



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

DAMARES DA CRUZ BARBOSA NASCIMENTO

**CARACTERIZAÇÃO MICROESTRUTURAL DE HIDROXIAPATITA OBTIDA
POR PRECIPITAÇÃO PELO MÉTODO DE VIA ÚMIDA PARA POSSÍVEL
APLICAÇÃO COMO UM BIOMATERIAL**

ANANINDEUA/PA

2022

DAMARES DA CRUZ BARBOSA NASCIMENTO

**CARACTERIZAÇÃO MICROESTRUTURAL DE HIDROXIAPATITA OBTIDA
POR PRECIPITAÇÃO PELO MÉTODO DE VIA ÚMIDA PARA POSSÍVEL
APLICAÇÃO COMO UM BIOMATERIAL**

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

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

ANANINDEUA/PA

2022

**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)**

N244c Nascimento, Damares da Cruz Barbosa.

Caracterização Microestrutural de Hidroxiapatita obtida
por precipitação pelo método de via úmida para possível
aplicação como um Biomaterial / Damares da Cruz Barbosa
Nascimento. — 2022.

75 f. : il. color.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Verônica Scarpini Candido
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade

Federal do Pará, Campus Universitário de Ananindeua,
Curso de Engenharia de Materiais, Ananindeua, 2022.

1. Hidroxiapatita. 2. Biomateriais. 3. Via
úmida. 4. Caracterização. I. Título.

CDD 620.11

DAMARES DA CRUZ BARBOSA NASCIMENTO

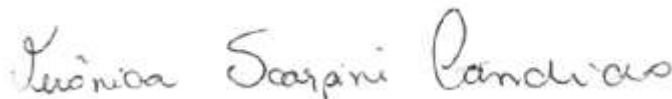
**CARACTERIZAÇÃO MICROESTRUTURAL DE HIDROXIAPATITA OBTIDA
POR PRECIPITAÇÃO PELO MÉTODO DE VIA ÚMIDA PARA POSSÍVEL
APLICAÇÃO COMO UM BIOMATERIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Engenharia de Materiais, pela Universidade Federal do Pará.

Data de aprovação: 14/11/2022

Conceito: EXC

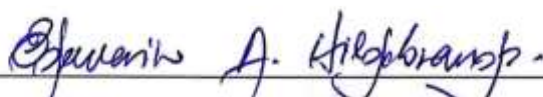
Banca Examinadora:



Prof^ª. Dr^ª. Verônica Scarpini Candido
Orientadora – UFPA Ananindeua



Prof^º. Dr^º. Alisson Clay Rios da Silva
Membro – UFPA Ananindeua



Prof^º. Dr^º. Edemarino Araujo Hildebrando
Membro – UFPA Ananindeua

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais, Orlando Nascimento, Neima Nascimento, Ivanildo Barbosa e aos demais familiares, por todo incentivo e destreza para que eu pudesse realizar meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me conduzido até a realização deste sonho, a obtenção do título de Engenheira de Materiais.

Aos meus pais, Orlando Nascimento, Neima Nascimento e Ivanildo Barbosa, por serem o meu maior alicerce, e apoiarem incondicionalmente diante de todas as dificuldades. Obrigada por não medirem esforços e somarem em todos os meus sonhos. Meus Eternos agradecimentos.

Aos meus irmãos, Taciana Barbosa, Lucas Barbosa e Marcos Barbosa, por acreditarem em meus esforços e incentivarem os meus estudos. Aos meus sobrinhos, Ana Clara Barbosa, Maria Julia Barbosa e Antônio Barbosa, por me terem como uma fonte de inspiração e por todos os momentos de felicidade.

Agradeço aos meus tios e tias, em especial Joelma Braga, Fernando Braga e Rosilene Barbosa por me darem suporte e serem essenciais para o início desta jornada. Aos meus avós, Esmeralda Wanzeler, José Maria da Cruz, Nicolina Trindade e Alexandre Barbosa, por toda força, cuidado e preocupação.

A minha amiga e minha pessoa Miriane Pinheiro, por ser meu alicerce e segurar minhas mãos em momentos difíceis e felizes. Obrigada por entrar em minha vida, ser minha inspiração, minha luz e minha felicidade.

Agradeço a minha madrinha Danielle Siqueira e meu padrinho Jaime Malcher, por todo apoio e conversas inspiradoras.

Aos amigos que fiz durante a graduação, em especial Edson Miranda, Diemison Lira, Olívia Lopes e Paulo Aranha, por segurarem em minhas mãos, me ouvirem e disfrutarem de momentos tristes, alegres e conturbados ao lado. Obrigada, amigos.

A minha colega Francilene Belo por ser colaborada e parceira no desenvolvimento da pesquisa.

A associação Atlética Acadêmica de Engenharia - UFPA Mercúrio, por me permitir viver a intensidade do esporte, e por me acolher como família. Agradeço as amigas fiz, em especial a Jenniffer Pena, Flavia Regina Silva, Michele Barbosa e Sthefanny Mileny, que durante todo esse período me encheram de felicidade, me compreenderam e disfrutaram de muitos momentos felizes ao meu lado. Obrigada.

Agradeço aos demais amigos que fiz durante minha permanência na FEMat, em especial Nély Branco, Rochelle Matos, Cassio Araújo, Luiz Guilherme, Camila Gabrielle, Andreza Dias, João Gabriel e Marcos Gabriel. Obrigada pela companhia e momentos de descontração.

Agradeço a minha orientadora Prof^a. Dr^a Verônica Scarpini Candido, por aceitar esse desafio que é a orientação. Agradeço também por todo apoio, conhecimento compartilhado, momentos de felicidades, aconselhamentos acadêmicos, e por representar os meus 3F's, foco, força e fé de um futuro brilhante, cheio de educação e pesquisa.

Agradeço ao Prof^o. Dr^o Alisson Clay Rios de Silva, por todos os ensinamentos, aconselhamentos, apoio e cada instante de descontração e alegria.

Aos demais professores e doutores da Universidade Federal do Pará da Faculdade de Engenharia de Materiais, meus agradecimentos por todo conhecimento compartilhado.

Ao laboratório de Química da Faculdade de Engenharia de Materiais por fornecerem o suporte necessário para o desenvolvimento da pesquisa. Agradeço em especial ao técnico e colega Jhonny Ramos e Stella Castro, por todos os momentos de risadas e pura alegria.

Aos laboratórios de práticas tecnológicas (LABTEC) e caracterização de materiais (LABCMAT) da Universidade Federal do Pará – Campus Ananindeua, por todo suporte e espaço disponibilizado.

Aos demais amigos, professores e familiares, que direta e indiretamente contribuíram para que esse momento fosse possível.

A todos e todas os meus sinceros e calorosos agradecimentos.

EPÍGRAFE

“Uma mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original.”

ALBERT EINSTEIN

RESUMO

A busca por materiais com características bioativas, osteocondutivas e biocompatíveis tem sido amplamente investigados nos dias atuais, em razão dos problemas (acidentes e falhas ósseas) enfrentados pela sociedade. A partir disso surge Hidroxiapatita (HA), uma biocerâmica inorgânica que apresenta particularidades e semelhanças ao mineral apatita, encontrado principalmente nos ossos e dentes humanos. Suas características, como biocompatibilidade, adesão celular, bioatividade e degradação são fundamentais para possíveis aplicações como um biomaterial, na atuação da regeneração óssea. Por ser um fosfato de cálcio ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), muitas pesquisas investigam rotas que tornem possível a obtenção da hidroxiapatita na sua forma sintética, tentando aproximar-se do mineral natural. Dessa forma, esse trabalho tem por finalidade sintetizar e caracterizar a hidroxiapatita utilizando técnica de precipitação pelo método de via úmida, com a utilização de reagentes ácido/base de 0,5, 1,0, e 1,5 molar de ácido fosfórico (H_2PO_4) e hidróxido de amônio (NH_4OH), além de hidróxido de cálcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$). Além disso, variar os parâmetros de sinterização de 900 °C e 1000 °C por um período de 2 horas a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min. A fim de analisar os elementos químicos e a microestrutura do material obtido, foi realizada as técnicas de Espectroscopia no Infravermelho por Difração de Raio-X (DRX), Refinamento de Rietveld, Transformada de Fourier (FTIR), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Espectroscopia por Energia Dispersiva (EDS). Os resultados DRX, apresentaram picos de Hidroxiapatita e óxido de cálcio, com tamanhos de cristalitos entre 50 – 63 nm e cristalinidade acima de 80%. No que se refere ao refinamento de Rietveld, obteve-se percentuais acima de 90% e GOF de 1 a 1,35. A análise por FTIR apontaram bandas de vibrações de carbonatos (CO_3^{2-}) e fosfatos (PO_4^{3-}), características para o material. Quanto ao Além dessas caracterizações, as análises por MEV indicaram morfologias irregulares com formatos e formas diferentes. Além disso, por análise de EDS, observou-se a presença de cálcio, fósforo e oxigênio e também, por intermédio deste resultado, determinou-se a relação molar de Ca/P entre 1,50 e 1,72. As caracterizações realizadas indicaram a presença de hidroxiapatita carbonatada do tipo B, sugerindo um formato nanométrico, com boa cristalinidade e densa. Além disso, sugere-se que a hidroxiapatita obtida neste estudo apresente grande potencial para ser aplicada com um biomaterial.

