



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ANANINDEUA
FACULDADE DE ENGENHARIA DE MATERIAIS

MARIA LUIZA DA SILVA MONTEIRO

Síntese de hidroxiapatita para aplicação em Biocerâmicas - uma revisão da literatura.

Ananindeua – PA

2021

MARIA LUIZA DA SILVA MONTEIRO

Síntese de hidroxiapatita para aplicação em Biocerâmicas - uma revisão da literatura.

Trabalho de conclusão de curso, apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Materiais, pela Faculdade de Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Prof^a. Dr^a: Verônica Scarpini Candido.

Ananindeua – PA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M772s Monteiro, Maria Luiza da Silva.
Síntese de hidroxiapatita para aplicação em Biocerâmicas - uma
revisão da literatura. / Maria Luiza da Silva Monteiro. — 2021.
63 f. : il.

Orientador(a): Prof^ª. Dra. Verônica Scarpini Candido
Coorientador(a): Prof. Dr. Alisson Clay Rios da Silva
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal do Pará, Campus Universitário de Ananindeua, Curso de
Engenharia de Materiais, Ananindeua, 2021.

1. Biomateriais. 2. Biocerâmicas. 3. Hidroxiapatita. 4.
Rotas de síntese. I. Título.

CDD 620.11

MARIA LUIZA DA SILVA MONTEIRO

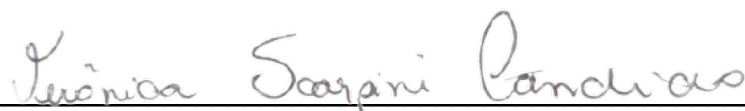
**SÍNTESE DE HIDROXIAPATITA PARA APLICAÇÃO EM BIOCERÂMICAS -
UMA REVISÃO DA LITERATURA.**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Materiais, pela Faculdade de Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Pará.

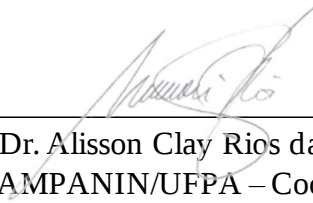
Data da aprovação: 16/06/2021

Conceito: Excelente

BANCA EXAMINADORA



Prof.ª Dr.ª Verônica Scarpini Candido
(FEMat/CAMPANIN/UFPA – Orientador)



Prof. Dr. Alisson Clay Rios da Silva
(FEMat/CAMPANIN/UFPA – Coorientador)



Prof. Dr. Marcos Vinicius da Silva Paula
(FEMat/CAMPANIN/UFPA – Examinador Interno)

Aos meus pais, Mario e Alcione, meus verdadeiros exemplos de humildade e força. Obrigada por tanto amor e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, Pai e Criador, pelo dom da vida. Por me permitir chegar até aqui e por nunca me abandonar. Por ser meu refúgio em todos os momentos.

Aos meus pais, Mario Correa Monteiro e Alcione de Fatima Oliveira da Silva, por sonharem comigo. Por acreditarem que eu seria capaz. Por me proporcionarem a conclusão da Universidade. A vocês toda a minha gratidão.

As minha irmãs Amanda, Marília e Clara, por serem minhas companheiras e estarem sempre ao meu lado. Por todo apoio e incentivo em minha caminhada.

A minha Orientadora Prof. D^a Verônica Scarpini Candido por tanto conhecimento, confiança, paciência, por entender minhas dificuldades e por ser minha principal incentivadora dentro da universidade.

Aos professores da Universidade Federal do Pará que fizeram parte da construção da minha carreira acadêmica e me permitiram conquistar o diploma de Engenheira de Materiais, formada pela maior Universidade do Norte.

A família Melo, por me receberem em sua casa e me acolherem com tanto carinho quando iniciei a universidade em uma cidade na qual eu não conhecia.

A minha grande amiga Lanna Hannah pela verdadeira amizade que formamos durante essa etapa em nossas vidas, obrigada por ser minha companheira de jornada.

Aos demais amigos da turma, em especial Lucas Rezende, Janylle Tavares e Anderson Almeida por nossa equipe de trabalho.

Ao Saymo Sousa por toda a ajuda durante minha caminhada. Por estar sempre presente, me incentivando e acreditando mesmo quando eu não acreditava.

A Marcia Tavares, minha coordenadora e amiga, por me fazer crescer de forma pessoal e profissional.

A todos, minha eterna gratidão por fazerem parte dessa etapa desafiadora da minha vida.

*“O conhecimento lhe dará a
oportunidade de fazer a diferença.”*

(Claire Fagin)

RESUMO

Presente de forma predominante no tecido ósseo, a hidroxiapatita pode ser sintetizada em laboratórios a partir várias rotas. Permitindo, assim, criar um biomaterial semelhantes a tecidos encontrados no organismo humano. Em razão dessa similaridade com a fase mineral dos ossos, a hidroxiapatita é um material frequentemente usado como uma biocerâmica para formulação de implantes, enxertos e substituições ósseas. O estudo de síntese de hidroxiapatita é uma linha de pesquisa muito importante para a ciência, tornando cada vez mais frequente trabalhos que envolvam a otimização dos parâmetros desse processo e das propriedades físico-químicas desse material. No presente trabalho é realizado uma revisão da literatura referente a síntese de hidroxiapatita para aplicação em biocerâmicas. Esse levantamento foi feito a partir da busca de trabalhos científicos, incluindo teses, dissertações, monografias e artigos publicados nos últimos cinco anos. O estudo realizado a cerca dessas rotas de síntese confirmou a gama de possibilidade de utilização desses processos e como é possível a otimização para facilitar e tornar ainda mais eficaz a produção desse material. O método de precipitação via úmida é o mais comumente usado por estudiosos, no entanto, vale ressaltar a viabilidade desse material a partir de rotas “via seca” incluindo os métodos hidrotermal e sol-gel.

Palavras-chave: Biomateriais, Biocerâmicas, Hidroxiapatita, rotas de síntese.

ABSTRACT

Predominantly present in bone tissue, hydroxyapatite can be synthesized in laboratories using several routes. Thus allowing to create a biomaterial similar to tissues found in the human body. Due to this similarity with the mineral phase of bones, hydroxyapatite is a material often used as a bioceramic for the formulation of implants, grafts and bone replacements. The study of hydroxyapatite synthesis is a very important line of research for science, making more and more frequent works involving the optimization of the parameters of this process and the physical-chemical properties of this material. In the present work, a review of the literature regarding the synthesis of hydroxyapatite for application in bioceramics is carried out. This survey was based on the search for scientific papers, including theses, dissertations, monographs and articles published in the last five years. The study carried out on these synthesis routes confirmed the range of possibilities for using these processes and how optimization is possible to facilitate and make the production of this material even more efficient. The wet precipitation method is the most commonly used by scholars, however, it is worth emphasizing the viability of this material from “dry route” routes including the hydrothermal and sol-gel methods.

Keywords: Biomaterials, Bioceramics, Hydroxyapatite, synthesis routes.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1 – Célula unitária na rede cristalina da hidroxiapatita	29
Figura 2 – Visão da estrutura atômica da hidroxiapatita. a) no eixo c; e b) perpendicularmente ao eixo c	30
Figura 3 – Imagens obtidas pelo MEV; a) HA + QS na superfície b) HA + QS na fratura, c) HA + Alg na superfície, d) HA + Alg na fratura	33
Figura 4 – Micrografias de MEV mostrando a morfologia do pó de HA (origem sintética)	34
Figura 5 – Padrões de difração para o Zn-HAP, HAP e HPA-osso	34
Figura 6 – Micrografias MEV da amostra de HA a 600 °C	35
Figura 7 – DRX da amostra de Hidroxiapatita pura	37
Figura 8 – Difração de raios X dos materiais calcinados em 700 °C	38
Figura 9 – Microscopia Eletrônica de Varredura dos materiais calcinados em 700 °C	39
Figura 10 – Micrografias de amostras de HA não calcinado (a) e HA após calcinação (b)	39
Figura 11 – Identificação da fase cristalina hidroxiapatita por análise de DRX	41
Figura 12 – Microscopia Eletrônica de nanopartículas de HA sintetizadas com diferentes condições experimentais	42
Figura 13 – Micrografias MEV para diferentes pós de HA. a) HAC, b) HAM, c) HAT e d) HAG	43
Figura 14 – DRX da síntese hidrotérmica entre β -TCP e CaO por 20 h em (a) 230 °C, (b) 250 °C, e por 48h em (c) 230 °C e (d) 250 °C.....	44
Figura 15 – MEV da síntese de HA por processo hidrotérmico a: (a) 230 °C por 20h, (b) 250 °C por 20h, (c) 230 °C por 48h e (d) 250 °C por 48h	45
Figura 16 – Fluxograma para obtenção da hidroxiapatita via método sol-gel	46
Figura 17 – DRX da amostra de HA obtida pelo método sol-gel	48

Figura 18 – DRX de CaHAP e Hap-M dopado	49
Figura 19 – DRX de pós sintetizados em a) e b) pH 7,5 e c) em pH 5,5, com secagem rápida (FD) e secagem convencional (CD), em diferentes temperaturas de calcinação. CT = temperatura de calcinação, ST = temperatura de síntese	50
Figura 20 – Difratoograma de raios-X realizado no pó de fosfato de cálcio tratado a 1300 °C durante 1 hora	53
Figura 21 – Difratoograma de raios-X realizado no pó de fosfato de cálcio tratado a 1300 °C durante 4 horas	54
Figura 22 – Morfologia da hidroxiapatita sinterizada a 1300 °C durante (a) 1 hora e (b) 4 horas	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação dos biomateriais de acordo com a resposta tecidual	20
Tabela 2 – Biocerâmicas, seus compostos, características e aplicações	21
Tabela 3 – Classificação das biocerâmicas	23
Tabela 4 – Representação das possíveis formas de interação entre superfície do implante e os tecidos adjacentes	23
Tabela 5 – Principais fosfatos de cálcio	25
Tabela 6 – Substituintes dos sítios das apatitas	26
Tabela 7 – Características mineralógicas da Apatita	26
Tabela 8 – Propriedades mecânicas da hidroxiapatita densa	28
Tabela 9 – Diferentes métodos de obtenção da HA	31

LISTA DE SIGLAS A ABREVIATURA

ACP	Fosfato de Cálcio Amorfo
Alg	Alginato de sódio
B.E.T	Método de Brunauer, Emmett e Telle
C	Cúbica
Ca/P	Razão molar Cálcio/Fósforo
CaP	Fosfatos de Cálcio
CDHA	Hidroxiapatita Deficiente em Cálcio
CFC	Cimentos de Fosfatos de Cálcio
DCPA	Fosfato Dicálcico Anidro
DCPD	Fosfato Dicálcico Dihidratado
DRX	Difração de Raio X
EDS	Espectroscopia de Energia Dispersa de Raio-X
FC	Fosfatos de Cálcio
FTIR	Infravermelho com Transformada de Fourier
HA	Hidroxiapatita
M	Monoclínica
MCPA	Fosfato Monocálcico Anidro
MCPM	Fosfato Monocálcico Monohidratado
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
OCP	Fosfato de Octacálcio
QS	Quitosana
RPM	Rotações Por Minuto
T	Tetragonal
TCP	Fosfato Tricálcio
TTCP	Fosfato de Tetracálcio
α - TCP	α -Fosfato Tricálcico
β -TCP	β -Fosfato Tricálcico

LISTA DE SIMBOLOS

Å angstrom

μm micrón

SUMÁRIO

1. Introdução	15
2. Objetivos	17
2.1. Objetivo geral	17
2.2. Objetivos específicos	17
3. Justificativa	17
4. Metodologia	18
5. Revisão Bibliográfica	19
5.1. Biomateriais	19
5.2. Biocerâmicas	21
5.3. Fosfatos de Cálcio	24
5.4. Apatitas	26
5.5. Hidroxiapatitas	27
5.5.1. Estrutura da Hidroxiapatita	29
5.6. Síntese da Hidroxiapatita	31
5.7. Métodos de Obtenção da Hidroxiapatita	31
5.7.1. Via úmida	32
5.7.1.1. Reação ácido base	32
5.7.1.2. Reação entre sais de fosfatos	36
5.7.2. Via seca	40
5.7.2.1. Método Hidrotermal	40
5.7.2.2. Método Sol-Gel	36
5.8. A influência da temperatura na síntese da hidroxiapatita	52
6. Conclusão	56
7. Referências	57

1. INTRODUÇÃO

Em busca de melhor qualidade de vida, por um aumento na expectativa de vida, na saúde e bem estar dos seres humanos, houve ao longo dos anos a crescente exploração científica dos biomateriais, os quais podem ser implantados para substituir ou corrigir tecidos.

Esses materiais associam bom desempenho mecânico, estabilidade física e química e biocompatibilidade (BOHNER *et al.*, 2005). Podem ser definidos como qualquer material sintético ou natural com aplicação em tecidos vivos como parte de um aparato médico ou implantes, que possuem propriedades que os tornam adequados ao uso biológico sem causar reações de rejeição (INCHAUSPE, 2017).

Dentro das classes de biomateriais pode-se encontrar os de origem metálicas, que possuem excelente desempenho mecânico e são amplamente utilizados como componentes estruturais submetidos a altas cargas de tração e compressão, como exemplo as ligas de titânio e o aço inoxidável (ANTUNES, 2018). Os de origem poliméricas sendo os mais empregados no âmbito médico devido a facilidade de ser produzido em formas variadas, pode-se citar o polietileno, poliéster e o silicone como exemplos (CARDOSO, 2020). Os de origem cerâmicas que possuem papel essencial no desenvolvimento de biomateriais por apresentarem propriedades cristalográficas e superior compatibilidade química com o meio fisiológico e com tecidos rígidos, como ossos e dentes, são exemplos de biomateriais cerâmicos a alumina, zircônia, hidroxiapatita, fosfato tricálcio (TCP) e vidros bioativos (ANTUNES, 2018). Também existem os biomateriais compósitos que são constituídos por uma fase contínua (matriz) e uma fase dispersa (componente de reforço) separadas por interfaces, onde ao realizar a combinação obtêm-se melhores propriedades mecânicas, melhor biocompatibilidade e bioatividade, como exemplo pode-se citar a fibra de carbono e a fosfato cálcio-colágeno (CARDOSO, 2020).

As cerâmicas biocompatíveis, ou biocerâmicas, objeto de estudo desse trabalho, são definidas como materiais sólidos inorgânicos, quimicamente inertes ou não. Estes produtos cerâmicos ou componentes são usados principalmente em implantes e substituições ósseas, possuindo uma composição química diferenciada, propriedades mecânicas e atividade biológica para adesão, migração e proliferação celular (CAVALCANTE, 2019). Algumas biocerâmicas possuem propriedades

osteocondutivas, por exemplo, a hidroxiapatita que fornece uma interface biocompatível ao interagir com a estrutura óssea (CAVALCANTE, 2019). Diante disso, este trabalho tem como objetivo realizar um estudo bibliográfico sobre as formas obtenção de hidroxiapatita para aplicação em biomateriais.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Realizar um estudo bibliográfico sobre as formas obtenção de hidroxiapatita para aplicação em biomateriais.

2.2. Objetivo específico

- Avaliar as rotas de síntese da hidroxiapatita que viabilizem sua aplicação como biomaterial.
- Analisar as diferentes propriedades que são adquiridas a partir da escolha da rota de síntese utilizada para obtenção de hidroxiapatita.
- Verificar a influência da temperatura no processo de sintetização da hidroxiapatita.

3. JUSTIFICATIVA

A Engenharia de Materiais, empregando os conhecimentos fundamentais, sintetiza, desenvolve, otimiza, modifica e aplica os materiais para as suas exigências. Os biomateriais vêm ganhando cada vez mais espaço e importância neste seguimento, e um deles é a hidroxiapatita. Esta possui características e propriedades que possibilitam sua utilização como uma biocerâmica de grande eficácia em implantes, enxertos e substituições ósseas. Isso porque esse material é um dos principais componentes da estrutura óssea. Assim, conhecer as rotas de síntese da hidroxiapatita para que o seu emprego seja realizado de forma ideal é indispensável. Compreender as técnicas que devem ser aplicadas de acordo com o objetivo do material a ser elaborado garante eficiência no desenvolvimento de novos biomateriais. Além disso, é fundamental o conhecimento das variáveis envolvidas no processo de síntese, buscando os resultados ideais para a produção dessa biocerâmica, pertencente a classe dos fosfatos de cálcio, que possui larga importância científica em grandes áreas como medicina, engenharias, biologia e ciência dos materiais.

4. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi realizada consultando trabalhos relacionados aos processos de síntese da hidroxiapatita publicados nos últimos cinco anos. As plataformas de pesquisas utilizadas foram:

- Scientific Electronic Library Online (SciELO);
- Science Direct;
- Periódicos CAPES;
- Catalogo de Teses e Dissertações – CAPES;
- World Wide Science.

Para a assertividade na busca pelo assunto, foram utilizadas palavras chaves durante a pesquisa, como: biomateriais, biocerâmicas, fosfatos de cálcio e hidroxiapatita. Além disso foram pesquisados assuntos referentes as rotas de síntese da hidroxiapatita, a influência da temperatura no processo de sinterização e também as técnicas de obtenção utilizando recursos sintéticos e recursos naturais. A pesquisa foi realizada inteiramente buscando trabalhos atuais como teses, dissertações e monografias e também artigos científicos publicados em revistas renomadas.

5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5.5. Biomateriais

O estudo sobre os Biomateriais tem como base um campo de pesquisa que envolve grandes áreas, como biologia, engenharias e ciência dos materiais. São inúmeras as aplicações que este material pode ser utilizado com eficácia, como exemplo, próteses e membros artificiais, lentes de contato, dispositivos de liberação controlada de agentes bioativos e de reparação de tecidos danificados (PIRES, 2017). Os biomateriais são empregados há centenas de anos como alternativa médica na tentativa de melhorias para a saúde humana, no entanto seu estudo sistemático iniciou-se nas últimas décadas (PIRES, 2017).

A primeira vez que se abordou sobre esta linha de pesquisa foi em 1969 na universidade de Clemsom, Carolina do Sul (E.U.A.). A partir disso, a definição para os biomateriais vem se aprimorando de acordo com a evolução da pesquisa acerca deste material (LOPES, 2020).

Na conferência de consenso em Biomateriais para aplicações clínicas, que aconteceu no ano de 1982, foi definido biomaterial como qualquer substância ou uma combinação de substâncias, exceto droga, com origem sintética ou natural, que possa ser usada por um período de tempo, completa ou parcialmente como parte de um sistema que trate, aumente ou substitua qualquer tecido, órgão ou função do corpo (HELMUS E TWEDEN, 1995). Assim, trata-se de uma substância que objetiva interagir com um sistema biológico na tentativa de promover o reparo de órgãos ou tecidos lesionados, ou ainda aumentar ou substituir uma função natural dos mesmos. Sendo este material de origem natural ou sintética (GUERRERO, 2019).

Os biomateriais são biocompatíveis com o sistema biológico com o qual estão interagindo, estes possuem propriedades físico-químicas adequadas e eficientes, incluindo força, rigidez, biodegradabilidade e porosidade, que são necessárias para uso em aplicações biomédicas (NAYAK *et al.*, 2018). São inúmeras as aplicações dos biomateriais, mas, vale ressaltar seu uso como matrizes temporárias ou scaffolds que causam interações celulares desejáveis, por meio de análises topográficas e biológicas, de nano ou microescala, que contribuem na formação de novos tecidos (NAYAK *et al.*, 2018).

Quanto a origem dos biomateriais é possível classifica-los como: materiais autógenos quando são provenientes do próprio organismo, apresentando uma característica importante que é a possibilidade de manutenção da viabilidade celular e sem possibilidades de rejeição. Materiais alógenos oriundos de outros indivíduos da mesma espécie, podem ser misturados ao tecido autógeno ou utilizados de forma individual, tem como vantagem a capacidade de serem armazenados em bancos. Materiais xenógenos provenientes de indivíduos de outras espécies sendo assim de fácil obtenção. E têm-se os materiais aloplásticos, produzidos sinteticamente com características biocompatíveis, como por exemplo as biocerâmicas, fosfatos tricálcio e a hidroxiapatita (RIBEIRO, 2019).

A aplicação de biomateriais é um processo complexo que é capaz de apresentar respostas biológicas diferentes ao organismo, sendo assim, segundo essas respostas, pode-se classificar os biomateriais como: Bioinertes que apresentam resposta interfacial mínima, e formam uma fina capa fibrosa envoltória, tornando quase imperceptível, e liberação mínima de componentes. Como exemplo, podemos citar a alumina (Al_2O_3), a zircônia (ZrO_2) e o dióxido de titânio (TiO_2) (DUMONT, 2017). Materiais bioativos que apresentam resposta biológica caracterizada pela interação íntima com o tecido, que parece ser química, sem a interposição da camada fibrosa. Como exemplo dessa classe de materiais temos a hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$], o fosfato tricálcio [$Ca_3(PO_4)_2$] e os vidros bioativos (DUMONT, 2017). E os absorvíveis, sendo os biomateriais que depois de certo período de tempo em contato com os tecidos são degradados pelo organismo, são exemplos o fosfato tricálcio e o ácido polilático (DUMONT, 2017). A tabela 1 abaixo apresenta de forma resumida essa classificação dos biomateriais tendo em vista a resposta tecidual e o tipo de materiais utilizados para cada situação (RIBEIRO, 2019).

Tabela 1 – Classificação dos biomateriais de acordo com a resposta tecidual.

BIOMATERIAIS	TIPO DE LIGAÇÃO	EXEMPLOS
Bioinertes	Fixação mecânica	Zircônia, Alumina, Titânio
Biocompatíveis	Crescimento tecidual	Polímeros, Metais
Bioativos	União química com tecidos	HA, Biovidros
Reabsorvíveis	Substituição por tecido	Polímeros, Fosfatos Tricálcio

Fonte: RIBEIRO, 2019

5.2. Biocerâmicas

É possível definir as biocerâmicas como compostos policristalinos não metálicos, refratários, inorgânicos, que, são altamente biocompatíveis (devido à sua inércia em condições aquosas). Por conseguinte, podem e têm sido amplamente utilizados como objetos de estudo para seu uso em implantes, substituições e reparos em constituições ósseas e dentárias (ROSAS, 2017).

As biocerâmicas podem ser elaboradas a partir conjuntos de materiais da tabela periódica, como a alumina, compostos de zircônia, magnésia, carbono, sílica e cálcio, e entre outros. A fabricação desses compostos pode ser de forma densa ou porosa, sob a forma de cristais, pós, partículas, grânulos, scaffolds e / ou revestimentos. A porosidade influencia fortemente a resistência, módulo de elasticidade, resistência à oxidação, resistência ao desgaste e outras propriedades importantes. Essa característica facilita a ocorrência de um forte entrelaçamento do tecido como implante, favorecendo com isso a resistência do material in vivo (CARDOSO, 2020).

Essa classe de materiais é fundamental para o desenvolvimento de biomateriais por apresentarem características e propriedades mecânicas e funcionais com grande eficácia para importantes aplicações como próteses ortopédicas, dispositivos para a reconstrução odontológica e maxilo-facial e preenchimentos ósseos. As principais cerâmicas utilizadas na área da saúde são a alumina (Al_2O_3), zircônia (ZrO_2), os fosfatos de cálcio (CaP) e os vidros e vitrocerâmicas (PORTO, 2019). A tabela 2 apresenta as biocerâmicas mais usuais e seus compostos que são utilizadas clinicamente, as principais características e exemplos de aplicações.

Tabela 2 – Biocerâmicas, seus compostos, características e aplicações.

Biocerâmicas	Principais compostos	Características	Aplicações
Alumina	Al_2O_3	- Elevada dureza;	- Implantes odontológicos;
	$\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$	- Resistência a compressão;	- Acetábulo de quadril;
	$\beta\text{-Al}_2\text{O}_3$	- Resistência a abrasão;	- Cabeças femorais;
	Safira (Alumina monocristalina)	- Quimicamente inertes;	- Próteses de joelho;
		- Estável ao meio biológico.	- Elementos para reconstrução maxilo-facial;
			- Parafusos para ossos;
			- Substitutos de ossículos do ouvido médio;
			- Substituições segmentares de ossos.

Zircônia	Monoclínica (M)	Comparada a alumina;	- Confeção de peças femorais em próteses de quadril;
	Cúbica (C)	- Maior força;	- Próteses de joelho;
	Tetragonal (T)	- Menor dureza; - Menor módulo elástico.	- Próteses de ombro; - Material odontológico;
Fosfatos de cálcio	Hidroxiapatita (HA)	- Excelente biocompatibilidade;	- Reconstruções crânio-maxilo-facial;
	Fosfatos Tricálcico (TCP)	- Comportamento bioativos;	- Tratamento de defeitos ósseos;
	α -TCP	- Elevados níveis de osteointegração e osteocondução;	- Não formação de tecido fibroso;
	β -TCP	- Potencial osteocondutivo;	- Reduzido tempo de cicatrização.
	Cimentos de fosfatos de cálcio (CFC)	- Rápida absorção.	- Íntima adesão implante/tecido
Biovidro	Bioglass	- Formação superficial de HA carbonatada biologicamente ativa;	Reparo e regeneração óssea na:
		- Forte ligação interfacial ao tecido ósseo; - Força de adesão interfacial resistente a altos esforços mecânicos	- Ortopedia; - Periodontia; - Reconstrução maxilo-facial; - Cirurgia da coluna vertebral; - Reconstruções otorringolaringológicas.

Fonte: PORTO, 2019

Para garantir que uma biocerâmica pode ser utilizada como biomaterial deve possuir determinadas propriedades, sendo: não tóxica, não cancerígena, não alérgica, não inflamatória, biocompatível e biofuncional no seu tempo de vida no hospedeiro. Baseando-se na sua reatividade no tecido fisiológico, pode-se destacar três grandes categorias (COSTA, 2017):

- Relativamente inerte ou não reabsorvível: são biocerâmicas que mantêm suas propriedades físicas e mecânicas dentro do hospedeiro. Exemplo: Al_2O_3 e ZrO_2 ;
- Semi-inerte ou bioativa: são biocerâmicas que exercem influência biológica sobre o tecido e são influenciadas por ele. Sendo assim, bioatividade é a resposta interfacial do tecido para o material que resulta em uma ligação com o tecido. Exemplo: HA;
- Biodegradável ou reabsorvível: são cerâmicas que degradam quando implantadas no hospedeiro. Exemplo: Fosfato tricálcico (TCP).

Outra possível classificação se dá de acordo com a resposta desenvolvida na interface tecido vivo/implante, onde as biocerâmicas podem ser agrupadas em quatro classes, de acordo com a Tabela 3, é possível notar que a hidroxiapatita se classifica em porosa visto que o crescimento do tecido interno dá-se através de uma estrutura contendo poros, e bioativa ocorrendo uma ligação entre a interface/implante intensa, fato que pode ser explicado pelas suas características, além de estar relacionada com sua forma de obtenção (fator determinante da classificação) (SANTOS, 2019). A tabela 3 apresenta essa classificação.

Tabela 3 – Classificação das biocerâmicas.

Tipos de Biocerâmicas	Interação com o tecido	Exemplos
Inertes	Não há interação química nem biológica	Alumina
Porosas	Ocorre o crescimento interno dos tecidos através dos poros	Aluminatos e Hidroxiapatita porosa
Bioativas	Ocorre forte ligação na interface osso-implante	Biovidros, Hidroxiapatita e vitrocerâmicas
Reabsorvíveis	As cerâmicas são degradadas e substituídas pelos tecidos	Gesso e fosfatos tricálcico

Fonte: Santos, 2019.

É possível ainda classificar as biocerâmicas conforme o tipo de resposta promovido pelo tecido vivo ao estar em contato com esse biomaterial. Essas especificações podem ser observadas na tabela 4.

Tabela 4 - Representação das possíveis formas de interação entre superfície do implante e os tecidos adjacentes.

Material	Reação do tecido
Tóxicos	Morte do tecido.
Não tóxicos e porosos	Crescimento e fixação biológica.
Não tóxicos e inertes	Formação de uma cápsula de tecido fibroso ao redor do implante, com espessura variável.
Não tóxicos e Bioativos	Ocorre a ligação na interface tecido-implante.

Não tóxicos e Bioabsorvível	Ocorre substituição do tecido adjacente.
-----------------------------	--

Fonte: Schroeder, 2017

5.3. Fosfatos de cálcio

A constituição dos fosfatos de cálcio é determinada por íons de cálcio (Ca^{2+}) juntamente com ortofosfatos (PO_4^{3-}), metafosfatos (PO_3^{1-}) ou pirofosfatos ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$) e, ocasionalmente, hidrogênio ou íons de hidróxido. Há uma grande variedade de compostos de fosfatos de cálcio e estes geralmente são classificados segundo a razão molar Ca/P (SANTOS, 2019).

Os fosfatos de cálcio (FC) representam um dos biomateriais mais utilizados como substituo ósseo. Eles estão presentes nos ossos, dentes, e nos tendões dos mamíferos, conferindo dureza e estabilidade a esses órgãos. Existem 11 tipos de fosfatos de cálcio, com uma razão molar de Ca/P entre 0.5 e 2. A Hidroxiapatita (HA) é o FC mais utilizado em aplicações médicas. Além disso, estudos recentes mostraram que as partículas de HA inibem o crescimento de muitos tipos de células cancerígenas (ZELAYA, 2019).

Devido a características como biocompatibilidade, bioatividade, ausência de toxicidade e alta biodegradabilidade, o fosfato de cálcio torna-se um dos principais biomateriais para substituição e regeneração do tecido ósseo (de Faria *et al*, 2018). Um dos fosfatos de cálcio mais utilizados na produção de revestimentos ósseos é a HA ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_2(\text{OH})_2$), devido ao seu composto inorgânico estar presente em vários tecidos na sua fase mineral (dentes e ossos), além disso, a estrutura cristalina da hidroxiapatita permite substituições iônicas e Ca pode ser substituído por metais como Pb^{2+} , Mg^+ , Zn^{2+} , Fe^{2+} e Sr^{2+} (RATNAYAKE *et al.*, 2017).

Considerando os materiais de origem sintética, os fosfatos de cálcio são os que apresentam maior eficácia e bons resultados em enxertos ósseos. A principal justificativa para esse bom desempenho pode ser atribuída ao fato de o osso ser composto de 60% a 70% de fosfato de cálcio. Estes materiais apresentam biocompatibilidade com o tecido do hospedeiro. A hidroxiapatita e o fosfato tricálcico são usados para enxerto de osso na forma de grânulos, “scaffolds” e blocos densos, recobrimentos que servem como arcabouço para a formação de um novo osso (PEREIRA, 2017).

Os fosfatos de cálcio variam na composição química e em valores de solubilidade. A estabilidade das fases CaP é diretamente relacionado à presença de água na fase de síntese e o meio em que é aplicado. Na temperatura corporal, cerca de 37 °C, apenas duas fases desses fosfatos são estáveis quando em contato com fluidos corporais. Em condições onde que o pH é mais baixo do que 4,2, a fase estável é fosfato dicálcico dihidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), e quando o pH é superior a 4,2, a fase estável é HA [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] (GOMES, 2019). No entanto, em maior temperatura, outras fases podem estar presentes, como o β -Fosfato tricálcico (β -TCP) [$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] e fosfato de tetracálcio [$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$]. Esses CaPs, quando calcinados em altas temperaturas e em ambiente seco, ao interagir com água ou fluidos corporais, degradam-se e formam HA. HA é um dos sais mais estáveis à temperatura ambiente e é geralmente carbonatado e deficiente em cálcio com uma relação Ca/P igual a 1,67. Na Tabela 5, são apresentados alguns desses fosfatos de cálcio (GOMES, 2019).

Tabela 5 – Principais fosfatos de cálcio.

Ca/P	Nome	Símbolo	Formula
0,5	Fosfato monocálcico monohidratado	MCPM	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
0,5	Fosfato monocálcico anidro	MCPA	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$
1,0	Fosfato dicálcico dihidratado	DCPD	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
1,0	Fosfato dicálcico anidro	DCPA	CaHPO_4
1,33	Fosfato de octacálcio	OCP	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
1,5	α -fosfato tricálcico	α - TCP	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
1,5	β -Fosfato tricálcico	β - TCP	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
1,2 – 2,2	Fosfato de cálcio amorfo	ACP	$\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$
1,5 – 1,67	Hidroxiapatita deficiente em cálcio	CDHA	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x} \quad (0 < x < 1)$
1,67	Hidroxiapatita	HA	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
2,0	Fosfato de tetracálcio	TTCP	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$

Fonte: GOMES, 2019

A osteocondução (processo pelo qual o material implantado serve de suporte para o crescimento do tecido ósseo) foi uma propriedade descoberta nas cerâmicas de fosfato de cálcio. Esta condição fez com que pudesse conferir atividade regenerativa biológica

nestes materiais, considerando que as características estruturais sejam cuidadosamente projetadas. A composição da fase única e as características estruturais das cerâmicas porosas de Ca/P osteocondutoras permitem que ela interaja com moléculas sinalizadoras e matrizes extracelulares no sistema hospedeiro, criando um ambiente local propício para a formação de novos ossos (TANG *et al.*, 2018).

5.4. Apatitas

A origem do nome apatita vem do grego e significa “apato”, que quer dizer “engano”. A justificativa para esse nome se dá pois inicialmente as apatitas foram equivocadamente confundidas com uma pedra preciosa, a turmalina. As apatitas são encontradas na natureza em rochas ígneas e em organismos vivos como constituinte de ossos e dentes. A fórmula geral deste mineral é $M_{10}(ZO_4)X_2$. Diversos elementos podem ocupar os sítios M, Z e X. Na Tabela 6 estão apresentados os elementos substituintes dos sítios da apatita (FERRUZI, 2017).

Tabela 6 - Substituintes dos sítios das apatitas.

Sítios	Elementos
M	Ca, Sr, Ba, Cd, Pb, entre outros
Z	P, As, S, Si, Ge, CO ₃ , entre outros.
X	F, Cl, OH, O, Br, CO ₃ , entre outros.

Fonte: Ferruzzi, 2017

Os fosfatos de cálcio amorfo, brushita, monetita, fosfato octacálcio, fosfato tricálcico, pirofosfato de cálcio e apatita são os fosfatos de cálcio de relevância biológica. Dentre as fases minerais presentes em calcificações normais, ou seja, não patológicas, as apatitas são as mais comumente encontradas (PEREIRA, 2017).

A apatita possui um sistema de cristalização hexagonal com hábito prismático ou tabular. Algumas características desse material estão listadas na Tabela 7 (VIEIRA, 2017).

Tabela 7 – Características mineralógicas da Apatita.

Classe mineral	Fosfato
Espécie mineral	Apatita
Sistema Cristalino	Hexagonal; hábito tabular ou prismático

Fórmula Química	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{F}, \text{OH}, \text{Cl})$
Nomes utilizados no mercado	Apatita olho-de-gato, pedra-asparago e apatita
Cores	Azul, verde, amarelo, roxa, incolor, rosa. marrom e violeta
Transparência	Transparente a translúcida
Brilho	Vítreo
Índice de refração	1,628 – 1,651
Densidade relativa	3,1 a 3,2
Fratura	Conchoidal a irregular
Dureza	5

Fonte: Adaptado de VIEIRA, 2017.

5.5. Hidroxiapatita

Pertencente ao grupo das apatitas, a Hidroxiapatita (HA) é considerada um dos três componentes básicos do osso humano. Assim, de maneira geral podemos dizer que o corpo humano é constituído por três componentes básicos: água, colágeno e hidroxiapatita (ANTUNES, 2018).

O osso possui uma matriz orgânica fortalecida por uma fase mineral, que possui principalmente os fosfatos de cálcio em sua composição. Dentre as fases minerais a que se destaca é a hidroxiapatita, que é considerado o mais importante composto. A hidroxiapatita é uma biocerâmica com características bioativa, biocompatível, osteocondutiva, muito semelhante estruturalmente, fisicamente e quimicamente com a matriz mineral óssea, sendo muito utilizada em substituições nesse seguimento por sua similaridade com a fase mineral dos ossos, no entanto apresenta como característica fragilidade e uma baixa resistência mecânica o que é comum nas cerâmicas (CARDOSO, 2020).

A HA apresenta propriedades que conferem à essa biocerâmica um potencial de utilização em uma gama de aplicações:

- Fabricação de produtos biomédicos, tais como, implantes dentários, na reconstrução maxilofacial e revestimento de próteses ortopédicas, dentárias e maxilares (TOMAS *et al.*, 2018);
- Purificação da água e tratamento de efluentes (HE *et al.*, 2017).

- Reações químicas envolvendo catálise heterogênea (FIHRI *et al.*, 2017; SAHA *et al.*, 2018).

É possível obter a hidroxiapatita estruturalmente de forma porosa ou densa. Ambas apresentam biocompatibilidade com o organismo após sua implantação. As cerâmicas de hidroxiapatita porosa (até 60%) são completamente convertidas em tecido ósseo natural, no entanto, o seu uso é restrito por não suportarem cargas muito elevadas. A hidroxiapatita densa é compatível com os tecidos ósseos e exibe uma biodegradação insignificante após seis meses da sua implantação (MASSELI, 2018). A tabela 8 apresenta as principais propriedades mecânicas da HA densa (CARDOSO, 2020).

Tabela 8 – Propriedades mecânicas da hidroxiapatita densa.

Densidade Teórica	3,156 g/cm ³
Dureza	500-800 HV, 2000-3500 Knoop
Resistência a tração	40-100 Mpa
Resistência a flexão	20-80 Mpa
Resistência a compressão	100-900 MPa
Módulo de elasticidade	70-120 GPa
Tenacidade a fratura	Aproximadamente 1 MPa

Fonte: Cardoso, 2020

Características como: forma, tamanho, pureza e homogeneidade da hidroxiapatita são importantes para sua funcionalidade em várias aplicações. Quando aplicada à engenharia de tecidos, utiliza-se a hidroxiapatita de tamanho nanométrico, já que proporciona biocompatibilidade adequada e integração com o osso (COSTA, 2017).

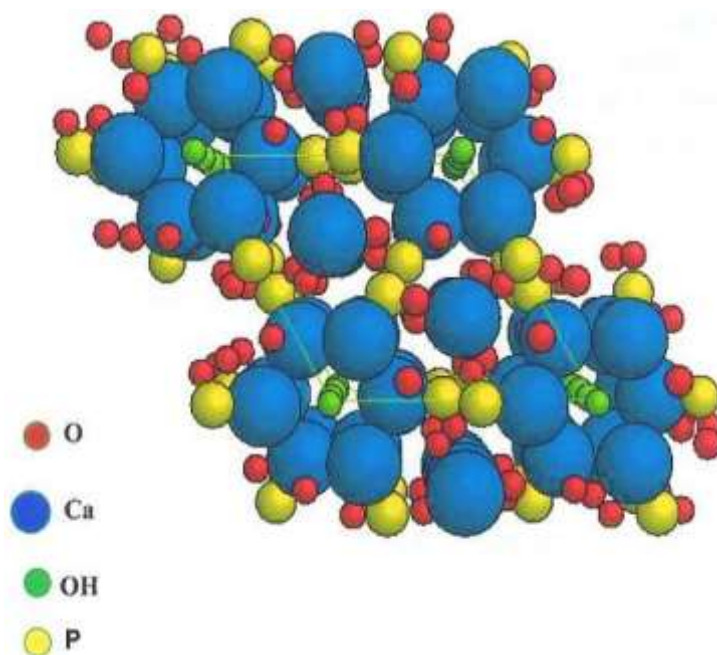
Além das características citadas acima, fatores como a pureza, morfologia, estequiometria e microestrutura são consideráveis, pois afetam sua toxicidade celular, propriedades mecânicas, osteocondutividade, biocompatibilidade e bioatividade. Logo, as propriedades físicas e químicas do material são de extrema importância. Diante disso, vários métodos foram desenvolvidos para sintetizar hidroxiapatita, tais como método de via úmida, método via seca, método hidrotermal e métodos combinados (COSTA, 2017).

5.5.1. Estrutura da hidroxiapatita

A hidroxiapatita é considerada a principal representante do grupo dos fosfatos de cálcio, sua fórmula estequiométrica é representada por: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Possui razão Ca/P igual a 1,67, no entanto é possível observar composições também estáveis em outras proporções, especialmente na HA sintetizada no tecido conjuntivo ósseo, estabelecendo constante interação com fluidos de pHs variados produzidos pelo organismo (LOPES, 2020).

Sua estrutura apresenta célula unitária hexagonal, com grupo espacial P6₃/m sendo P um sistema hexagonal primitivo com coordenadas $a = b = 9,43 \text{ \AA}$, $c = 6,88 \text{ \AA}$ e ângulos $\alpha = \beta = 90^\circ$ e $\gamma = 120^\circ$ (ANTUNES, 2018). Pode-se observar esta célula unitária na rede cristalina na Figura 1 (KAY *et al.*, 1964).

Figura 1 – Célula unitária na rede cristalina da hidroxiapatita.

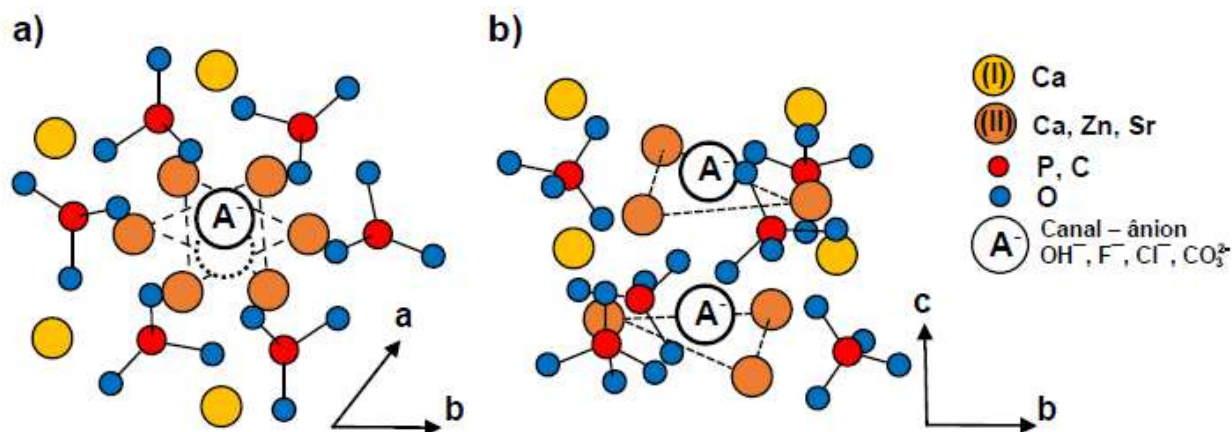


Fonte: KAY *et al.*, 1964.

Ao observar a figura 2 é possível analisar a estrutura da HA com simetria hexagonal com quatro tipos diferentes de posições cristalográficas na célula unitária. Quatro íons de cálcio por célula unitária, chamados Ca (I), estão em colunas paralelas ao longo do eixo de máxima simetria da HA c . Eles são circundados por nove átomos de oxigênio. Outros íons de cálcio, seis por célula unitária, chamados Ca (II), formam dois triângulos equiláteros ao longo do eixo c em $z = 1/4$ e $3/4$. O eixo c denominado de canal aniônico,

é ocupado por ânions monovalentes (comumente OH^- , F^- , Cl^-) e por CO_3^{2-} . O espaço entre os íons de Ca (II) permite o movimento do ânion ao longo do eixo da coluna. A estrutura é completada por seis ânions PO_4^{3-} , onde cada átomo de P é coordenado por quatro átomos de oxigênio (ZELAIA, 2019).

Figura 2 – Visão da estrutura atômica da hidroxiapatita. a) no eixo c; e b) perpendicularmente ao eixo c.



Fonte: Zelaia, 2019

A célula unitária de HA com 44 átomos por célula unitária é composta de grupos iônicos Ca^{2+} , PO_4^{3-} e OH^- dispostos juntos na forma hexagonal (TOMAS *et al.*, 2018).

5.6. Síntese da hidroxiapatita

Diversas técnicas e rotas de síntese veem sendo testadas com o objetivo de obter o pó de HA com elevado índice de pureza, no entanto para obter esse parâmetro a escolha ideal para o método de obtenção é fundamental. Durante os experimentos de síntese vários parâmetros são analisados, como é o caso da temperatura, pressão do sistema e o pH do meio. Após finalizada a síntese, técnicas de caracterização são utilizados para comprovar a eficácia da metodologia utilizada. Nesse contexto, observa-se difração de raio X (DRX), infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de energia dispersa de raio-x (EDS), ensaio de porosimetria e espectroscopia de absorção na região do UV-visível são algumas das técnicas usadas (MEDEIROS, 2017).

A hidroxiapatita produzida em laboratório comparada a encontrada no tecido ósseo possui alta similaridade, e essa condição contribui para a evolução e o desenvolvimento

de métodos para síntese do biomaterial para aplicação biomédica (SZCZES *et al.*, 2017).

Essas técnicas de obtenção podem ser por via sólida ou úmida, onde inúmeros métodos têm sido utilizados como técnicas por precipitação, síntese hidrotérmicas, processo sol-gel e outras. Algumas alterações estão sendo aplicadas nas técnicas clássicas de obtenção da HA para o preparo de pós com estequiometria, grau de cristalinidade, morfologia, ou substituições iônicas variáveis para cada aplicação específica (RIBEIRO, 2019).

5.7. Métodos de obtenção de Hidroxiapatita

Estudos sobre os métodos de síntese da hidroxiapatita vêm sendo muito explorados por pesquisadores, procurando-se o aprimoramento na produção de materiais de baixo custo e com maior resistência mecânica. Sua produção a baixas temperaturas tem baixa cristalinidade, obtendo um material mais frágil. Quando preparada a altas temperaturas, apresenta boa cristalinidade, conseguindo-se produzir um material mais resistente e de fácil manipulação (VIANA, 2020). Assim, as rotas analisadas são por via úmida e por via seca, as duas correspondem as mais importantes e utilizadas nesse seguimento.

5.7.1. Via úmida

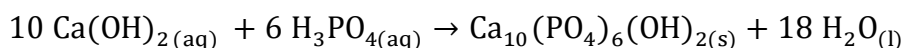
Um dos métodos de síntese da hidroxiapatita é o da precipitação, que pode ser chamada também de precipitação úmida, química ou aquosa. Este é o mais aplicado popularmente. Pode ser realizado de duas formas: uma, envolvendo reações de neutralização de soluções ácidas e alcalinas, a outra, envolve reações entre sais de fosfato de cálcio (RIBEIRO, 2019).

5.7.1.1. Reação ácido base

O método de reação ácido-base consiste, na adição gota a gota de ácido fosfórico, H_3PO_4 , na suspensão de hidróxido de cálcio, $Ca(OH)_2$, em agitação. A facilidade de utilização desse método é justificada por apresentar como subproduto da reação somente água. Ainda pode-se ressaltar que os reagentes utilizados são de baixo custo e de fácil acesso. Esta técnica permite que ao final do processo de síntese, seja possível a realização de sinterização em temperaturas e tempos menores que o atribuído a fusão da HA, obtendo um material sólido e estável (REIS, 2018).

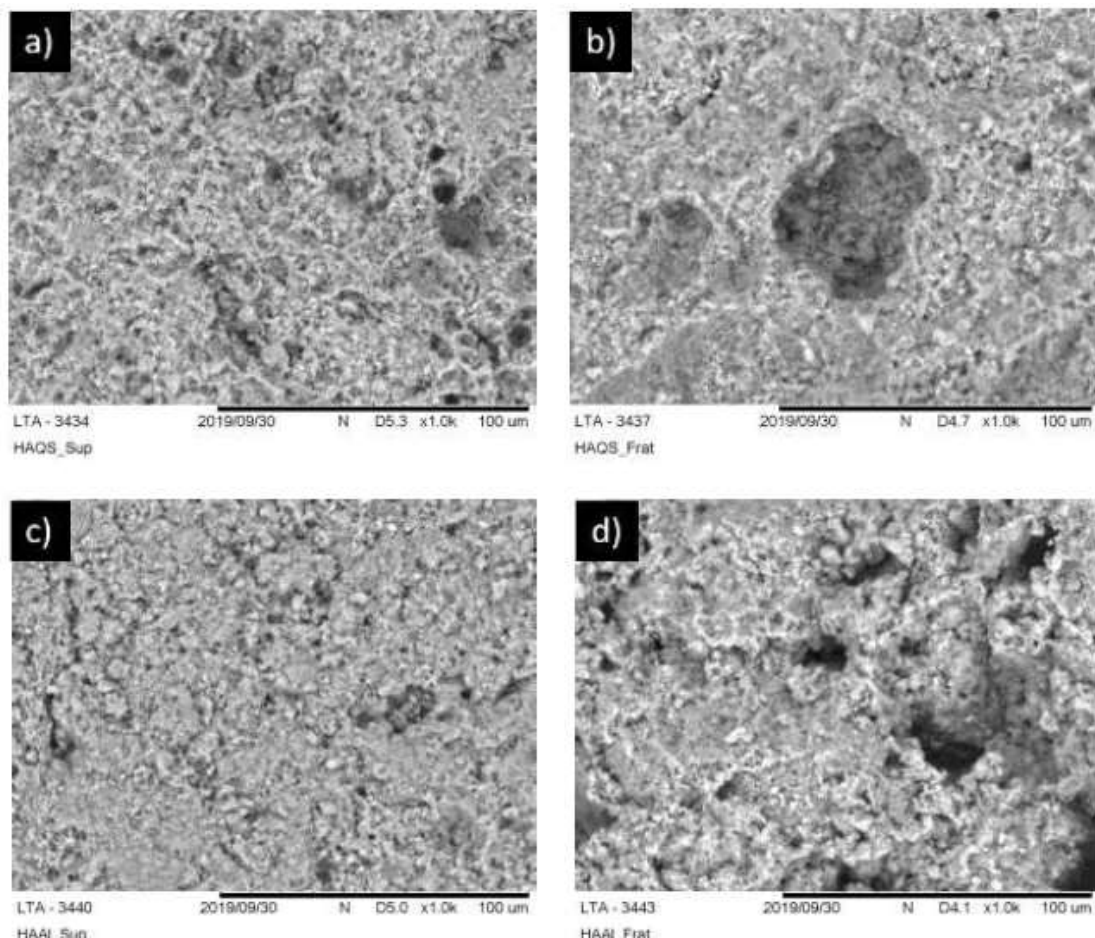
De maneira sucinta, essa metodologia consiste numa reação entre ácido fosfórico e hidróxido de cálcio de forma a produzir a hidroxiapatita. Essa relação é exemplificada na equação 1 (MEDEIROS, 2017).