Palavras-Chave: Hidroxiapatita; Biomateriais; Via úmida; Caracterização.

ABSTRACT

The search for materials with bioactive, osteoconductive and biocompatible characteristics has been widely investigated nowadays, due to the problems (accidents and bone failures) faced by society. From this arises Hydroxyapatite (HA), an inorganic bioceramic that presents particularities and similarities to the mineral apatite, found mainly in human bones and teeth. Its characteristics, with biocompatibility, cell adhesion, bioactivity and degradation are fundamental for possible applications as a biomaterial, in the performance of bone regeneration. As it is a calcium phosphate ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), many researches investigate routes that make it possible to obtain hydroxyapatite in its synthetic form, trying to get closer to the natural mineral. Thus, this work aims to synthesize and characterize hydroxyapatite using a precipitation technique by the wet method, using acid/base reagents of 0.5, 1.0, and 1.5 molar phosphoric acid (H_2PO_4) and ammonium hydroxide (NH_4OH), in addition to calcium hydroxide ($\text{Ca}(\text{OH})_2$). In addition, vary the sintering parameters of 900 °C and 1000 °C for a period of 2 hours at a heating rate of 10 °C/min. In order to analyze the chemical elements and the microstructure of the material obtained, the techniques of Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), X-ray Diffraction (XRD), Rietveld Refinement, Scanning electron Microscopy (SEM) were performed. and Energy Dispersive spectroscopy (EDS). The FTIR results showed vibration bands of carbonates (CO_3^{2-}) and phosphates (PO_4^{3-}), characteristic for the material. As for the XRD, it showed hydroxyapatite and calcium oxide peaks, with crystallite sizes between 50 - 63 nm and crystallinity above 80%. Regarding the Rietveld refinement, percentages above 90% and GOF from 1 to 1.35 were obtained. In addition to these characterizations, SEM analyzes indicated irregular morphologies with different shapes and forms. Furthermore, by EDS analysis, the presence of calcium, phosphorus and oxygen was observed and also, through this result, the molar ratio of Ca/P between 1.50 and 1.72 was determined. The characterizations performed indicated the presence of type B carbonated hydroxyapatite, suggesting a manometric format, with good crystallinity and dense. Furthermore, it is suggested that the hydroxyapatite obtained in this study has great potential to be applied as a biomaterial.

Keywords: Hydroxyapatite; Biomaterials; Wet way; Characterization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução dos biomateriais ao longo do tempo-----	21
Figura 2 - Estrutura tridimensional do osso -----	23
Figura 3 - Estrutura hidroxiapatita em sua forma monoclinica-----	29
Figura 4 - Estrutura Cristalina da Hidroxiapatita na sua forma hexagonal -----	30
Figura 5 - Estrutura hexagonal da HA no eixo c -----	31
Figura 6 - Arranjo dos tetraedros de fosfato na estrutura hexagonal da HA-----	31
Figura 7 - Aspecto morfológico da HA sintetizada com Ureia (a) e sintetizada com glicerina (b) -----	33
Figura 8 - Morfologia no formato agulhas (a) e morfologia esférica (b) da HA-----	34
Figura 9 - Aspecto morfológico da HA produzida a partir do método a seco-----	35
Figura 10- Fluxograma de etapas da síntese por via úmida-----	36
Figura 11 - Microestrutura do pó após a síntese -----	37
Figura 12 - Representação gráfica da síntese química úmida de hidroxiapatita -----	38
Figura 13 - Estágios da densificação dos pós durante a sinterização -----	39
Figura 14- Micrografia dos pós obtidos após sinterização de (a) 900 e (b) 1100 °C -----	40
Figura 15 - MET (a) dos pós após a síntese e (b) MEV dos pós após as sinterização-----	40
Figura 16 - Procedimento experimental -----	43
Figura 17 - Agitação magnética dos precursores -----	44
Figura 18 – Aparato utilizado para lavagem do material-----	44
Figura 19 - Pasta obtida após a lavagem-----	45
Figura 20 – Estufa utilizada na Secagem -----	45
Figura 21 - Etapa de sinterização dos pós -----	46
Figura 22 - Pó desaglomerado e peneirado-----	46
Figura 23 – DRX das amostras por via úmida: Fases Hidroxiapatita (♦) e óxido de cálcio (◇) -----	49
Figura 24 - FTIR das amostras produzidas -----	52
Figura 25 - MEV das amostras (a) 05HA900; (b) 05HA1000; (c) 10HA900; (d) 10HA1000; (e) 15HA900; (f) 15HA1000 -----	54
Figura 26 – EDS das regiões analisadas, gráficos e elementos presentes, sendo: (a) e (b) para 05HA900, (c) e (d) para 05HA1000, (e) e (f) para 10HA900, (g) e (h) para 10HA1000, (i) e (j) para 15HA1000 e (k) e (l) para 15HA1000, respectivamente -----	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos, funções e classificações dos biomateriais quanto a resposta biológica -----	22
Tabela 2 - Classificação e compostos de fosfato de cálcio-----	27
Tabela 3 - Reagentes utilizados na síntese -----	42
Tabela 4 - Resultados da análise realizada por DRX -----	50
Tabela 5- Dados do refinamento de Rietveld -----	51
Tabela 6 - Descrição das bandas e grupos correspondentes das amostras -----	53
Tabela 7 - Resultados da análise química semiquantitativa por espalhamento de energia dispersiva (EDS) das amostras de 05HA900, 05HA1000, 10HA900, 10HA1000, 15HA900 e 15HA1000-----	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca	Cálcio
CP	fosfato de cálcio amorfo
Ca/P	Razão cálcio/fósforo
CDHAp	Hidroxiapatita deficiente em cálcio
Cu	Cobre
DCPA	fosfato dicálcico anidro
DCPD	fosfato dicálcico di-hidratado
DRX	difração de raios X
EDS	Espectroscopia por Energia Dispersiva
FTIR	Espectroscopia por Transformada de Fourier
FWHM	meia altura do pico de difração
HA	Hidroxiapatita
Ksp	Solubilidade
L	Tamanho do cristalito
LABPTEC	Laboratório de Práticas tecnológicas
LABCMAT	Laboratório de Caracterização dos Materiais
LABQUIM	Laboratório de Química
LCM	Laboratório de Caracterização Mineral
MCPM	Fosfato monocálcico mono-hidratado
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
OCP	Fosfato octacálcio
O	Oxigênio
P	Fósforo
GOF	Goodness of fit, índice de confiabilidade
TCP	Ortofosfato tricálcico
UFPA	Universidade Federal do Pará

LISTA DE SÍMBOLOS

Å	Angstrom
mA	Miliampere
α	Fase alfa
β	Largura a meia altura do plano de difração ($h k l$) no qual 2θ é onde há intensidade relativa de 100%
θ	Ângulo de difração de Bragg
°C	Graus Celsius
λ	Comprimento de onda da radiação
\leq	Menor ou igual
%	Percentual
pH	Potencial hidrogeniônico
G	Massa em gramas
Kg	Massa em quilogramas
m ³	Metro cúbico
ml	Mililitro
Min	Minutos
nm	Nanômetro
Cm	Centímetro
R _{wp}	Resíduo padrão ponderado
R _p	Resíduo de padrão
R _{exp}	Resíduo padrão esperado

LISTA DE FÓRMULAS QUÍMICAS

Al^{3+}	Íon de alumínio
Al_2O_3	Alumina
CaO	Óxido de Cálcio
$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Brushita
CaHPO_4	Monetita ou fosfato monoácido de cálcio
$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Nitrato de cálcio tetrahidratado
$\text{Ca}(\text{OH})_2$	Hidróxido de cálcio
CaCO_3	Carbonato de Cálcio
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Fosfato de Cálcio
$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$	Glicerol ou Glicerina
$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$	Ácido cítrico monohidratado
$\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$	Diaminometana ou Ureia
$\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	Sulfato de cálcio hemihidratado ou Gesso
Cl^-	Íon Cloreto
CO_3^{2-}	Íon carbonato
CO^{2+}	Íon cobalto
F^-	Íon Flúor
Fe^{2+}	Íon de ferro
PO_4^{3-}	Íon fosfatos
H_3PO_4	Ácido fosfórico
K^+	Íon potássio
Na^+	Íon sódio
NH_4OH	Hidróxido de Amônio
$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	fosfato dibásico
OH^-	Íon hidroxila
PO_4^{3-}	Íon Fosfato
TiO_2	Dióxido de titânio
ZrO_2	Zircônia
Zn^{2+}	Íon de zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	OBJETIVOS	20
2.1	Objetivo Geral	20
2.2	Objetivo Específico	20
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
3.1	Biomateriais	21
3.2	Tecidos Ósseos	23
3.3	Enxertos ósseos	24
3.4	Biocerâmicas	25
3.5	Fosfato de Cálcio	26
3.6	Hidroxiapatita	27
3.6.1	Estrutura da Hidroxiapatita	29
3.6.2	Métodos de Obtenção da Hidroxiapatita	32
3.6.2.1	Síntese por Combustão	32
3.6.2.2	Síntese por rota Hidrotermal	33
3.6.2.3	Síntese a Seco	34
3.6.2.4	Síntese por via úmida	35
3.6.2.5	Influência da Temperatura de sinterização	38
3.6.3	Aplicações da Hidroxiapatita	41
4	MATERIAIS E MÉTODOS	42
4.1	Materiais utilizados	42
4.1.1	Síntese da Hidroxiapatita	42
4.2	Caracterização do pó de hidroxiapatita	47
4.2.1	Difração de Raio-X (DRX)	47
4.2.1.1	Refinamento pelo Método de Rietveld	47
4.2.2	Espectroscopia no Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	48

4.2.3	Microscopia Eletrônica por Varredura (MEV) e Espectroscopia por Energia Dispersiva (EDS)-----	48
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES-----	49
5.1	Difração de Raio-X (DRX) -----	49
5.1.1	Refinamento de Rietveld-----	51
5.2	Espectroscopia por Transformada de Fourier (FTIR)-----	52
5.3	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) -----	54
5.4	Espectroscopia por Energia Dispersiva (EDS)-----	57
6	CONCLUSÃO -----	61
7	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS -----	63
	ANEXO A – Produção Bibliográfica -----	64
	REFERÊNCIAS -----	65

1 INTRODUÇÃO

A longevidade da vida humana é um paradigma social ligado a mudança demográfica dentro de uma sociedade. A partir disso, estima-se que cerca de 38 milhões de brasileiros em 2060 estarão com idades acima dos 60 anos, e a incidência de fatores biológicos, socioeconômicos, causas externas (acidentes e falhas ósseas) e o envelhecimento da população tendem a influir na capacidade funcional da vida humana (OLIVEIRA, 2020; GUTZEIT *et al.*, 2022). Atualmente, essas influências tornam-se mais frequentes devido à grande necessidade de sistemas eficazes que atendam a demanda populacional (BARROS, 2019).

A ocorrência de acidentes de trânsito, por exemplo, são indicadores de grandes problemas relacionados a saúde pública, devido ao elevado potencial de traumas e fraturas expostas (SANTOS; VISSOCI; OLIVEIRA, 2020). Os traumas, resultados de acidentes em vias públicas, equivalem a 1,3 milhões de mortes e cerca de 50 milhões de pessoas lesionadas, como observado na última década. A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que na próxima década, em 2040, deverá aumentar significativamente em 500 milhões pessoas lesionadas em qualquer região do corpo, 100 vezes a mais que o anterior (TRAUMA, 2022). Essas lesões desencadeiam falhas no corpo humano que tornam necessário a utilização de mecanismos para reconstrução óssea.

As falhas ósseas, por sua vez, são desenvolvidas não só por acidentes, mas também por malformações congênitas, neste caso, desde a formação e desenvolvimento estrutural do feto. Doenças como a osteoporose (perda de densidade óssea) e odontóide (falhas nos dentes na segunda vertebra cervical), também desencadeiam graves falhas ósseas que necessitam de tratamento ou um substituto ósseo (COLÉTE *et al.*, 2019). A partir deste entendimento, os implantes ou enxertos ósseos são considerados convencionais e importantes tratamentos para reestruturar e substituir o tecido lesionado (SOARES, 2021).

A implantação ou substituição de tecidos tem sido comuns nos dias atuais, devido ao processo osseointegrativo entre o material e o local onde ocorre a falha óssea. Com essa finalidade, os procedimentos odontológicos e ortopédicos configuram ativamente esse cenário de implantes osseointegrativos (BARROS, 2019).

Um estudo realizado por Kinalski *et al* (2020) constatou que o Sistema Único de Saúde (SUS), forneceu um total de 143.037 implantes dentários, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2019. Diferentemente do anterior, os implantes ortopédicos no Brasil, entre os anos de 2008 e 2018, chegaram a 120 mil próteses ortopédicas de quadril e outros 60 mil implantes realizados apenas nos joelhos (LUCHETTI, 2018). Apesar de grande utilidade, os implantes ortopédicos

apresentam pontos negativos devido aos tipos de materiais que são comumente utilizados na fabricação do enxerto, que podem ser suscetíveis as rejeições imunológicas e complicações adicionais (SOARES, 2021).

A partir deste entendimento surgem os biomateriais, os quais desempenham entre outras funções a reparação e substituição óssea. Esses materiais podem ser biocompatíveis, bioativos, bioreabsorvíveis e osteocondutores com o organismo, e também bionertes sem integração com o corpo. Além dessas características, podem apresentar degradação no organismo, uma qualidade observada, mas não aplicada a todos os materiais, como é o caso de alguns biopolímeros como polietileno e poli(metacrilato), e biocerâmicas como alumina e zircônia, que podem gerar efeitos indesejáveis, inflamações e consequente rejeição (PIRES *et al.*, 2015; FRAGAL *et al.*, 2019).

Algumas biocerâmicas como as de fosfato de cálcio ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), possuem elevados índices de absorção pelo organismo em função dos parâmetros de porosidade e aspectos químico, que fomentam as ligações com o tecido ósseo. Neste caso, destaca-se a hidroxiapatita (HA), por caracterizar-se como uma das principais fases minerais inorgânicas presentes nos tecidos ósseos (RUELLAS, 2020). Como biomaterial, apresenta boa resistência mecânica quando solicitada, flexibilidade, biodegradabilidade, biocompatibilidade, biatividade e estabilidade térmica, que favorecem a osteointegração com o organismo. A partir dessas características, muitas pesquisas são realizadas para obter a hidroxiapatita na forma sintética, similar a encontrada nos ossos, por ser uma promissora agente regenerativa (SOUZA *et al.*, 2017; RUELLAS, 2020; BATISTA, 2020; CARDOSO, 2020).

Em função dos demasiados aspectos e vantagens apresentados pela hidroxiapatita sintética, muito ainda há para ser explorado. A partir disso, o objetivo deste trabalho é caracterizar microestruturalmente a hidroxiapatita obtida pela técnica de precipitação pelo método de via úmida para possível aplicação como biomaterial.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho é caracterizar microestruturalmente a hidroxiapatita produzida a partir da técnica de precipitação pelo método de via úmida e reação de ácido – base para aplicação como um biomaterial.

2.2 Objetivo Específico

- Estudar a microestrutura da hidroxiapatita por meio da difração de Raio - X (DRX);
- Avaliar a interação dos grupos funcionais da hidroxiapatita quando uma radiação é incidida e compreender os mecanismos que regem a microestrutura do material por meio da técnica de Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR);
- Compreender a influência da molaridade e temperatura de sinterização na morfologia das partículas de hidroxiapatita, bem como determinar os componentes químicos que constituem esse material;
- Analisar quantitativamente o pó de hidroxiapatita aplicando o método de Rietveld;
- Avaliar o possível potencial de aplicação do pó produzido neste estudo como biomaterial.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

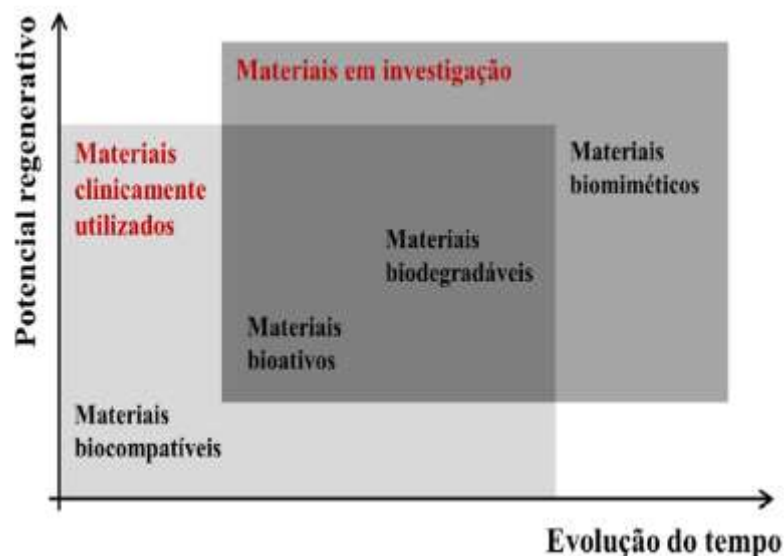
3.1 Biomateriais

Durante anos, muitos intelectuais já investigavam possíveis materiais que pudessem atender as necessidades humanas. Na antiguidade, os materiais naturais como comissuras, linho de ouro, conchas e intestinos de gatos, eram comumente utilizados na medicina regenerativa da época (PIRES *et al.*, 2015). No entanto, a grande evolução do campo dos biomateriais deu-se por pesquisadores que associaram suas convicções a áreas essenciais, como medicina, engenharia química, mecânica e ciência dos materiais (RATNER, 2013).