Equação 1



Cardoso (2020), teve como objetivo obter pastas de hidroxiapatita com quitosana (QS) e hidroxiapatita com alginato de sódio (Alg) na forma injetável com o intuito de desenvolver pastas de fosfatos de cálcio para aplicação em regeneração óssea. Utilizou a rota de síntese de hidroxiapatita por precipitação química mediante a reação entre H_3PO_4 e Ca(OH)_2 . Preparou uma suspensão de Ca(OH)_2 na concentração de 0,5M, e realizou nesta suspensão o gotejamento de uma solução de H_3PO_4 na concentração de 0,5M sob agitação constante a temperatura ambiente. A suspensão se manteve sob agitação constante por 6h. Em seguida o material foi filtrado e seco em estufa a 100°C por 24h. O material sólido formado foi calcinado a 800 °C por 3h. O resultado obtido através da microscopia eletrônica de varredura (MEV), apresentados na figura 3, comprovou que o método se mostrou eficaz e no seu material final apresentou a presença de grãos de hidroxiapatita compactados com contornos esféricos regulares.

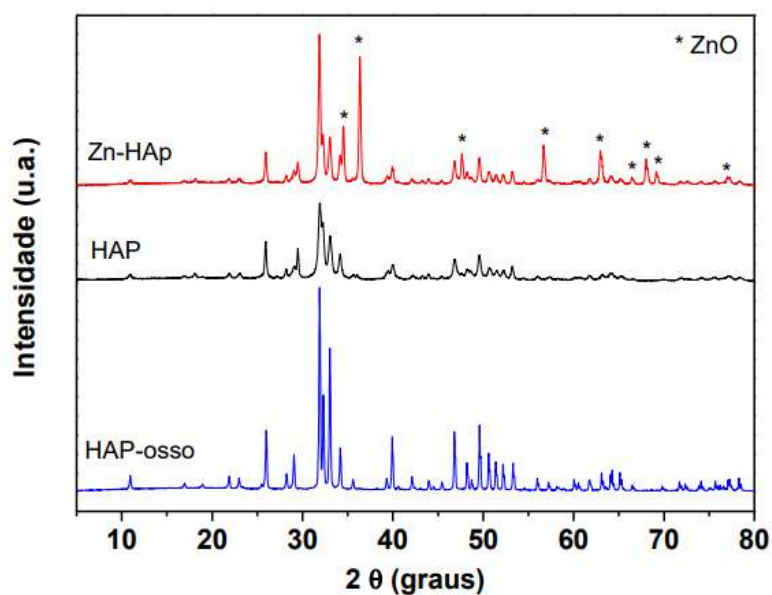
Figura 3: Imagens obtidas pelo MEV; a) HA + QS na superfície b) HA + QS na fratura, c) HA + Alg na superfície, d) HA + Alg na fratura.



Fonte: Cardoso, 2020.

Farias (2019), produziu hidroxiapatita a partir do método reação ácido base entre os precursores $\text{Ca}(\text{OH})_2$ e H_3PO_4 . As quantidades das soluções foram obtidas por cálculo determinado de acordo com a razão molar entre cálcio e fósforo, $\text{Ca/P} = 1,67$. Após a sintetização o pó obtido foi calcinado a 900°C por 2h. O autor realizou a caracterização do material utilizando a análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), apresentada na figura 4, e verificou que a morfologia da HA apresentou forma quase esférica, com ampla distribuição granulométrica, partículas menores e aglomeradas, com a presença de porosidade de diferentes dimensões. Pelo estudo teórico realizado durante o trabalho, ressalta que a presença de poros menores deve ser destacada porque permitem uma melhor interação e facilita o crescimento de fibroblastos, quando estes são aplicados como biomateriais.

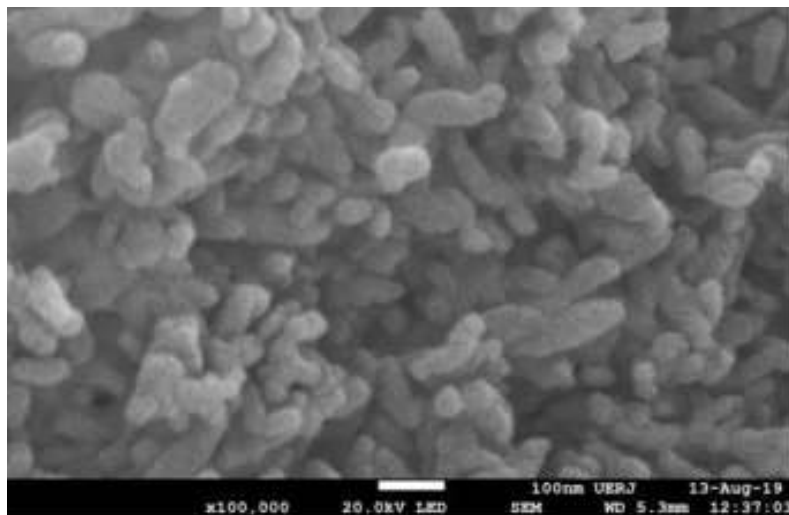
Figura 4: Micrografias de MEV mostrando a morfologia do pó de HA (origem sintética).



Fonte: Souza, 2019

Horta (2020) sintetizou hidroxiapatita pela rota ácido base utilizando casca do ovo de galinha como fonte para obtenção de óxido de cálcio. Para isso, imergiu as cascas em água destilada e realizou o aquecimento por 30 minutos a 60 °C. O material foi seco à temperatura ambiente e depois calcinado em mufla a 1000 °C por duas horas para eliminação de todo o material orgânico e conversão do carbonato de cálcio (CaCO_3) em óxido de cálcio (CaO). Uma solução de 50 mL de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ foi preparada a partir de 2,7g do CaO obtido. Depois, 50 mL da solução H_3PO_4 . O precipitado obtido foi envelhecido, filtrado a vácuo, lavado, seco a 100 °C por 5 h e depois calcinado a 600 °C por 2h. O autor realizou a Microscopia Eletrônica de Varredura e verificou que a amostra tem uma morfologia semelhante a um bastão, característicos de hidroxiapatita conforme apresentado na figura 6.

Figura 6: Micrografias MEV da amostra de HA a 600 °C.

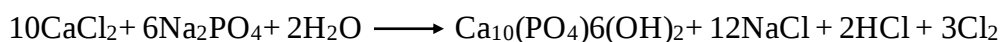


Fonte: Horta, 2020

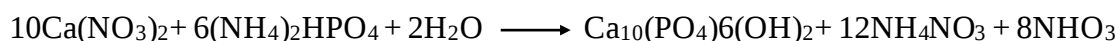
5.7.1.2. Reação entre sais de fosfato

O método de reação entre os sais de fosfato e cálcio normalmente acontece entre nitrato de cálcio $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ e fosfato de amônio $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, porém, outras combinações de sais de cálcio e fosfato são possíveis. Comumente emprega-se, hidróxido de amônio para elevar o pH da solução para manter a solução acima de pH 7,0 (CLARK *et al*, 2017). A partir de reações entre sais de fosfato é possível a obtenção de cristais de hidroxiapatita com baixa cristalinidade (partículas menores que $10\mu\text{m}$) similar aos tecidos naturais. As equações 2 e 3 mostram as reações químicas envolvidas nessa metodologia (MEDEIROS, 2017). Por ser um método que apresenta alta sensibilidade às concentrações dos reagentes e do pH da solução, esse fator se torna uma desvantagem, em outras palavras, caso não haja um controle rigoroso, o processo pode obter fases indesejadas na sinterização da HA (CLARK *et al.*, 2017).

Equação 2



Equação 3



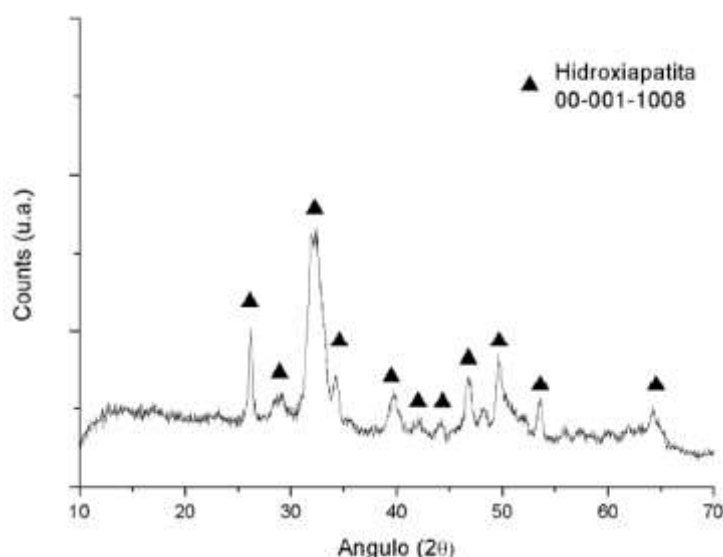
Dias (2020), realizou a síntese de HA pura pelo método de co-precipitação com modificações. Foram preparadas duas soluções, mantendo as proporções de Ca/P em 1,67:

- Solução A – 0,04 M (4,6012 g) de fosfato de amônio monobásico $((\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4)$ foram solubilizados em 150 mL de água deionizada sob agitação vigorosa.
- Solução B – 0,067 M (15,7512 g) de nitrato de cálcio $(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ foram solubilizados em 120 mL de água deionizada sob agitação vigorosa.

As misturas foram mantidas sobre refluxo em banho de glicerina a 100 °C, por 24h em agitação constante, filtradas e lavadas com água deionizada até atingir o pH 7. E o precipitado obtido foi submetido a um tratamento térmico de secagem em estufa a 100 °C por 24 horas. O autor concluiu que o método de co-precipitação, em baixa temperatura, foi efetivo para síntese de HA de dimensões nanométrica.

Inchauspe (2017), sintetizou hidroxiapatita utilizando os reagentes fosfato de amônio dibásico $(\text{NH}_3)_2\text{HPO}_4$ e nitrato de cálcio $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, Adicionou hidróxido de amônia (NH_4OH) suficiente para a solução atingir e manter pH 10. A calcinação foi feita à 900 °C por 2h. As análises realizadas em DRX da amostra de HA sintetizada por precipitação química são apresentadas na figura 7. O autor verificou no difratograma a presença de picos característicos da hidroxiapatita. O espectro indica a presença de fase amorfa na amostra, devido à forma pouco definida dos picos. E concluiu que este material pode ser uma HA cristalina com resíduos de fosfato de cálcio amorfo.

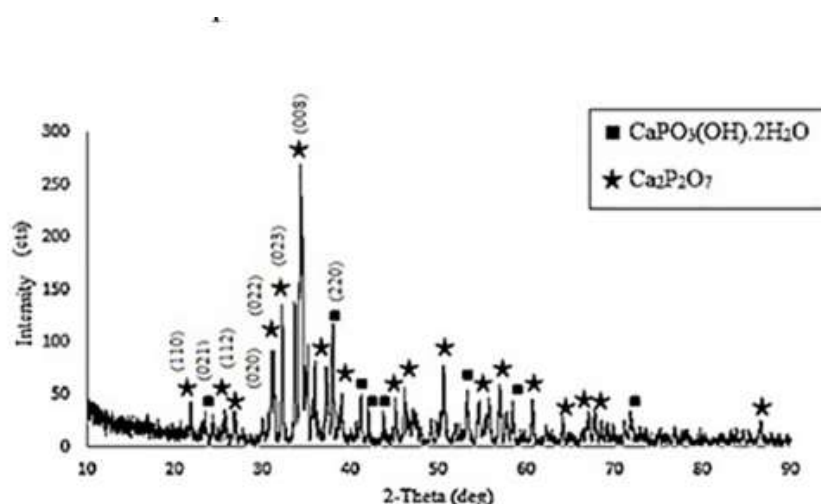
Figura 7: DRX da amostra de Hidroxiapatita pura.



Fonte: Inchauspe, 2017

Mousavi (2018), utilizou esse método para síntese da hidroxiapatita dividindo em duas etapas. Na primeira etapa o autor sintetizou Ca(OH)_2 utilizando o pó de nitrato de cálcio hidratado $[\text{Ca(NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ e pó de hidróxido de sódio (NaOH). Posteriormente misturou o pó obtido com fosfato de amônio $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ em um almofariz. Em seguida, realizou o peneiramento e a calcinação a 700°C . Na figura 8 é possível observar a evolução durante o tempo de aquecimento. É possível analisar dois tipos de fosfatos de cálcio sintetizados, confirmando transformação em hidroxiapatita ao ser calcinado a 1000°C .

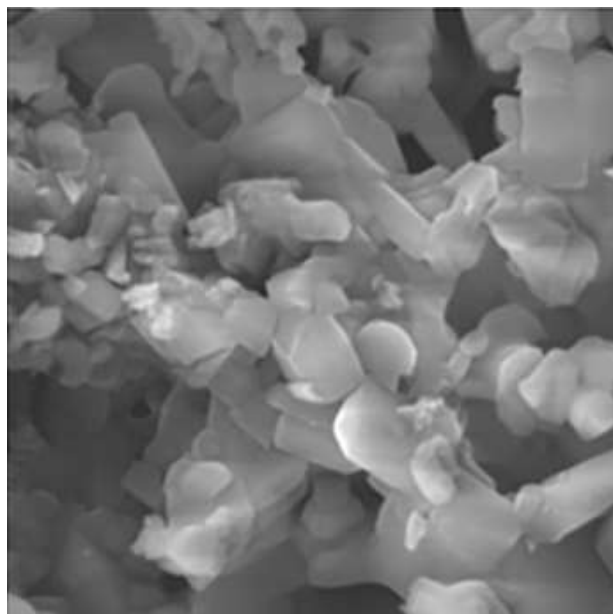
Figura 8: Difração de raios X dos materiais calcinados em 700°C .



Fonte: Mousavi, 2018

Na figura 9, o autor também apresenta Microscopia Eletrônica de Varredura do material calcinado a 700°C e conclui a presença de partículas de fosfatos de cálcio a cerca de 1 a $5\ \mu\text{m}$ e a morfologia de partículas calcinadas com formas hexagonais imperfeitas. Essas partículas serão convertidas em hidroxiapatita com morfologia hexagonal a 1000°C .