Com todo o arcabouço intelectual, os biomateriais foram definidos como qualquer substância ou combinações de substâncias, não sendo fármacos ou drogas, que tornam-se aplicáveis biologicamente. Outra definição sugere que biomateriais são compostos de qualquer material, seja substância sintética ou natural, em estado sólido ou líquido, com exceção de fármacos ou drogas (SPEZZA, 2020). Sendo assim, são substâncias que buscam interagir com os sistemas biológicos, e causam assertividade na reparação de defeitos, reparo de tecidos lesionados ou substituições de órgãos (RATNER, 2013; FURTADO *et al.*, 2019).

Os biomateriais, de acordo com suas estruturas químicas, possuem constituições naturais, os quais destacam – se o colágeno, queratina e tecidos funcionais. Além de materiais sintéticos como: ligas metálicas, polímeros, materiais cerâmicos e materiais compósitos (PIRES *et al.*, 2015; SPEZZA, 2020). De acordo com avanços científicos, os biomateriais mais utilizados e seus potenciais regenerativos, são mostrados conforme a Figura 1.

Figura 1 - Evolução dos biomateriais ao longo do tempo



Fonte: PIRES *et al.* (2015).

Esses materiais dividem-se em grupos essenciais como, bioinertes, bioativos, absorvíveis, biomiméticos e biocompatíveis. Os materiais bioinertes apresentam pouca ou nenhuma adequação e resposta interfacial, resultado da formação de uma fina camada fibrosa entre o material e tecido, sendo quase imperceptível (SPEZZIA, 2020; ARAÚJO, 2022). Não apresentam respostas biológicas com exatidão, mas suas propriedades mecânicas são extremamente pleiteadas. A exemplo de materiais bioinertes, pode –se citar a alumina (Al_2O_3), dióxido de titânio (TiO_2) e zircônia (ZrO_2) (DUMONT, 2017; BATISTA, 2020).

Os bioativos, por sua vez, apresentam uma mínima interação com o tecido sem interferência de uma camada fibrosa (DUMONT, 2017). As Hidroxiapatitas, vidros bioativos ou biovidros e fosfato tricálcico [$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$], são exemplos de materiais bioativos por interagirem com o tecido vivo. Em contrapartida, os absorvíveis, degradam-se pelo organismo após longos períodos tempo em contato com os tecidos, neste caso, encaixam-se o fosfato tricálcico e ácido lático (BATISTA, 2020).

Atualmente os materiais biomiméticos apresentam grande interesse de pesquisa para futuras aplicações biomédicas, por participarem de forma efetiva na recuperação, causando estimulação celular (DUMONT, 2017). Esses materiais surgiram com objetivo de tornarem-se próximos as reações naturais, dividindo-se em 3 áreas. A primeira está ligada a pesquisa de biomoléculas com propriedades específicas. A segunda utiliza-se de organismos, neste caso bactérias vivas, com intuito de produzir materiais compósitos. O terceiro e último apresenta a produção de materiais inorgânicos, por meio da utilização dos princípios biológicos como os osteoblastos. A exemplo são os materiais compósitos aplicados ao corpo (MIRALDO, 2018).

Por fim, os materiais biocompatíveis, os quais, diminuem as respostas inflamatórias com o decorrer do tempo de implantação e aumentam o crescimento tecidual. A exemplo cita-se os materiais poliméricos e metálicos (DUMONT, 2017; INADA, 2022). A Tabela 1 apresenta algumas características e classificações dos biomateriais.

Tabela 1 - Tipos, funções e classificações dos biomateriais quanto a resposta biológica

BIOMATERIAIS	LIGAÇÃO BIOLÓGICA	CLASSIFICAÇÃO
Bioinerte	Fixação mecânica	Zircônia, Alumina, Titânio
Bioativos	União química com tecidos	Hidroxiapatita, Biovidros
Absorvíveis	Substituição por tecido	Polímeros, Fosfatos Tricálcico
Biomiméticos	Equilíbrio entre material e tecido	Compósitos
Biocompatíveis	Crescimento tecidual	Polímeros, Metais

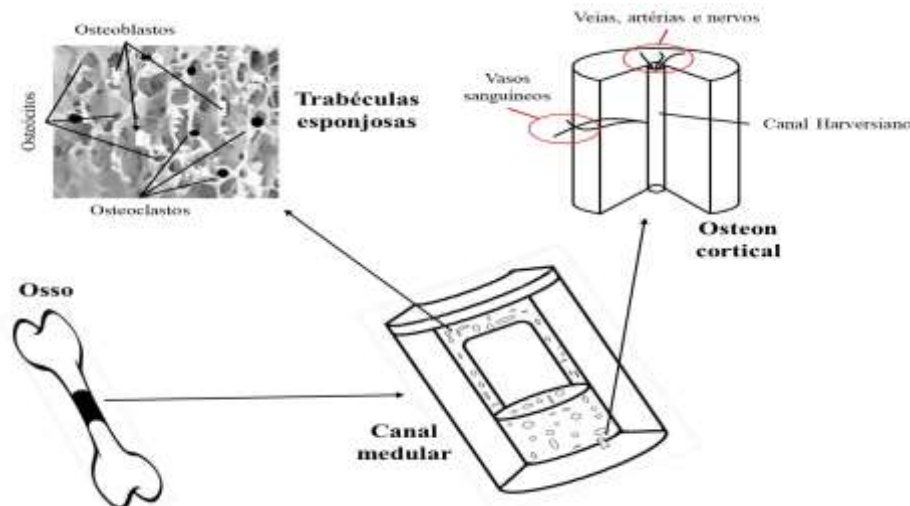
Fonte: Adaptado de FURTADO *et al* (2019).

Sugere-se que produção de um biomaterial passe por métodos inteiramente meticulosos, desde análise composicional, biorreação, toxicologia, até biointeração *in vivo* e *in vitro* (FURTADO *et al.*, 2019). Para satisfazer esses comportamentos os materiais devem apresentar características físicas, biológicas e propriedades mecânicas quando solicitados. As principais características físicas baseiam-se em porosidade, energia superficial e permeabilidade (TRINDADE, 2019). Já as características biológicas ligam-se a materiais que provoquem adesão, proliferação celular sem rejeição imunológica, e com boas propriedades mecânicas como rigidez e resistência ao desgaste químico, sem agredir o corpo e a reestruturação de tecidos ósseos (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

3.2 Tecidos Ósseos

Os tecidos ósseos são composições interligadas por células metabólicas que formam uma estrutura rígida funcionalizada, as quais fomentam atividades de reabsorção, deposição e modificação óssea, auxiliando no desempenho da cicatrização por meio de células regenerativa (ANTUNES, 2018). O osso é um tecido inorgânico, estruturado por hidroxiapatita e apatita carbonatada (JÚNIOR, 2021). A outra parcela do osso constitui-se de colágeno do tipo I e água (SOARES, 2021). A Figura 2 apresenta a estrutura que forma o material inorgânico.

Figura 2 - Estrutura tridimensional do osso



Fonte: Adaptado de BUCK e DUMANIAN (2012).

Os ossos são classificados por dois grupos, o osso esponjoso e osso denso. O esponjoso apresenta trabéculas e células especializadas na sua estrutura, os osteócitos e os osteoblastos. Os osteócitos são classificados como osteoprogenitor juntamente com osteoblastos, sintetizar e secretar substâncias que tornam as células preceptoras de ossos (NAKAMURA *et*

al., 2020). Os osteoclastos são fundamentais para que haja reabsorção e remodelação óssea, assim surgem os ossos densos, que são responsáveis para passagem de vasos sanguíneos, veias e artérias. Os ossos densos não apresentam cavidades intercomunicantes (fundamentais para ligação com enxertos, por exemplo), característica que os diferenciam dos ossos esponjosos. (QIU; CUI; WANG, 2019).