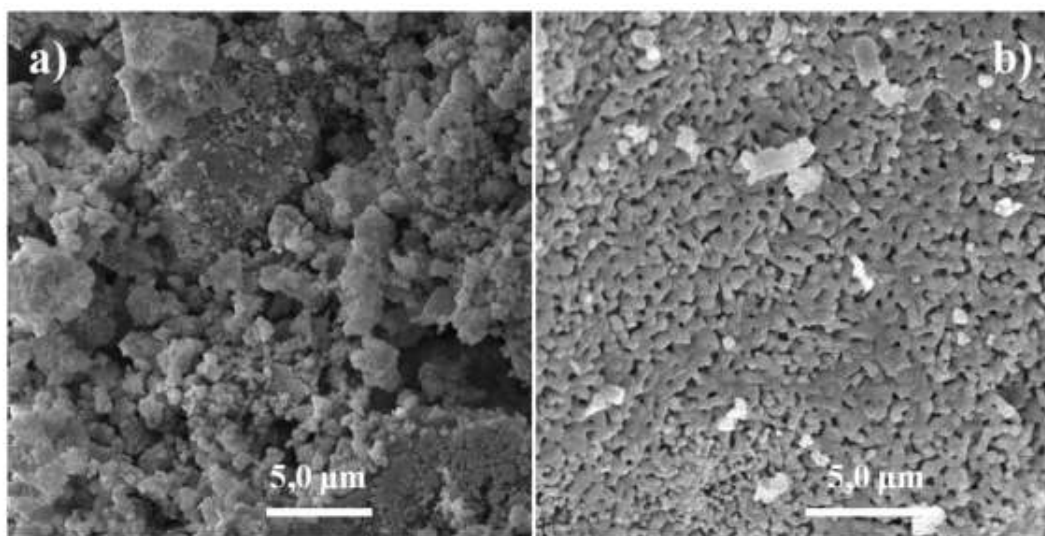
Figura 9: Microscopia Eletrônica de Varredura dos materiais calcinados em 700°C



Fonte: Mousavi, 2018

Barbosa (2020), obteve hidroxiapatita pelo método de precipitação via úmida utilizando reações entre sais de fosfatos, entre os precursores fosfato de amônio $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ e sulfato de cálcio semi-hidratado $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, durante a reação o pH foi mantido acima de 10, envelhecido para sedimentação, filtrado e lavado. Posteriormente o material foi seco em estufa a 100 °C, peneirado e então calcinado a 900 °C por 2h. O autor analisou a morfologia das amostras antes e após o processo de calcinação, apresentadas na figura 10. Para o material não calcinado confirmou partículas de HA com formas arredondadas e distribuição uniforme, figura 6-a. Para o HA calcinado, figura 6-b, a morfologia mostra alterações em função do tratamento térmico; neste caso, as partículas iniciam um processo de difusão em massa, fazendo com que seu tamanho aumente e mude sua forma devido ao crescimento do grão.

Figura 10: Micrografias (MEV) de amostras de HA não calcinado (a) e HA após calcinação (b).



Fonte: Barbosa, 2020

5.7.2. Via seca

5.7.2.1. Método Hidrotermal

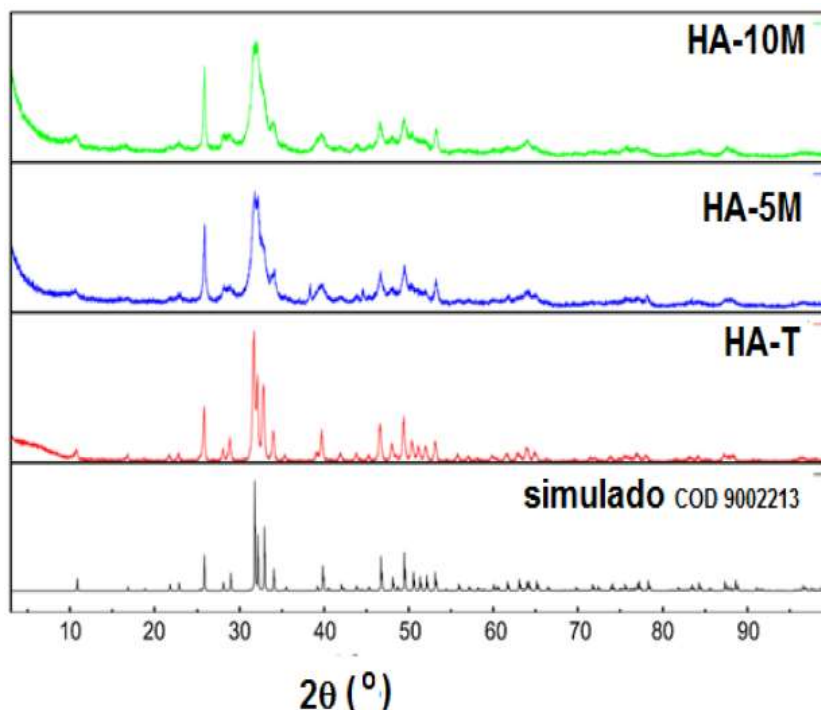
A síntese de hidroxiapatita pelo método hidrotermal consiste em utilizar uma suspensão coloidal de partículas sólidas dispersas em um solvotermal, que pode ser aquoso ou não. Esse processo caracteriza-se por reações químicas que acontecem no interior de um sistema fechado na presença do solvente (FERREIRA, 2020).

Quando o objetivo é preparar HA com boa cristalinidade e tamanho, e forma homogênea, método hidrotérmico é frequentemente usado neste seguimento. A síntese hidrotérmica também pode ser considerada como uma precipitação química, na qual a etapa de envelhecimento é conduzida em alta temperatura, tipicamente acima do ponto de ebulição da água, dentro de uma autoclave ou vaso de pressão (TOMAS *et al*, 2018). Esse método é totalmente influenciado pelos parâmetros tempo de síntese, temperatura, pressão e pH do meio.

Antunes (2018), realizou a síntese de hidroxiapatita pelo método hidrotermal. Utilizou soluções de $0,0835 \text{ mol L}^{-1}$ acetato de cálcio e $0,0501 \text{ mol L}^{-1}$ dihidrogeno fosfato de amônio, como precursores de cálcio e fósforo, respectivamente, respeitando a razão estequiométrica 1,67 de Ca/P. Após a mistura dos precursores de cálcio e fósforo adicionou o agente complexante ácido cítrico monohidratado até a obtenção de solução com $\text{pH} = 4$. Acrescentou a ureia na concentração de $0,016 \text{ mol L}^{-1}$. Como resultado, a partir da análise de difratometria de raio-x (DRX) apresentado na figura 11, concluiu a

presença de hidroxiapatita obtida pelo método hidrotermal HA-T por apresentar picos intensos e bem definidos nas regiões características da hidroxiapatita.

Figura 11: Identificação da fase cristalina hidroxiapatita por análise de DRX.

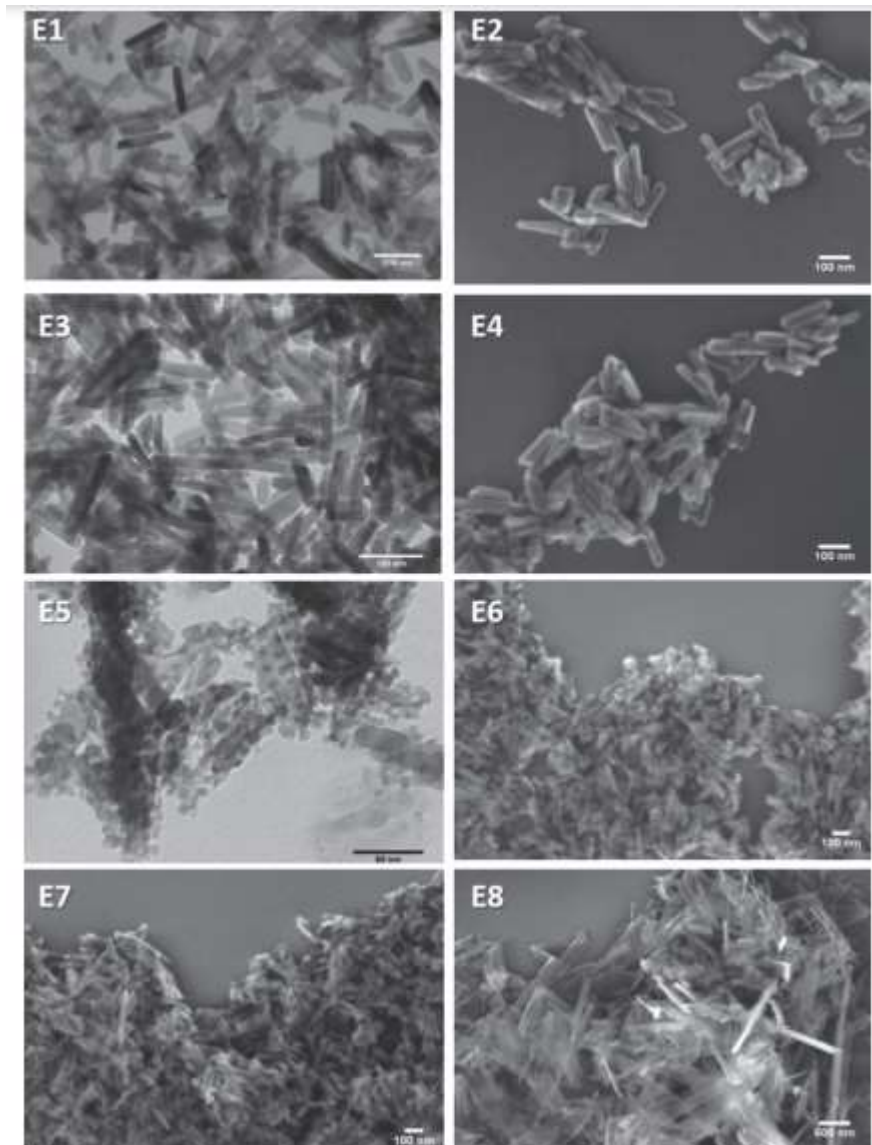


Fonte: Antunes, 2018

Arantes (2018), sintetizou nanopartículas de HA por processo hidrotérmico. Uma solução de cloreto de cálcio foi adicionada a um frasco de autoclave de 100 mL e adicionada gota a gota a uma solução aquosa de fosfato de amônio. O pH da mistura foi ajustado para 9 usando solução aquosa de amônia, e aquecida em tempos diferentes. O sistema de reação atingiu a temperatura ambiente e posteriormente, as amostras foram secas em placa de Petri a 50 °C. O autor determinou dois (um alto e um baixo) parâmetros de acordo com a literatura para três variáveis: temperatura de síntese (T) – 100 °C e 140 °C, concentração do precursor (C) – 0,03 mol L⁻¹ e 0,1 mol L⁻¹ e tempo de reação (t) – 24h e 48h. As condições experimentais foram mescladas de forma que cada amostras apresentassem características diferentes, obtendo 8 amostras no total.

Os resultados de Microscopia Eletrônica de Varredura obtidos pelo autor, apresentados na figura 12, mostraram que as nanopartículas com formas de bastão foram obtidas para todas as condições de síntese. No entanto, nas condições mais altas de temperatura, concentração e tempo de síntese (140 °C, Figura 6, E8), esses bastonetes foram maiores e mais finos do que os obtidos nas demais condições.

Figura 12: Microscopia Eletrônica de nanopartículas de HA sintetizadas com diferentes condições experimentais.



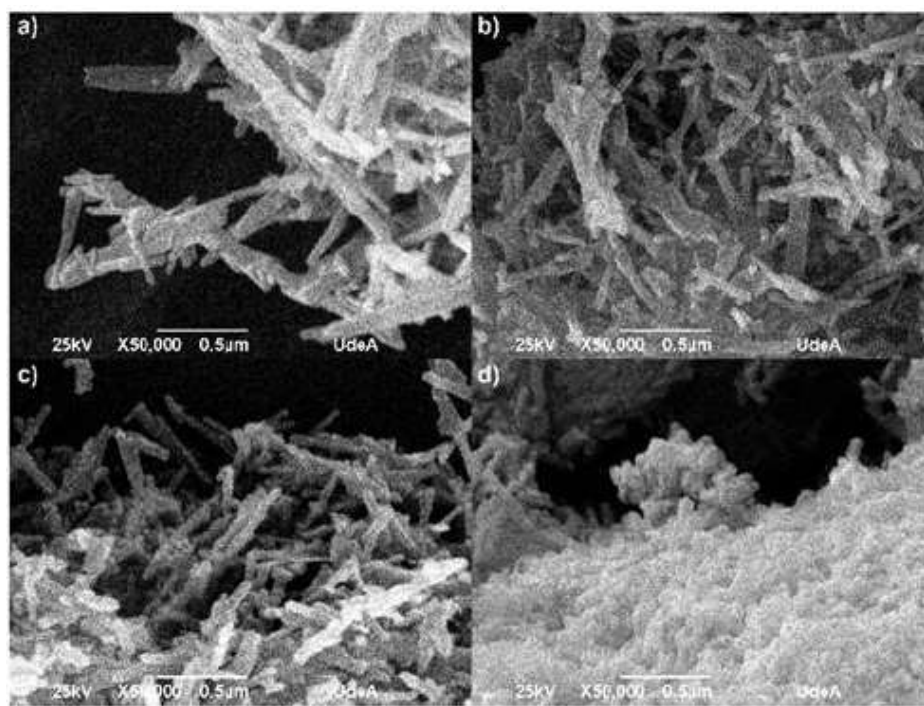
Fonte: Arantes, 2018

Vasquez (2018), sintetizou a hidroxiapatita pelo método hidrotermal incorporando extrato de frutas como manga, uva e tamarindo para controlar o tamanho das partículas e a morfologia dos pós obtidos. Nitrato de cálcio tetrahidratado $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2]$ e fosfato de amônio dibásico $((\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4)$ foram utilizados como precursores da reação. Cada extrato de fruta foi adicionado a uma taxa de 1% em peso de hidróxido de amônio a uma solução 0,5 mol. Subsequentemente, uma solução 0,3 M de fosfato de amônio dibásico foi adicionada gota a gota a uma solução de nitrato de cálcio tetra-hidratado 0,5 mol. A solução final foi envelhecida, colocado em autoclave de teflon e selada onde foi

realizada a reação hidrotérmica por 24h a 180 °C; o recipiente foi resfriado à temperatura ambiente e a solução foi lavada com água destilada e centrifugada a 3000 rpm até atingir um pH de 7. O autor denominou as seguintes nomenclaturas para as amostras: a amostra de controle - HAC, a amostra contendo extrato de manga de - HAM, a amostra de tamarindo HAT e a uva HAG.

Os resultados de MEV obtidos, apresentados na figura 13, mostraram em todos os casos que os pós formaram aglomerados com partículas alongadas, característica comum nos nanomateriais devido à energia gerada entre as partículas e a área superficial, que aumentam com a diminuição do tamanho das partículas. No entanto, fica claro que os nanobastões que foram sintetizados com extrato de uva são menores e mais curtos. Já as partículas de HA obtidas com as frutas fibrosas como manga e tamarindo têm um valor de comprimento semelhante às partículas de HA de controle.

Figura 13: Micrografias MEV para diferentes pós de HA. a) HAC, b) HAM, c) HAT e d) HAG.



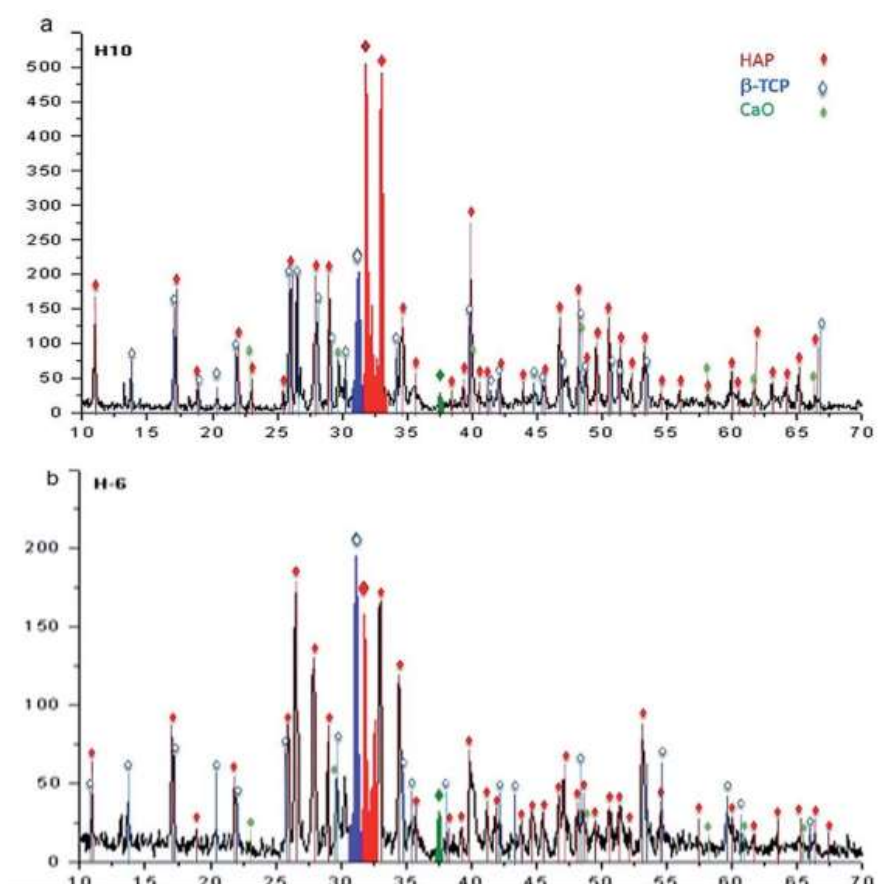
Fonte: Vasquez, 2018.