3.3 Enxertos ósseos

Um enxerto ósseo é uma combinação ou não de materiais, que tem por finalidade promover o reparo ósseo em pontos próprios da lesão. Existem fatores que podem influenciar a seleção de um enxerto, quanto a efetividade do tecido, forma, volume, modo de manipulação, preço, algumas propriedades biomecânicas e as capacidades biológicas (GUERREIRO, 2019).

No campo de pesquisa sobre biomateriais existem várias classificações quanto a enxertia, dessa forma, destaca-se os enxertos autógenos, constituintes dos próprios organismo, sem a rejeição; enxertos alógenos são característicos do organismo de um indivíduo da mesma espécie, podendo ser utilizado de forma individual ou relacionado com o enxerto autógeno; enxerto xenógenos, são retirados de origem animal, neste caso, bovina e suína. O último enxerto e mais produzido é o aloplástico, é de origem sintética obtido em laboratório, apresenta característica biocompatível, neste caso, encaixam-se as biocerâmicas de hidroxiapatita e fosfato tricálcico (RIBEIRO, 2019). O Quadro 1 simplifica algumas características dos enxertos, apresentando as vantagens e desvantagens em áreas específicas da medicina regenerativa.

Quadro 1 – Vantagens e desvantagens de diferentes tipos de enxertos ósseos

Tipo de Enxertos	Vantagens	Desvantagens
Autoenxerto	Osteogênico, osteocondutor e osteoindutor	Morbidade do paciente em locais cirúrgicos (dor, baixa neovascularização e infecção), menor disponibilidade
Aloenxerto e Xenoenxertos	Osteocondutor, osteoindutor, ausência de morbidade, maior disponibilidade	Não osteogênico e sem vascularização, risco de rejeição e de transmissão de doenças, alto custo
Substitutos biológicos ou Aloplásticos (sintético)	Carregamento de fatores de crescimento/ células para promover osteoindução/osteogênese, ausência de morbidade, maior disponibilidade	Osteogênese e biodegradabilidade variáveis, pobre neovascularização, risco de rejeição, propriedades mecânicas limitadas

Fonte: GUERREIRO (2019).

3.4 Biocerâmicas

Os materiais cerâmicos marcaram o fim do século XIX, precisamente em 1894, o primeiro material a ser estudado, para fins biomédicos da época, foi o gesso ($\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$). Apesar da grande difusão da época, os gessos são de baixa resistência mecânica, com isso pouca utilidade. Após isso, no século XX, a partir dos anos 70 e 80, os conceitos de biocerâmicas foram mais difundidos, surgindo a alumina ($\alpha - \text{Al}_2\text{O}_3$) densa e as cerâmicas de fosfatos de cálcio (SANTOS, 2019).

As cerâmicas constituem uma valorosa atividade no desenvolvimento dos biomateriais. Suas utilizações englobam diversas áreas para aplicações biomédicas tais como, próteses ortopédicas, odontológicas, reconstruções maxilo-faciais, substituições de juntas e quadris, vértebras, fêmur e preenchimentos ósseos. Esse derivativo campo de aplicação, é devido as explorações e composições dos materiais (PIRES *et al.*, 2015; VIANA *et al.*, 2020).

Conceitua-se biocerâmicas como compostos inorgânicos, constituídos de elementos metálicos e não metálicos presentes na tabela periódica (FERREIRA, 2019; TRINDADE, 2019). Sua qualitativa magnitude se deve as propriedades físicas e químicas, que integram potencialmente a sua produção. Para isso, apresentam alicerces como: biocompatibilidade, biotolerabilidade, osteocondutividade e osteointegratividade (LEMAITRE; MIRTCHI; MORTIER, 1987; ZAFAR *et al.*, 2019; FERREIRA, 2020).

A biocompatibilidade é a capacidade de o material não causar reações adversas, tóxicas ou carcinogênicas ao ser aplicado ao paciente, causando aceitação do material. A biotolerabilidade conceitua-se como a capacidade de o material resistir ao corpo de acordo com o período de tempo. A osteocondutividade, por sua vez, refere-se ao desenvolvimento de enxertos capazes de exercer a função de arcabouço para migração das células para formar o osso novo. Já a osteointegratividade exerce a função de recrutar células-tronco e induzir a formação dos osteoblastos (GUERREIRO, 2019; FERREIRA, 2020). Em razão a isso, as biocerâmicas podem apresentar divisões que podem facilitar tais alicerces.

As biocerâmicas podem ser divididas em densas ou porosas, em formato de cristais, particulados, pós e, recentemente, como scaffolds (revestimentos que funcionam como pontes que conectam o biomaterial e tecido) (SANTOS, 2019). Para peças produzidas, como pastilhas ou Scaffold, por exemplo, a principal característica observada é a porosidade, em razão da forte influência sob a resistência do material, o módulo de elasticidade, resistência ao desgaste, oxidação, permeabilidade dos gases e líquidos, além de outras propriedades essenciais. Essas

características determinam a forte relação entre as células e o material implantado (CARDOSO, 2020).

A natureza das fortes ligações interatômicas e níveis de porosidades, tornam os materiais cerâmicos sensíveis a altas tensões, culminando em estruturas cristalinas duras, quebradiças e de baixa resistência mecânica, podendo haver uma precoce ruptura do material (PILGER, 2018). Segundo Pires *et al* (2015) e Furtado *et al* (2019), muitas técnicas vêm sendo realizadas para tornar o material cerâmico, principalmente os biomateriais, resistentes e com elevada capacidade de absorção ou degradabilidade do local de implantação. A exemplo, com intuito de desenvolver essas funções, a técnica de Plasma spray, visa revestir o metal com cerâmicas, unindo as propriedades qualitativas dos materiais para solucionar essas irregularidades.

Nesse contexto, os materiais cerâmicos, em comparação aos poliméricos e metálicos, são mais suscetíveis a aplicações biomédicas, os quais destacam-se principalmente as apatitas formadas por fases e fosfatos de cálcio que constituem composições primordiais encontradas em tecidos biológicos (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015; FURTADO *et al.*, 2019).

3.5 Fosfato de Cálcio

Os fosfatos de cálcio são biocerâmicas constituídas por sais de ácido fosfórico ou ortofosfórico que são capazes de desenvolver em soluções íons Ca^{+2} e PO_4^{3-} sob circunstâncias alcalinas e ácidas, através de processos de síntese por precipitação. Destacam-se por ser materiais com potenciais e características consideradas desejáveis para substituições ósseas (BATISTA, 2020).

Os ortofosfatos de cálcio representam distintas composições químicas (fosforo, cálcio e oxigênio, como fragmentos de ânions ortofosfatos), cristalinidade e solubilidade em água. Alguns fosfatos de cálcio hidratados que englobam os íons hidroxila (OH^-), são chamados de apatitas, que possuem similaridade, mas não igualdade aos compostos naturais encontrados no corpo (BATISTA 2020; LEÓN e JANSEN 2009). A Tabela 2 apresenta alguns fosfatos de cálcio, resposta biológica e solubilidade (Kps).

Tabela 2 - Classificação e compostos de fosfato de cálcio

Composto	Sigla	Fórmula Química	Ca/P	Resposta Biológica	Solubilidade (Ksp)
Metafosfato e cálcio	CMP	$\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$	0,5	Forte atividade macrofágica ^[a]	Pouco solúvel
Fosfato monocálcico mono-hidratado	MCPM	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,5	Forte atividade macrofágica ^[a]	Muito solúvel
Pirofosfato de Cálcio	CPP	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	1	Forte atividade macrofágica ^[a]	Pouco Solúvel
Fosfato Dicálcico Anidro	DCPA	CaHPO_4	1	Fraca atividade macrofágica ^[a]	$10^{-6,9}$
Fosfato Dicálcico Dihidratado	DCPD	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1	Fraca atividade macrofágica ^[a]	$10^{-6,59}$
Octacálcico pentahidratado	OCP	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1,33	Absorvível	$10^{-96,6}$
Fosfato Tricálcico	TCP	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,5	Absorvível	$10^{-25,5}$
Hidroxiapatita	HA	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1,67	Ativo biologicamente	$10^{-116,8}$
Fosfato Tetracálcico	TeCP	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	2,0	Sem relevância Clínica	10^{-38}

Fonte: adaptado de BATISTA (2020) e GARCIAS (2021).

[a]: A atividade macrofágica define-se como a produção de células de defesa que atuam no sistema imunológico ou indução de fagocitose.

Conforme observado, quanto menor for a razão Ca/P, mais ácido e solúvel em água é o ortofosfato de cálcio. Desse modo, o fosfato monocálcico monohidratado (MCPM) é considerado o mais ácido e solúvel dos fosfatos de cálcio apresentados na tabela (BATISTA 2020). Dentre os fosfatos de cálcio, está a hidroxiapatita sintética, que apesar de ser considerada de baixa solubilidade, pode apresentar características com baixa absorção e ou total absorção no organismo (GARCIAS, 2021).