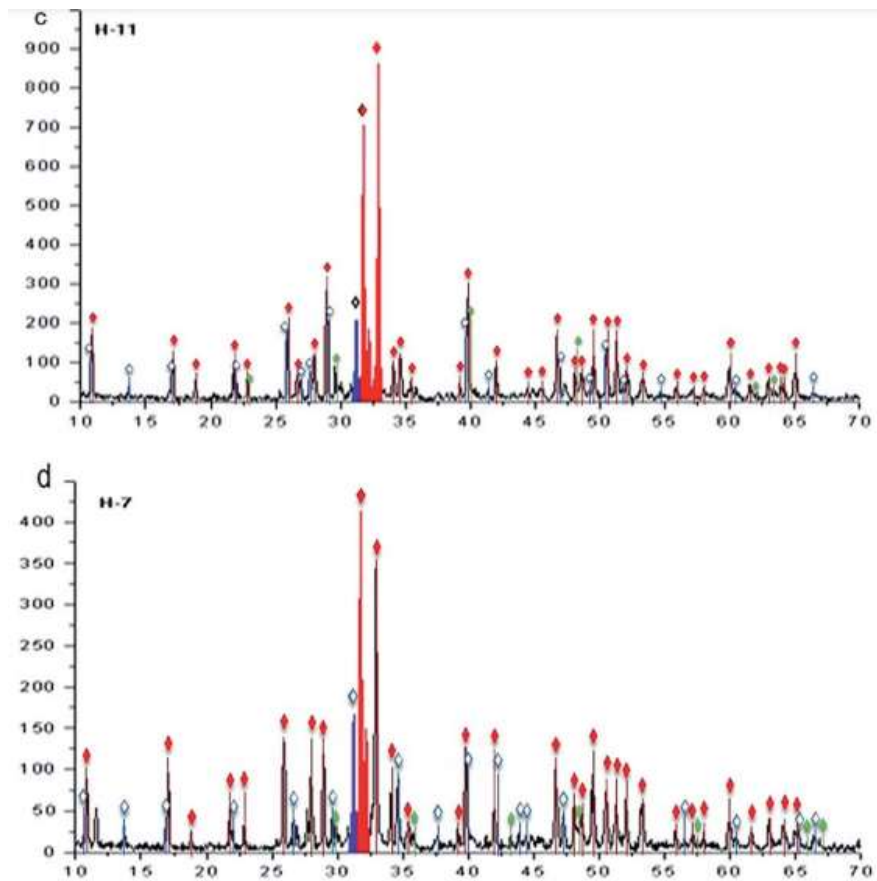
Lugo (2017), estudou a síntese de HA obtida a partir da estrela-do-mar “*Mellita eduardobarrosoi* sp. nov.” e β tricálcio fosfato (β -TCP) usando o método hidrotérmico. A estrela do mar, foi submetida a um processo de limpeza em solução de hipoclorito a

30% durante 7 dias para remoção de matéria orgânica externa e interna, secas e colocadas em um sistema de ultra-som para remoção de quaisquer depósitos de areia. E tratadas termicamente a 900 °C por 20 e 48 horas, o que levou à formação de óxido de cálcio (CaO). O processo de síntese consistiu em uma mistura em 100 mL de água deionizada, 4,5 g de β -TCP e 0,28 g de CaO da estrela do mar. Realizou o método hidrotérmico durante 20h e 48h em 230 °C e 250 °C.

O autor verificou que as características dos produtos HA sintetizados estão associadas aos precursores usados, ao método de síntese empregado e às condições de reação. A análise de DRX, apresentados na figura 14, identificou o efeito da temperatura e do tempo de reação no HA sintetizado. A proporção da fase HA tende a aumentar com o aumento da temperatura e do tempo de reação. Isso é corroborado pela caracterização MEV, figura 15, onde fibras homogêneas HA foram identificadas com uma relação Ca/P próxima à estequiométrica quando a reação é realizada em altas temperaturas e tempos de reação mais longos.

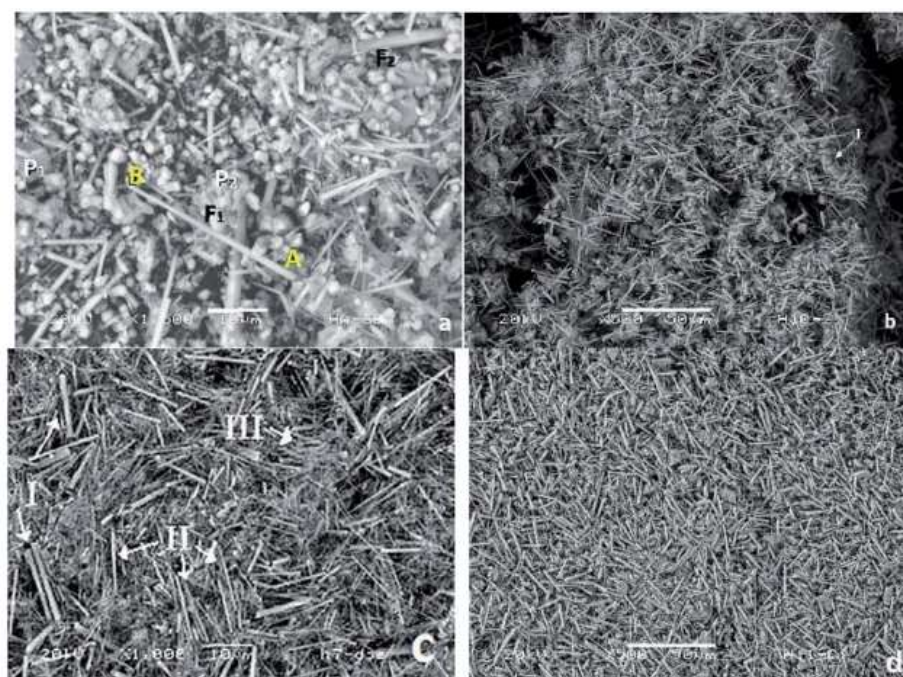
Figura 14: DRX da síntese hidrotérmica entre β -TCP e CaO por 20 h em (a) 230 °C, (b) 250 °C, e por 48h em (c) 230 °C e (d) 250 °C.





Fonte: Lugo, 2017

Figura 15: MEV da síntese de HA por processo hidrotérmico a: (a) 230 °C por 20h, (b) 250 °C por 20h, (c) 230 °C por 48h e (d) 250 °C por 48h.



Fonte: Lugo, 2017

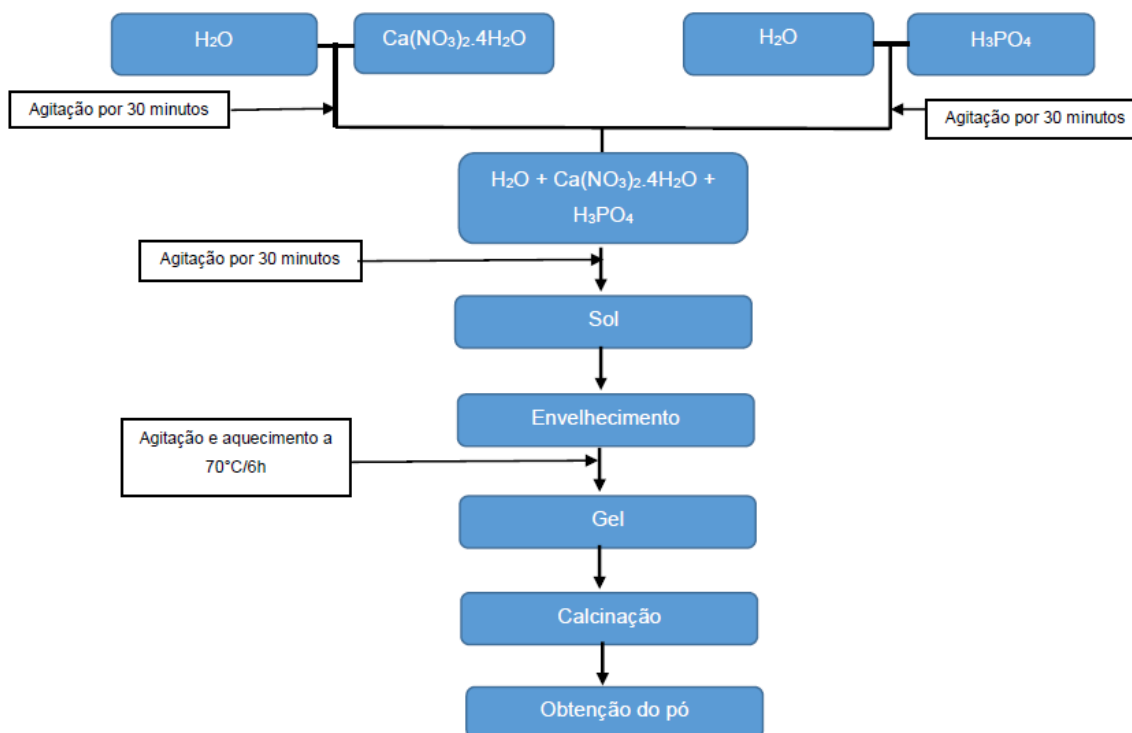
5.7.2.2. Método Sol-gel

A técnica sol-gel é um método de mineralização a partir de precursores em uma solução, preferencialmente componentes organometálicos (compostos orgânicos que possui pelo menos um átomo de metal ligado a um átomo de carbono). Esse método de síntese de HA porosa ocorre sob condições químicas suaves, com temperaturas menores do que às empregadas em rotas sintéticas convencionais (FIHRI *et al*, 2017).

Essa técnica permite sua utilização em um grande número de materiais diferentes. Pode ser descrito como a formação de uma rede de óxidos por meio da reação de policondensação de precursores moleculares em meio líquido. Em particular, o “sol” é uma dispersão estável de partículas coloidais ou polímeros em um líquido. O “gel” é uma rede contínua originada pela interconexão entre partículas coloidais ou polímeros, que pode ser determinada por forças de van der waals ou ligações de hidrogênio. A ideia principal por trás do processo sol-gel é dissolver os precursores do material final em uma solução e, em seguida, misturando no nível atômico, resulta em pequenas partículas, facilmente sinterizáveis (MESTURINO, 2018)

Ferreira (2018), produziu hidroxiapatita pelo método sol-gel obedecendo à relação Ca/P = 1,67, e a cada 10 mols de cálcio utilizou 6 mols de fósforo. Preparou duas concentrações contendo 57,48 g de nitrato de cálcio tetrahidratado e o 9,4 ml de ácido fosfórico, ambas utilizando como solvente a água destilada. Na figura 16 é possível observar um fluxograma da síntese.

Figura 16: Fluxograma para obtenção da hidroxiapatita via método sol-gel.



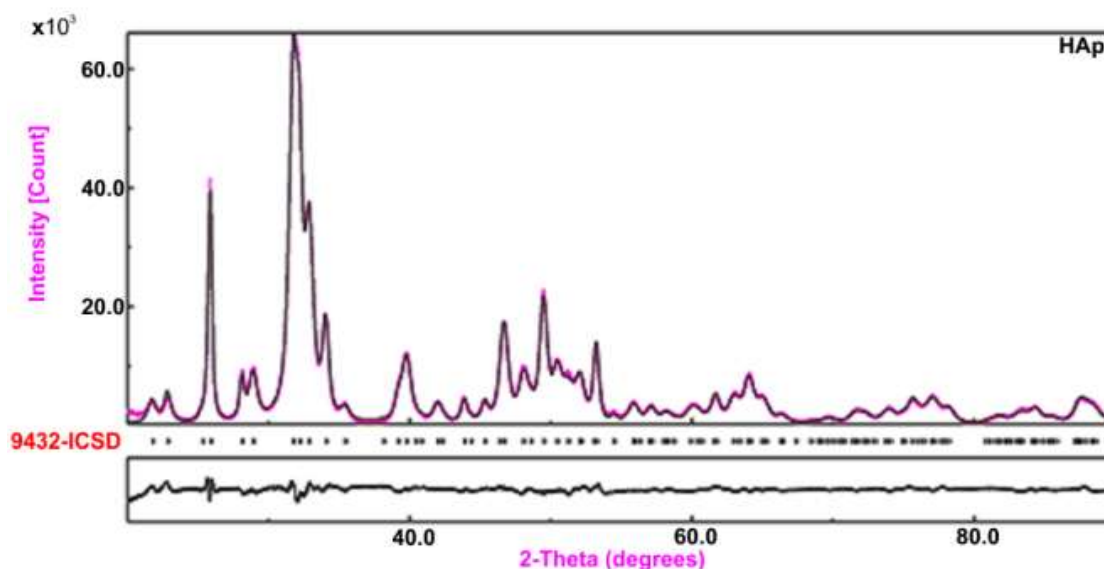
Fonte: Ferreira, 2018

A calcinação do gel obtido foi realizada em diferentes temperaturas (a 500 °C, 700 °C e a 900 °C). O autor concluiu que o método sol-gel se mostrou um método eficiente na obtenção de hidroxiapatita com resultados próximos aos já encontrados na literatura, embora tenham sido obtidas fases secundárias, estas ocorreram em proporções bem pequenas.

Negrila (2018), sintetizou hidroxiapatita utilizando os precursores nitrato de cálcio tetra-hidratado $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ como fonte de íons de cálcio e fosfato de diamônio ($\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) como precursores de fósforo, hidróxido de amônio (NH_4OH), o etanol e a água deionizada. Utilizou uma rota de processamento de sol-gel adaptada. O $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ foi dissolvido em etanol absoluto. A solução resultante foi agitada continuamente por 48 h a 100 °C até a formação de um gel. Os géis resultantes foram lavados com água duplamente deionizada e etanol. Os géis finais obtidos foram analisados por várias técnicas.

Os resultados de Difração de raio X (DRX) obtidos pelo autor, apresentados na figura 17, confirmou a formação da estrutura de hidroxiapatita monofásica. Além disso, o processamento de espectros de difração complexos demonstrou que os materiais preparados pelo método sol-gel apresentam as características da hidroxiapatita hexagonal com boa cristalinidade.

Figura 17: DRX da amostra de HA obtida pelo método sol-gel.

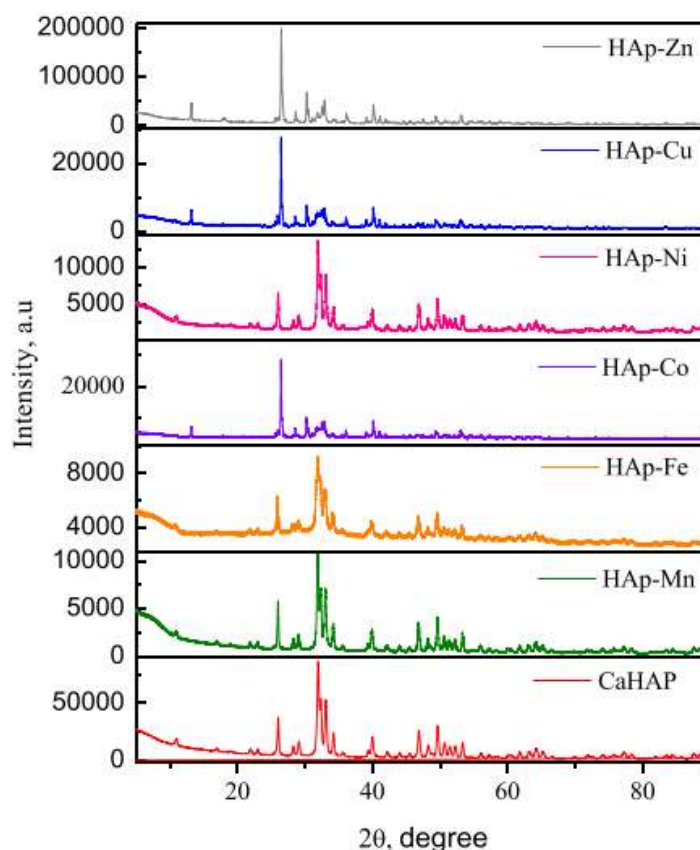


Fonte: Negrila, 2018

Águila (2017), sintetizou pós cristalinos de hidroxiapatita de cálcio e hidroxiapatita dopada com íons de metal por método sol-gel modificado a uma temperatura de 150 °C. O material foi preparado por coprecipitação de solução de nitrato de cálcio tetra-hidratado $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ e solução de fosfato de amônia $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ em uma razão molar de $\text{Ca/P} = 1,67$. A solução aquosa de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ foi lentamente gotejada em uma solução aquosa de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ por 2h e, no final do experimento, o pH foi ajustado e mantido em 10 – 11 adicionando hidróxido de amônio NH_4OH . O material foi envelhecido à temperatura ambiente. O gel foi seco a 150 °C por 2h para obter o material CaHAP. Para sintetizar pós CaHAP dopados com íons de metal de transição foi incorporado: Mn^{+2} , Fe^{+3} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} e Zn^{+2} , na solução CaHAP separadamente.