3.6 Hidroxiapatita

A hidroxiapatita, devido ser a principal componente mineral nos osso e dentes, sem dúvida é a cerâmica mais estudada e também utilizada para fins clínicos (FUKRO *et al.*, 2017). A Hidroxiapatita (HA), com fórmula igual ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), representa 5% do total do peso

adulto, 55% presente nas composições de ossos, 96% dos esmaltes dentários e 70% da fase inorgânica dos dentes (AZEVEDO et al., 2015).

O estudo da HA teve início em 1950 com pesquisas relacionadas à enxertia, período chamado de ciência regenerativa. Posteriormente, classificou-se como a segunda geração dos biomateriais por atuar em defeitos ósseos como andaimes e apresentar facilidade no crescimento ósseo. E com decorrer do desenvolvimento tecnológico, é estudada na nanotecnologia, despertando um novo caminho para sua utilização. As propriedades do material baseiam-se na capacidade de apresentar poros, densificação, tamanho dos cristais adequados e as fases presentes no material, para que ocorra a biodegradação (KATTIMANI; KONDAKA; LINGAMENENI, 2016).

A biodegradação é um fator importante e determinante para utilização de um biomaterial, em razão da assertividade ao corpo. Na hidroxiapatita, a biodegradação ocorre por mudanças de fluidos que acontecem quando o material está em processo de adsorção de biomoléculas, isto é, podem degradar progressivamente no copo (ZHU *at al.*, 2019; TRINDADE, 2019; SOUSA, 2020). Os aspectos físico-químicos ligados a esse fator são categoricamente dependentes da área superficial, acidez, temperatura e convecção do fluido a uma dissolução proporcional do material. Esse processo reflete na lenta biodegradação do material no local de implantação, tornando um problema da biocerâmica a ser estudado (KATTIMANI *et al.*, 2016; PIRES *et al.*, 2015).

A partir dessa lógica, a estrutura da HA propõe o equilíbrio entre as ligações químicas do material implantado, relacionando com a interconectividade entre os poros, nos quais abrangem geometrias que promovem o crescimento ósseo, conseqüentemente os fatores de biodegradabilidade no local implantado (KATTIMANI; KONDAKA; LINGAMENENI, 2016).

As formas minerais de tecidos calcificados (esmalte, dentina e osso) da hidroxiapatita biológica, distinguem-se das hidroxiapatitas sintéticas, pois constituem-se de maior estabilidade e menor solubilidade em relação aos demais fosfatos de cálcio. As hidroxiapatitas podem ser obtidas por complexos de fases do fosfato de cálcio classificados por hidroxiapatita carbonatada (CHA), hidroxiapatita deficiente em cálcio (CDHA) e fosfato tricálcico (TCP) (FURKO *et al.*, 2017; LEITE *et al.*, 2018).

Outra classificação está relacionada ao tipo de HA, podendo ser do tipo A ou HA do tipo B, obtida geralmente por via úmida (OCHOA; LÓPEX; COPETE, 2021). A HA do tipo A apresenta substituição de carbonatos nos sítios hidroxila OH^- , por outro lado a HA tipo B substitui os grupos CO_3^{2-} nos sítios de PO_3^{4-} (JÚNIOR, 2021). A hidroxiapatita carbonatada do

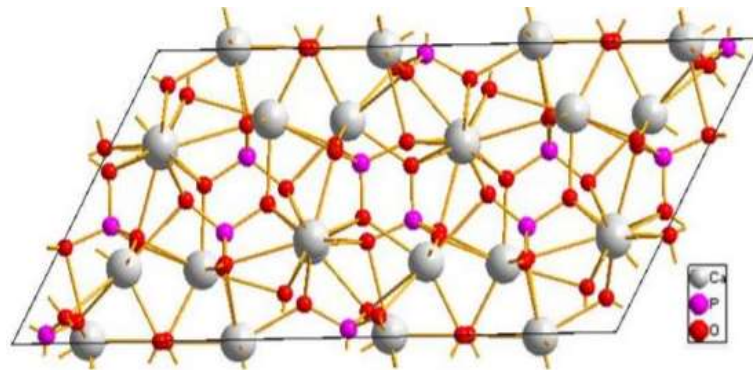
tipo B é mais pleiteada devido a organização estrutural e maior estabilidade e conectividade com as células osteoblásticas, responsáveis pela regeneração óssea (OCHOA; LÓPEX; COPETE, 2021). Dessa forma, é importante compreender como os elementos são organizados internamente na estrutura da hidroxiapatita.

3.6.1 Estrutura da Hidroxiapatita

A formação da estrutura da hidroxiapatita consiste em dois tipos fundamentais, as estruturas em suas formas monoclinicas e hexagonais.

A estrutura monoclinica é nomeada como um polimorfo, com estrutura de rede pura, estequiométrica, livre de impurezas, vazios e vacâncias. Faz parte do grupo espacial $P2_1/b$, e possui os seguintes parâmetros: $a = 9,421 \text{ \AA}$, $b = 2a$, $c = 6,8814 \text{ \AA}$, $\gamma = 120^\circ$. Em função dessas observações, o aparecimento da estrutura monoclinica é menor, quando comparado a hexagonal. Essa característica é em razão ao controle estequiométrico e a quantidade dos íons OH^- presentes na estrutura (GARCIAS, 2021). A Figura 3 apresenta a estrutura monoclinica da hidroxiapatita.

Figura 3 - Estrutura hidroxiapatita em sua forma monoclinica



Fonte: ARAÚJO (2016).

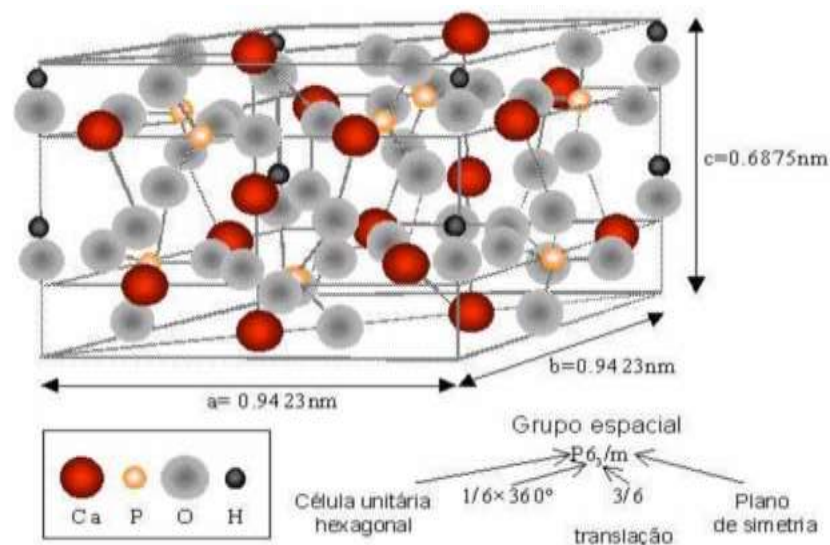
A estrutura monoclinica é metaestável, devido as transições alotrópicas que permitem a mudança para estrutura hexagonal. A influência da temperatura causa desestabilidade na estrutura, quando submetida a uma variação acima de $250 \text{ }^\circ\text{C}$, o que permite a transformação alotrópica (GARCIAS, 2021). Diante disso, a hidroxiapatita formada pela estrutura hexagonal, é amplamente pleiteada devido à forte estabilidade.

A HA de estrutura cristalina hexagonal, apresenta parâmetros de rede iguais a $a = b = 9,43 \text{ \AA}$ e $c = 6,88 \text{ \AA}$ e densidade próxima a $3,16 \text{ kg/m}^3$. Essa configuração engloba relações estequiométricas de cálcio/fósforo (Ca/P) próximas a 1,5 até 2 quando produzidas sinteticamente. As formas não estequiométricas, diferentemente da anterior, são encontradas

biologicamente e manifestam uma relação atômica $\text{Ca/P} \leq 1,67$, (VIANA *et al.*, 2020; GUASTALDI e APARECIDA, 2010).

Em razão dessa natureza, as características para HA hexagonal desempenham atributos biológicos, os quais incluem a bioafinidade, bioatividade, osteocondução, osteoindução e osteointegração, que juntas, solidificam os aparatos necessários para produção de um biomaterial (KATTIMANI, KONDAKA e LINGAMENENI, 2016). A Figura 4 exemplifica a estrutura cristalina da Hidroxiapatita com seus respectivos parâmetros

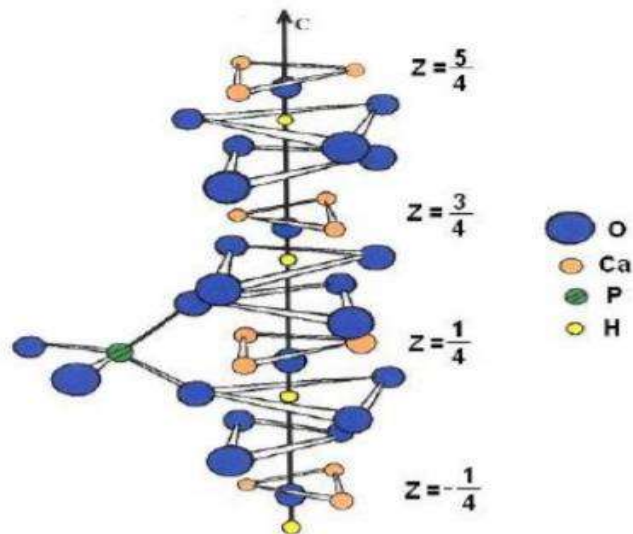
Figura 4 - Estrutura Cristalina da Hidroxiapatita na sua forma hexagonal



Fonte: LEGEROS (1991).

A observação acerca da estrutura hexagonal, determina a existência de 10 íons de cálcio, configurando a formação de duas coordenações, as quais originam 2 sítios não equivalentes. O sítio I forma-se com a presença de 4 átomos de Ca, e o sítio II deriva-se da formação de 6 átomos Ca. A partir disso, os átomos de Ca do sítio I ficam dispostos paralelamente no eixo c, juntamente a 6 átomos de oxigênio dos tetraedros de fosfato, e 3 átomos de oxigênio que ficam posicionados paralelamente nos canais de hidroxilas (BOANINI *et al.*, 2010). Análoga a essa posição, os Ca do sitio II apresentam-se perpendicularmente na direção c, em formatos de triângulos equiláteros, rodeados por 7 átomos de oxigênio (GUASTALD, APARECIDA, 2010; ANTUNES, 2018). A ação das sobreposições dos triângulos no sítio II, deriva a disseminação de hexágonos perpendiculares ao eixo c (RUELLAS, 2020). As distribuições destes sítios podem ser observadas na Figura 5.

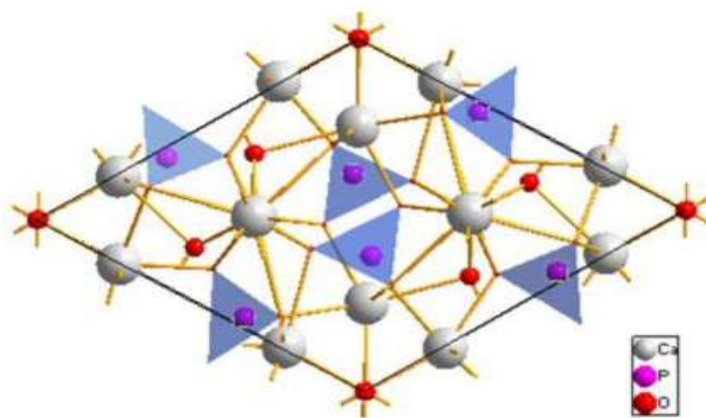
Figura 5 - Estrutura hexagonal da HA no eixo c



Fonte: ELLIOTT (1994).

Os tetraedros de fosfato (PO_4^{3-}) também formam grupos que arranjam-se perpendicularmente de modo a formar dois canais distintos. Esse grupo, diferentemente dos sítios I e II, são integrados por 4 átomos de oxigênio, os quais 2 ficam dispostos perpendicularmente, e outros 2 apresentam-se paralelamente ao eixo c, respectivamente (BOANINI *et al.*, 2010). A organização dos tetraedros de fosfatos pode ser observada na Figura 6.

Figura 6 - Arranjo dos tetraedros de fosfato na estrutura hexagonal da HA



Fonte: ARAÚJO (2016, p. 10).

Em razão das substituições isomórficas, entre grupos dos íons Ca^{2+} , PO_4^{3-} e OH^- , há o impacto efetivo nas características do material, como a mudança na morfologia, porosidade, solubilidade, cristalinidade, estabilidade térmica e outros, que são referencialmente determinantes no produto final (LALA *et al.*, 2013).

Introduções de cátions e ânions são realizadas na estrutura do material, com a intenção de melhorar o desempenho mecânico e biológico. Neste caso, destacam-se cátions bivalentes, como CO^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} e outros não bivalentes como Al^{3+} , K^+ e Na^+ . Já as trocas aniônicas ocorrem principalmente por íons F^- (formador da fluorapatita) e Cl^- (BONINI *et al.*, 2010). Tais fatores são referencialmente dependentes também das rotas de obtenção do material.

3.6.2 Métodos de Obtenção da Hidroxiapatita

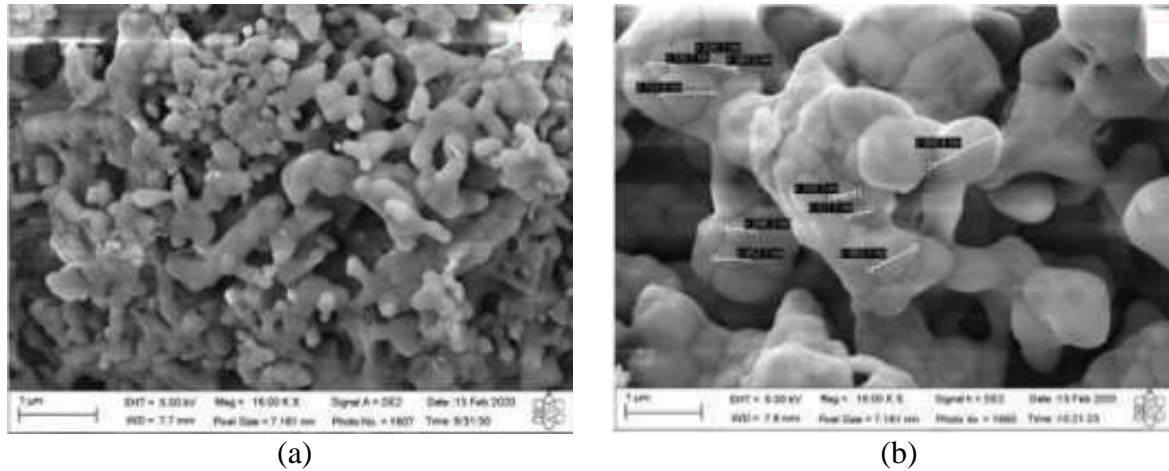
A existência de diversos procedimentos, métodos ou rotas para obter a HA são descritas na literatura como alternativas de baixos custos e praticidade. As diferenças entre as metodologias e o entendimento de cada uma tornam-se imprescindíveis para obtenção e aprimoramento de um biomaterial. Para tanto, os pós da biocerâmica podem ser obtidos pelas seguintes rotas: Reação de combustão, rota hidrotermal, rota a seco, co-precipitação ou síntese por via úmida (FIHRI; FARMA; SOLHY, 2017; VIANA *et al.*, 2020). Cada rota escolhida apresenta parâmetros como estabilidades química, estruturas e fases cristalinas, índices de porosidade, solubilidade e características (coloração e tempo) atribuídas aos métodos de síntese e sinterização do material (LEITE *et al.*, 2018).

3.6.2.1 Síntese por Combustão

A síntese de combustão permite a obtenção de HA com diferentes tamanhos morfológicos, sendo em escala nanométrica a mais pleiteada. Utilizam-se reagentes a base de cálcio e fósforo, principalmente nitrato de cálcio tetra hidratado ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) e fosfato dibásico $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, com diluições em água destilada a temperatura ambiente. Após isso, normalmente a ureia ou glicerina são adicionadas a solução com o nitrato, e posteriormente são agitados (LEITE *et al.*, 2018). A adição de amônia é realizada por gotejamento, até atingir um pH igual a 1. Seguindo as etapas, o material obtido é levado ao forno mufla aberto entre as temperaturas de 500 °C e 1000 °C. Após 20 minutos, a mufla é fechada e a HA é produzida (LEITE *et al.*, 2018; LIMA *et al.*, 2022).

Olivares (2020), avaliou a adição de diferentes combustíveis, ureia e glicerina, a temperatura de 1000 °C em forno mufla na obtenção de hidroxiapatita pela rota de combustão. De acordo com a Figura 7a e 7b, ambas amostras apresentaram pequenas partículas, com tamanhos variados quando era utilizada a ureia e a glicerina, além da variação de temperatura de sinterização. Obteve-se a partir da síntese partículas em tamanhos médios de 135,87 nm (com ureia) e 148,55 nm (com glicerina), com aspecto morfológico circular.

Figura 7 - Aspecto morfológico da HA sintetizada com Ureia (a) e sintetizada com glicerina (b)



Fonte: OLIVARES (2020).