O autor verificou nas análises de DRX, apresentados na figura 18, que a CaHAP apresentou fase única hexagonal e que há uma diminuição na intensidade do pico principal do CaHAP, (002), localizado em $2\theta = 26,04^\circ$, quando os íons são incorporados. Na hidroxiapatita dopada, especialmente para aquelas composições contendo Mn^{2+} , Fe^{3+} ou Ni^{2+} , uma fase hexagonal também estava presente, enquanto nas composições contendo Co^{2+} e Cu^{2+} , houve a formação de fase monoclinica que foi claramente identificado na dopagem com íons Zn^{2+} .

Figura 18: DRX de CaHAP e Hap-M dopado.



Fonte: Águila, 2017

Ben-arfa (2017), realizou a síntese de hidroxiapatita pelo método sol gel de duas maneiras. Denominou essas duas formas de obtenção como Secagem Convencional (CD) e Secagem Rápida (FD). No método CD o material foi envelhecido à temperatura ambiente durante uma semana e, em seguida, a pasta resultante foi filtrada e seca a 80 °C durante 48h. No método FD o material foi seco em apenas 1h, sem envelhecimento, em evaporador rotativo a 60 °C e 80 °C. O material resultante do método CD foi calcinado a 400 °C e 700 °C, e o pó resultante do método FD foi calcinado a 700 °C. O acetato de cálcio monohidrato ($\text{Ca}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) e ácido ortofosfórico (H_3PO_4) foram usados como precursores de partida para cálcio e fósforo, respectivamente. O hidróxido de amônio (NH_4OH) foi usado para controlar o pH das reações: 7,5 para a rota 1 e pH 5,5 para a rota 2. Assim, o autor obteve as seguintes amostras:

CD1-400: Secagem convencional, calcinação a 400 °C e pH = 7.5

FD1-400: Secagem rápida, calcinação a 400 °C e pH = 7.5

CD1-700: Secagem convencional, calcinação a 700 °C e pH = 7.5

FD1-700: Secagem rápida, calcinação a 700 °C e pH = 7.5

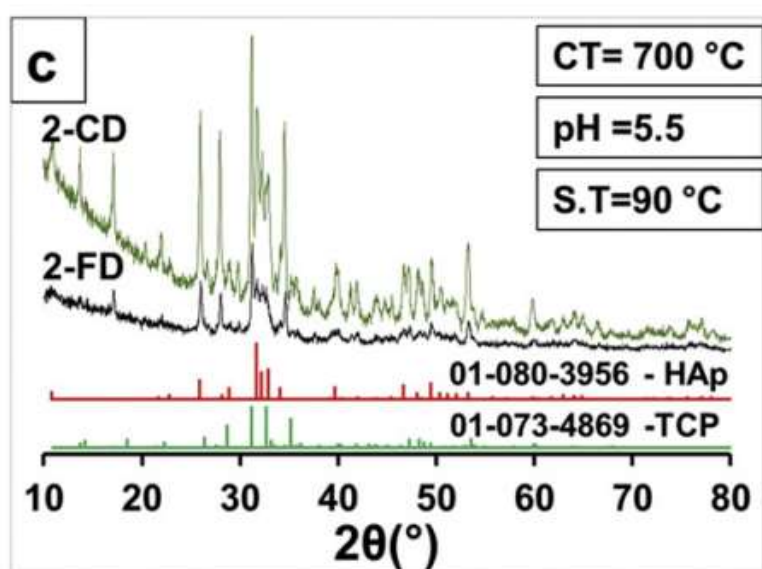
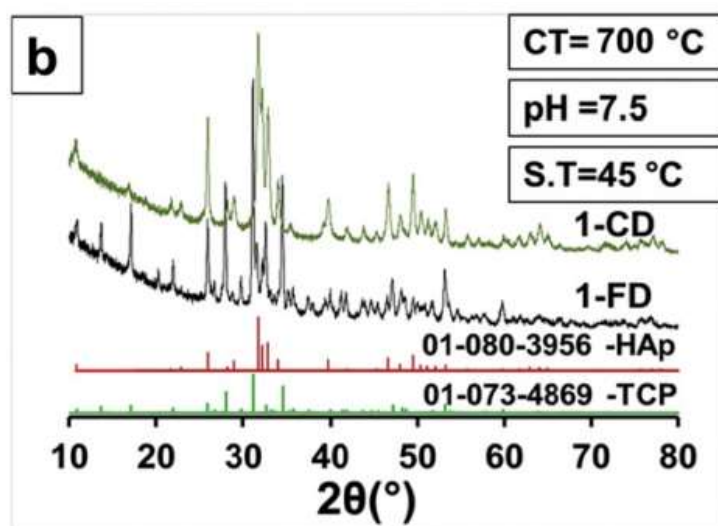
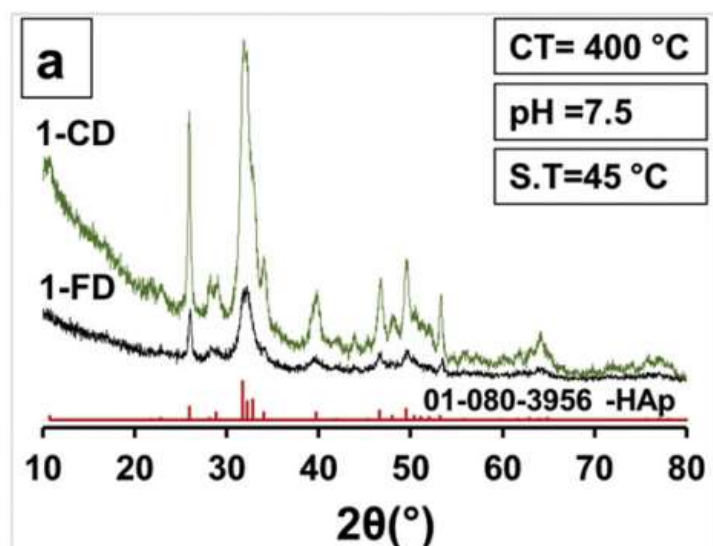
CD2-700: Secagem convencional, calcinação a 700 °C e pH = 5,5

FD2-700: Secagem rápida, calcinação a 700 °C e pH = 5.5

Nos resultados de DRX, apresentados na figura 19, o autor observou que a calcinação nas duas temperaturas levou a picos bem definidos atribuídos a hidroxiapatita. No entanto para as amostras calcinadas na temperatura mais baixa, porém com pH mais alto os resultados apresentaram a formação de uma fase única cristalina, demonstrando que esses fatores podem levar a formação de hidroxiapatita pura. Todas as amostras calcinadas a 700 °C, independente do pH adotado, continham fases de HA e β tricálcio fosfato. No entanto, em CD1-700, mesmo após o aquecimento a 700 °C, a amostra ainda era principalmente fase HA (94 % em peso), e isso foi atribuído ao pH de síntese mais alto combinado com o tempo de secagem muito mais longo, o que pode levar a um maior grau de precipitação da fase HA, que por sua vez retarda a formação da fase β -TCP. O autor também observou que as amostras CD1-400 (secagem convencional) tem um padrão muito mais cristalino que o FD1-400 (secagem rápida). Indicando que nanopartículas de HA de fase única podem ser obtidas em temperaturas de calcinação de até cerca de 700 °C se as condições forem adequadas. Todas as outras amostras calcinadas a 700 °C continham mais β -TCP do que HA.

Figura 19: DRX de pós sintetizados em a) e b) pH 7,5 e c) em pH 5,5, com secagem rápida (FD) e secagem convencional (CD), em diferentes temperaturas de calcinação.

CT = temperatura de calcinação, ST = temperatura de síntese.



Fonte: Bem-arfa, 2017

5.8. A influência da temperatura na síntese da hidroxiapatita

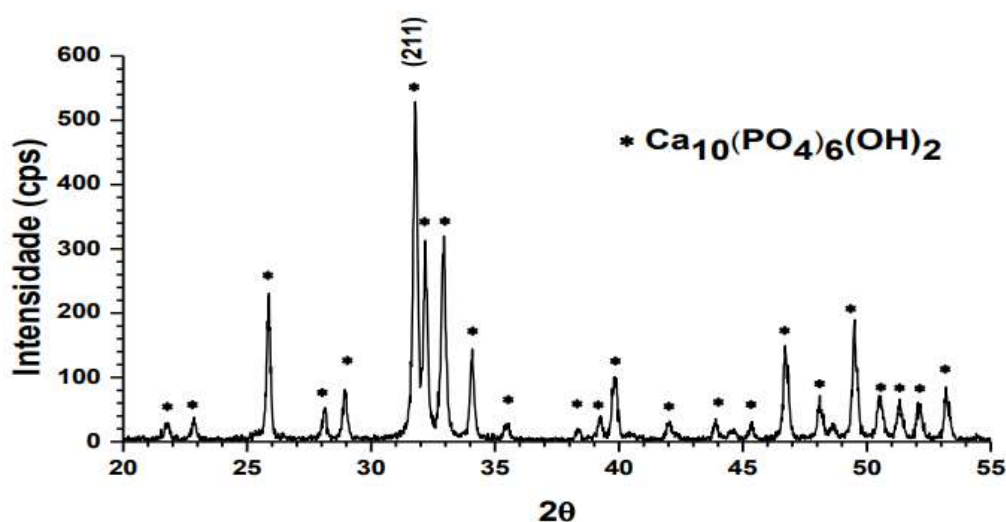
Vários estudos realizaram a síntese da hidroxiapatita em diferentes temperaturas para analisar suas características e propriedades. Por exemplo, Azade et al (2018), analisou a hidroxiapatita obtida por precipitação via úmida em temperaturas de 950 °C e 1250 °C e verificou que os pós sinterizados na temperatura mais alta proporcionou um material com maior resistência mecânica em comparação aos pós tratados termicamente em temperatura mais baixa. O autor também afirma que diante desse fator é possível concluir que a sinterização a 1250° C é mais eficaz em garantir a proporção Ca/P entre os pós.

Poovendran et al (2019), averiguou a hidroxiapatita sintetizada por precipitação via úmida utilizando nitrato de cálcio e solução de ortofosfato, sinterizada a uma temperatura de 1150° C. Foi possível observar que o material apresenta uma estrutura mais densa após a calcinação com a presença de microporos abertos e macroporos fechados em sua estrutura. A formação desse arranjo esférico poroso e organizado torna-se propício para utilização na área ortopédica considerando que esses poros interligados são muito importantes para permitir o fluxo de substâncias fluidas.

Viana, et al (2020), realizou a síntese da hidroxiapatita pela reação de estado sólido utilizando como precursores, o hidróxido de cálcio e o fosfato monoácido de cálcio em quantidades estequiométricas. As reações entre os precursores foram realizadas por: mecanoquímico – HA e calcinação – HA, sendo que a temperatura de calcinação foi de 1150°C por 24h. Após a obtenção desses pós, o autor realizou a síntese da cerâmica de HA, onde após a compactação e prensagem uniaxial foram sinterizadas a 900 °C por 4 horas. Como resultado da Difractometria de raio-x (DRX) verificou que o pó obtido por calcinação apresentou a existência de uma segunda fase identificada, o fosfato tricálcio. E como já mencionado na literatura afirmou que é muito comum ocorrer à formação de mais de um fosfato de cálcio na produção de hidroxiapatita, quando seu processo de síntese, for submetido ao tratamento térmico com temperaturas superiores a 700 °C. Além disso, verificou que por ter sido sintetizada em altas temperaturas, proporcionou um aumento de cristalinidade em sua estrutura. Na espectroscopia de energia dispersiva de raios X (EDX), a razão Ca/P confirmou ser hidroxiapatita para as amostras HA tanto para a técnica mecanoquímica quanto para técnica de calcinação, pois estão dentro da faixa etária do valor teórico.

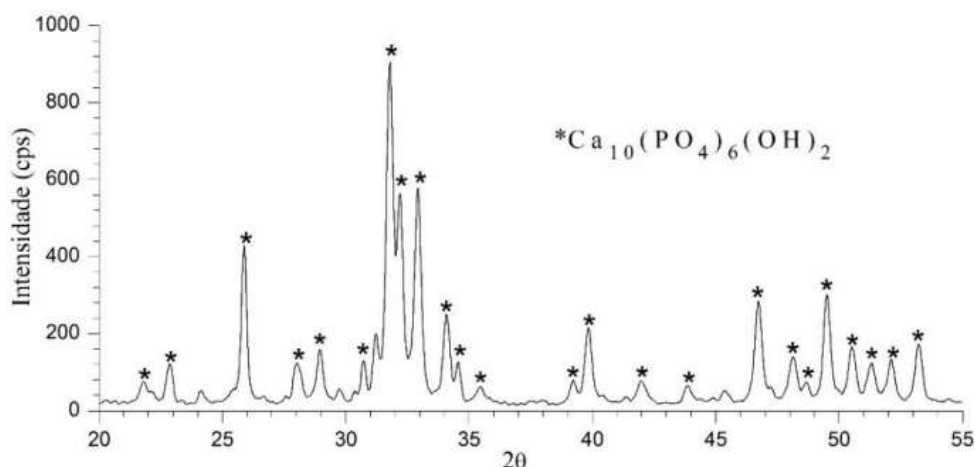
Gemelli, *et al* (2020), utilizou o óxido de cálcio e o ácido fosfórico como precursores utilizados para síntese da hidroxiapatita. O método de síntese utilizado foi por precipitação via úmida. O pó seco (à 70 °C) foi sinterizado a 1300 °C por 1 hora e 4 horas. E a caracterização foi feita por difração de raios-X e microscopia eletrônica de varredura. As análises de difração de raios-X mostraram que os resultados são os mesmos independentemente do tempo de tratamento térmico. As Figuras 20 e 21 são difratogramas representativos de difração de raios-X dos biomateriais tratados durante 1 hora e 4 horas a 1300 °C, comprovando que a hidroxiapatita é estável nesta temperatura. A identificação dos picos corresponde à hidroxiapatita cristalina com estrutura hexagonal e plano principal de difração em (211).

Figura 20: Difratograma de raios-X realizado no pó de fosfato de cálcio tratado a 1300 °C durante 1 hora.



Fonte: Gemelli, 2020

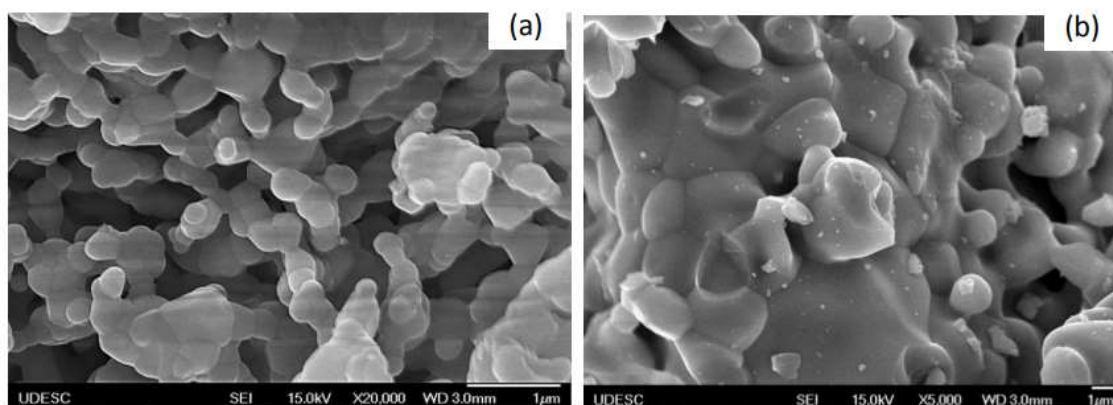
Figura 21: Difratoograma de raios-X realizado no pó de fosfato de cálcio tratado a 1300 °C durante 4 horas.



Fonte: Gemelli, 2020

Na análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV) o autor verificou superfície de grânulos da hidroxiapatita sinterizada a 1300 °C durante 1 hora e 4 horas, representadas na figura 22. Observou que a amostra tratada durante 1 hora teve uma boa sinterização nos pontos de contato dos particulados, formando uma rede de porosidade interconectada com tamanhos submicrométricos, servindo de arcabouço para o desenvolvimento celular em meio fisiológico. Já na amostra tratada durante 4 horas houve coalescência de grãos e fechamento significativo da porosidade. E concluiu que não é uma amostra que serve para reparação óssea por causa da baixa porosidade, mas serve como material para jateamento de implantes de titânio.

Figura 22: Morfologia da hidroxiapatita sinterizada a 1300 °C durante (a) 1 hora e (b) 4 horas.



Fonte: Gemelli, 2020

O estudo e o desenvolvimento de novos materiais está em constante evolução. Os biomateriais são essenciais para a ciência, melhoria e qualidade de vida da humanidade. A hidroxiapatita torna-se um material de grande importância nesse seguimento pois sua composição é muito semelhante com a fase mineral de ossos e dentes. Além disso, é possível obter hidroxiapatita sintética com as mesmas características e propriedades que a hidroxiapatita natural. Este mineral pode e vem sendo extraído de diferentes maneiras e variadas possibilidades de otimização, favorecendo ainda mais a sua utilização como biomaterial para implantes, enxertos e substituições ósseas. O estudo e a escolha da rota de síntese de hidroxiapatita deve ser realizado minuciosamente, analisando quais propriedades esse material necessita para sua determinada aplicação. Vale ressaltar que muitos parâmetros são analisados quando se trata da síntese dessa biocerâmica a base de fosfatos de cálcio, como o pH, o tempo de reação, a temperatura de síntese e principalmente a temperatura de sinterização que influencia efetivamente na estrutura e cristalinidade.

6. CONCLUSÃO

O levantamento bibliográfico realizado sobre as formas de obtenção da hidroxiapatita para aplicação em biomateriais mostrou as inúmeras possibilidades de utilização de métodos já conhecidos na literatura e como é possível fazer a otimização destes a fim de facilitar seu processo de síntese.

- É possível analisar que a rota de síntese mais utilizada é a de precipitação via úmida por ser de fácil utilização e apresentar como subproduto da reação somente água, não sendo necessários tratamentos posteriores para purificação. Os reagentes utilizados nesta rota são de baixo custo e de fácil acesso. Permite, ainda, a realização de sinterização em temperaturas e tempos menores que o atribuído a fusão da HA, obtendo um material sólido e estável.
- A rota de síntese entre sais de fosfato proporciona uma hidroxiapatita com baixa cristalinidade (menores que $10\mu\text{m}$) similar aos tecidos naturais. É um método que necessita de um controle rigoroso das concentrações dos reagentes e do pH da solução, para não obter fases indesejadas na sinterização da HA.
- As técnicas de sintetização via seca, em especial o método hidrotermal, favorece a geração de HA com alto grau de cristalinidade, em condições reacionais leves. E normalmente os produtos obtidos por essa rota apresentam formato de agulha.
- O método sol-gel permite a utilização de um grande número de materiais diferentes em seu processo. Além disso, mostrou a possibilidade de obtenção de composições homogêneas a temperaturas mais baixas. Os reagentes utilizados nessa rota geralmente estão disponíveis em alta pureza permitindo a obtenção de cerâmicas cristalinas com pós de alta pureza, sendo ainda possível a obtenção de pós muito finos.
- É possível constatar que a sinterização da HA em altas temperaturas proporciona um material com maior resistência mecânica em comparação aos pós tratados termicamente em temperatura mais baixa. Além disso, verificou-se que a HA sintetizada em altas temperaturas, proporciona um aumento de cristalinidade em sua estrutura.
- Tratamento térmico em temperaturas superiores a $700\text{ }^{\circ}\text{C}$ permitem a formação de mais de um fosfato de cálcio na produção de hidroxiapatita.

7. REFERÊNCIAS

- AGUILA, M. J. R.; AVENDANO, J. A. R.; MENDOZA, M. E.; **Structural analysis of metal-doped (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn) calcium hydroxyapatite synthesized by a sol-gel microwave-assisted method**. 2017. *Revista Ceramics International* 43. 2017. 12705–12709.
- ANTUNES, L.; **Síntese de hidroxiapatita pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas**. 2018. Dissertação de Mestrado em Química Aplicada - Área de Concentração: Química, Universidade Estadual de Ponta Grossa. 2018.
- ARANTES, T. M.; COIMBRA, L. M. M.; CRISTOVAN, F. H.; ARANTES, T. M.; ROSA, G. M.; LIÃO, L. M.; **Synthesis and Optimization of Colloidal Hydroxyapatite Nanoparticles by Hydrothermal Processes**. 2018. *Revista J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 29, No. 9, 1894-1903, 2018.
- AZADE, Y.; YILMAZ, S.; **Wet chemical precipitation synthesis of hydroxyapatite (HA) powders**. 2018. *Ceramics International*. Volume 44, Issue 8, 1 June 2018, Pages 9703-9710.
- BARBOSA, A.A.; ALVES JUNIOR, S.; OLIVEIRA, R.A.P.; **Structural and photophysical properties of hydroxyapatite doped with lanthanide ions**. 2020. *Revista Matéria*, v.25, n.4, 2020.
- BEM-ARFA, B. A. E.; SALVADO, I. M. M.; FERREIRA, J. M. F.; PULLAR, R. C.; **Novel route for rapid sol-gel synthesis of hydroxyapatite, avoiding ageing and using fast drying with a 50-fold to 200-fold reduction in process time**. 2017. *Revista Materials Science and Engineering C* 70. 2017;796–804.
- BOHNER, M., *et al.*; **Synthesis and characterization of porous β -tricalcium phosphate blocks**. *Biomaterials*, v. 26, pp. 6099-6105, 2005.
- CARDOSO, C. R. G. S.; **Desenvolvimento de Pastas de Fosfatos de Cálcio para Regeneração Óssea**. 2020. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-graduação em Bioengenharia – Universidade de São Paulo, USP. 2020.
- CAVALCANTE, L. A.; **Desenvolvimento de biocerâmica porosa a partir da hidroxiapatita extraída de escamas de pirarucu**. 2019. Dissertação de Mestrado -

Programa de pós-graduação em ciência e engenharia de materiais, Universidade Federal do Amazonas, UFAM. 2019.

CLARK, S. J; PAYNE, M. C. **First-principles simulation: ideas, illustrations and the CASTEP code**. Journal Phys. Condens. Matter. 14, 2017.

COSTA T. P.; **Biocerâmica porosa com liberação de fármaco para o tratamento de osteoporose**. 2017. 171 p. Tese (Doutorado em Química). Universidade Estadual Paulista, 2017.

DE FARIA, A. N., M. A. E. CRUZ, G. C. M. RUIZ, D. C. ZANCANELA, P. CIANCAGLINI & A. P. RAMOS (2018). **Different compact hybrid Langmuir-Blodgett-film coatings modify biomineralization and the ability of osteoblasts to grow**. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 106, 2524-2534. 2018.

FARIAS. K. A. S.; SOLSA. W. J. B.; CARDOSO. M. J. B.; LIMA. R. J. S.; RODRIGUEZ. M. A.; **Obtaining hydroxyapatite with different precursors for application as a biomaterial**. 2019. Revista Cerâmica 65 (2019) 99-106.

FERREIRA, C. R. D.; **Compósito de zircônia comercial com hidroxiapatita pura produzida via método sol gel para aplicações biomédicas**. 2018. Dissertação de mestrado - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, UFRN. 2018.

FERREIRA, R. G.; **Nanopartículas de dióxido de titânio: síntese hidrotermal via micro-ondas, caracterização e preparo de filmes ultrafinos de langmuir- blodgett**. 2020. Dissertação de mestrado - Programa de Pós Graduação em Química, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, 2020.

FERRUZI, A. C. S.; **Obtenção de apatita a partir das escamas de peixe de tilápia do nilo (*oreochromis niloticus*) empregando o processo de calcinação**. 2017. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Estadual do Oeste do Paraná. UNIOESTE. 2017.

FIHRI. A. et al. **Hydroxyapatite: A review of syntheses. structure and applications in heterogeneous catalysis**. Coordination Chemistry Reviews. v. 347. p. 48–76. 2017.

GEMELLI, E.; FRANCO, C. J.; CAMARGO. N. H. A.; **Elaboração de hidroxiapatita sinterizada a alta temperatura para aplicações odontológicas**. 2020. Revista Matéria, v.25, n.4, 2020.

GOMES, D. S.; SANTOS. A. M. C.; NEVES. G. A.; MENEZES. R. R.; **A brief review on hydroxyapatite production and use in biomedicine.** Cerâmica 65 (2019) 282-302, 2019.

GUERRERO, J. A. P.; **Análise in vivo da osteocondutividade de biomateriais a base de colágeno, hidroxiapatita e queratina derivados de subprodutos da indústria avícola.** 2019. Dissertação de mestrado - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Ceará, UFCE. 2019.

HARJA. M.; CIOBANU. G. **Studies on adsorption of oxytetracycline from aqueous solutions onto hydroxyapatite.** Science of The Total Environment. v. 628-629. p. 36-43. 2018.

HE. J.; CHEN. K.; CAI. X.; LI. Y.; WANG. C.; ZHANG. K.; JIN. Z.; MENG. F.; WANG. X.; KONG. L.; LIU. J. **A biocompatible and novel-defined Al-HAP adsorption membrane for highly effective removal of fluoride from drinking water.** Journal of Colloid and Interface Science. v. 490. p. 97-107. 2017.

HELMUS, M. N.; TWEDEN, K. **Encyclopedic handbook of biomaterials and bioengineering.** Part A, v. 1, p. 27-59, 1995.

HORTA. M. K. S.; MOURA. F. J.; AGUILAR. M. S.; WESTIN. C. B.; CAMPOS. J. B.; PERIPOLLI. S. B.; RAMOS. V. S.; NAVARRO. M. I.; ARCHANJO. B. S.; **Nanostructured Hydroxyapatite from Hen's Eggshells Using Sucrose as a Template.** 2020. Revista Materials Research. 2020; 23(6): e20200266.

INCHAUSPE U. S.; **Síntese de biomateriais compósitos de hidroxiapatita e nanoestruturas de carbono.** 2017. 87 p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais). Universidade Federal de Santa Catarina, 2017.

KAY, M. I.; YOUNG, R. A.; POSNER, A. S. **Crystal Structure of Hydroxyapatite.** Nature, v. 204, p. 1050-1055, 1964.

LOPES. J. V. R.; **Síntese de hidroxiapatita com fluoreto de lítio por precipitação em meio aquoso.** 2020. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais do Instituto Militar de Engenharia, IME, 2020.

LUGO, V. R.; RODRIGUEZ, E. S.; VASQUEZ, R. A.; ALEMAN, K.; RIVERA, A. L.; **Hydroxyapatite synthesis from a starfish and β tricalcium phosphate using a hydrothermal method.** 2017. Revista RSC Adv., 2017, 7, 7631.

MASSELI. M. R.; **Produção do biocompósito cerâmico hidroxiapatita / alumina para aplicação biomédica.** 2018. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós – Graduação em Materiais para Engenharia, Universidade Federal de Itajubá, 2018.

MEDEIROS. L. K. L.; **Hidroxiapatita: métodos de obtenção e técnicas de caracterização.** 2017. Monografia - Bacharel em Engenharia Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, 2017.

MESTURINO, F.; **Synthesis and characterization of Iron-doped hydroxyapatite nanoparticles with superparamagnetic behaviour.** 2018. Master of Science Thesis. Collegio di Ingegneria Chimica e dei Materiali. 2018.

MOUSAVI, G.; MAMOORY. R. S.; **In Situ Formation of Hydroxyapatite During Powder Metallurgy Preparation of Porous Ti/ HA Nano Composite: A Candidate for Dental Implants.** 2018. Revista Materials Research. 2018; 21(4): e20170967.

NAYAK, S. et al. **Progress of Regenerative Therapy in Orthopedics. Current osteoporosis reports,** v. 16, n. 2, p. 169-181, 2018.

NEGRILA, C. C.; PREDOI, M. V.; ICONARU, S. L.; PREDOI, D.; **Development of Zinc-Doped Hydroxyapatite by Sol-Gel Method for Medical Applications.** 2018. Revista Molecules 2018, 23, 2986.

PEREIRA, R. F.; **Avaliação de Biocerâmicas de Fosfatos de Cálcio Dopadas com Európio e Magnésio: Caracterização, Dissolução e Citotoxicidade in vitro.** 2017. Dissertação de Mestrado - Pós Graduação em Biotecnociência, Universidade Federal do ABC, 2017.

PIRES. A. L. R.; **Desenvolvimento de dispositivos flexíveis densos e porosos visando a liberação controlada de compostos bioativos extraídos de plantas para potencial aplicação em lesões de pele.** 2017. Tese de doutorado, Faculdade de Engenharia Química. Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, 2017.

POOVENDRAN. K.; JOSEPH WILSON. K.S.; **Amalgamation and characterization of porous hydroxyapatite bio ceramics at two various temperatures.** 2019. Materials Science in Semiconductor Processing 100 (2019) 255–261.

PORTO. A. C.; **Indicadores de produção científica para prospecção tecnológica em manufatura aditiva de biocerâmicas.** 2019. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de São Carlos, UFSC. São Paulo, 2019.

RATNAYAKE, J. T. B., M. MUCALO & G. J. DIAS (2017) **Substituted hydroxyapatites for bone regeneration: A review of current trends.** *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 105, 1285-1299. 2017.

REIS, P. R. S.; **Obtenção e caracterização de compósitos de blendas poliméricas biodegradáveis reforçadas com bio-hidroxiapatita.** 2018. Dissertação de mestrado - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN. Autarquia associada à Universidade de São Paulo, 2018.

RIBEIRO. S.B.N.; **Sílica biogênica de esponjas dulcícolas da amazônia na síntese de compósitos hidroxiapatita-sílica.** 2019. Dissertação de Mestrado - Mestrado em Ciência dos Materiais, Instituto Militar de Engenharia, IME. 2019.

ROSAS. R. F.; **Avaliação dos efeitos da biocerâmica na inflamação periférica em camundongos: análise do mecanismo de ação.** 2017. Tese de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina, UNISUL. 2017.

SAHA. B.; YADAV. S. K.; SENGUPTA. S. **Synthesis of nano-HAp prepared through green route and its application in oxidative desulfurisation.** *Fuel*. v. 222. p. 743–752. 2018.

SANTOS, A. G. A.; **Síntese e caracterização de hidroxiapatita obtida a partir da casca de ovo de galinha para aplicação em biocerâmicas.** 2019. 58 p. Monografia (Bacharel em Engenharia de Materiais). Universidade Federal do Pará, 2019.

SCHROEDER, T.; **Síntese e caracterização de pós nanoestruturados de fosfatos de cálcio: elaboração de biomateriais bifásicos microporosos para reparação óssea.**

2017. Dissertação de mestrado - Programa de pós graduação em Ciência e Engenharia dos Materiais, Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC. 2017.

SOUZA, T. S.; RANGEL, F. C.; TOKUMOTO, M. S.; **Synthesis, characterization and modification of hydroxyapatite with zinc for application in the esterification reaction.** Revista Matéria, v.24, n.1, 2019.

SZCZES, ALEKSANDRA; HOLYSZ, LUCYNA; CHIBOWSKI, EMIL. **Synthesis of hydroxyapatite for biomedical applications.** Advances in colloid and interface science, v. 249, p. 321-330, 2017.

TANG, Z.; LI, X.; TAN, Y.; FAN, H.; ZHANG, X. **The material and biological characteristics of osteoinductive calcium phosphate ceramics.** National Engineering Research Center for Biomaterials, Sichuan University, Chengdu 610064, P.R. China. Regen Biomaterial, v.5, n.1, p. 43-59. 2018.

TOMAS. S.; BALAKRISHNAN. P.; SREEKALA. M. S. **Fundamental Biomaterials: Ceramics.** Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Elsevier. 2018.

VASQUEZ. M. B.; OROZCO. C. P. O.; **Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite nanorods using a fruit extract template.** 2018. Revista DYNA, 85(204), pp. 283-288, March, 2018.

VIANA, J. R.; MACEDO, A. A. M.; SANTOS, A. O.; FAÇANHA, P. F. F.; GRAÇA, M. P. F.; VALENTE, M. A.; SILVA, C. C.; **Comparative analysis of solid state hydroxyapatite synthesis.** 2020. Revista Matéria, v.25, n.1, 2020.

VIEIRA. F. F.; **Caracterização e tratamento térmico das fluorapatitas gemológicas de Sumé-Paraíba.** 2017. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Exploração Petrolífera e Mineral, Universidade Federal de Campina Grande, UFCG. 2017.

ZELAYA, V. R. M.; **Efeitos de fosfatos de cálcio nanoestruturados na formação e arquitetura óssea.** 2019. Tese de doutorado - Programa de Pós- Graduação em Física do Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF), Rio de Janeiro, 2019.