Conforme observado, o aspecto morfológico não apresentou diferenças significativa utilizando diferentes aditivos, ureia e glicerina, na composição da solução. Considera-se que a rota contribuiu ativamente para que o material fosse produzido, dessa forma, com praticidade.

3.6.2.2 Síntese por rota Hidrotermal

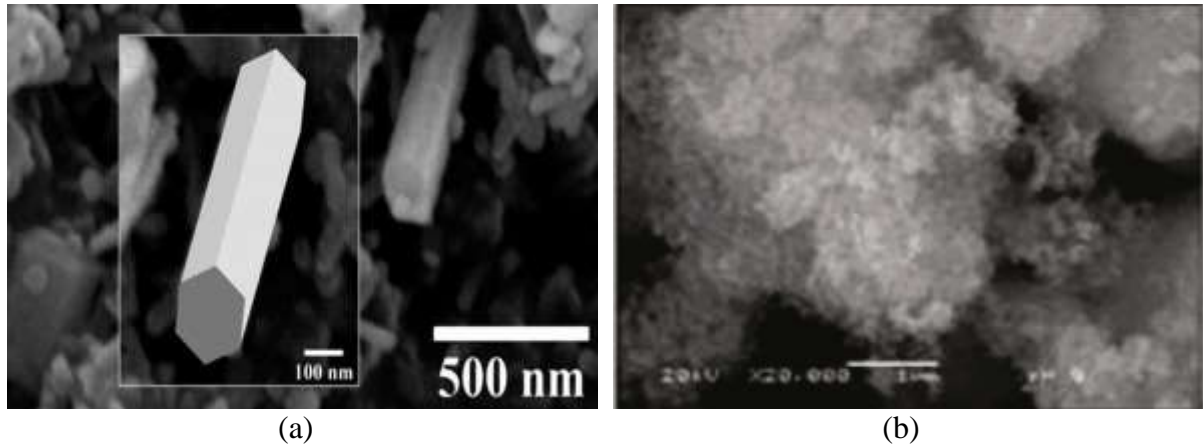
A rota hidrotermal destaca-se por produzir cristais por meio da precipitação e reações química em soluções aquosas em condições elevadas de temperatura, acima do ponto de ebulição da água e pressão em autoclave. Essa técnica compreende-se por produzir partículas ou pós em tamanhos nanométricos e milimétricos, com similaridade a hidroxiapatita encontrada em corais (OLIVARES, 2020). A morfologia baseia-se em formatos agulhas em sua maioria irregulares, com aproximadamente 20 e 40 nm de diâmetro e 100-160 nm de comprimento, podendo sofrer variações morfológicas e formar o aspecto esférico (ANTUNES, 2018).

O processo de obtenção baseia-se em formar soluções com reagentes a base de cálcio, fósforo, adequando a relação Ca/P, e um agente complexante ou equalizador de pH = 4 geralmente o ácido cítrico monohidratado ($C_6H_8O_7$) e ureia. O método hidrotermal implica na utilização de um reator, o qual realiza a mistura reacional dos reagentes e secagem em estufa geralmente por 24 horas a 180 °C. Os procedimentos seguem em lavagem com água destilada, filtragem e uma nova secagem. Em alguns estudos, utiliza-se forno mufla como etapa adicional ao método (ANTUNES, 2018; LIMA *et al.*, 2022).

Nosrati *et al* (2020), utilizando a rota hidrotermal, obteve morfologia, conforme a Figura 8a, em formatos de bastões ou agulhas hexagonais, com tamanhos de cristalitos próximos a 35 nm e 48 nm, com variação no tempo de permanência em estufa. Em contrapartida, Ortiz *et al*

(2020) obteve morfologia, esférica com tamanhos relativos de 28 a 38 nm, com variação de temperatura em estufa e adição a forno mufla, mostrada na Figura 8b.

Figura 8 - Morfologia no formato agulhas (a) e morfologia esférica (b) da HA



Fonte: NOSRATI *et al* (2020) e ORTIZ *et al* (2020).

A técnica hidrotermal, conforme observado, obtém a HA mesmo com morfologias diferentes. Essa característica não desqualifica o material, mas sim confirma como a rota proporciona diferentes aspectos morfológicos com a elevação de temperatura.

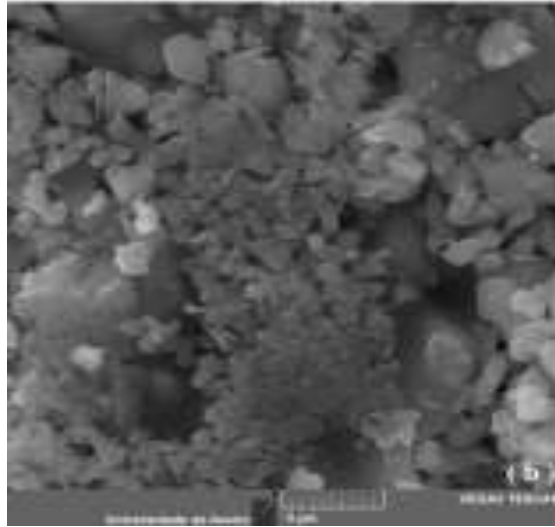
3.6.2.3 Síntese a Seco

O método a seco ou estado sólido é semelhante ao método úmido, os quais, ambos utilizam pelo menos um solvente durante a síntese da hidroxiapatita. Logo, o método a seco produz uma biocerâmica com boa cristalinidade e com reagentes relativamente baratos. Por outro lado, ao utilizar essa técnica obtém-se HA com partículas maiores e baixa pureza, o que indica baixa reprodutividade (ANTUNES, 2018).

Essa técnica utiliza-se de reagente a base de cálcio e fósforo, especificamente o hidróxido de cálcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) e fosfato monoácido de cálcio (CaHPO_4). Ambos reagentes são homogeneizados e sintetizados em moinho de bola planetário de alta energia, por fim são sinterizados a altas temperaturas (900-1200 °C) em forno resistivo (VIANA *et al.*, 2020).

Viana *et al* (2020), ao utilizar a técnica a seco, pontuou, como mostrado na Figura 9, que o método produz HA com partículas uniformes, aglomerados esféricos e tamanhos relativos iguais a 285 nm. Esse estudo também obteve tamanho de partículas superiores a 619 nm, quando variou a temperatura de sinterização.

Figura 9 - Aspecto morfológico da HA produzida a partir do método a seco



Fonte: VIANA *et al* (2020).

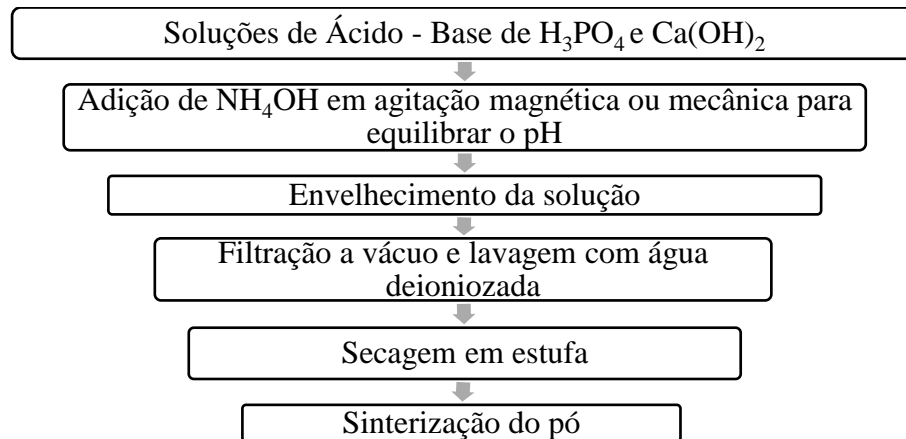
A rota a seco revela-se uma técnica prática, com obtenção de HA com aspectos morfológicos adequados em relação a formatos esféricos. No entanto, o tamanho de partículas superiores a 200 nm é indesejável, podendo gerar pouca absorção em razão do elevado tamanho.

3.6.2.4 Síntese por via úmida

A rota por coprecipitação e via úmida é considerada a técnica mais comum em relação às sínteses para obtenção de hidroxiapatita, devido ao baixo custo, elevados níveis de pureza e cristalinidade, que a torna atrativa para a produção em larga escala. Esse método utiliza-se de reagentes precursores que são envolvidos em uma solução alcalina, na qual, há uma elevada supersaturação (SOUZA *et al.*, 2019)

A via úmida segue as seguintes etapas: preparação e reação das soluções precursoras, agitação magnética ou mecânica, envelhecimento, precipitação da solução, lavagem, secagem e tratamentos térmicos. Essas etapas são fundamentais para o desempenho estrutural da biocerâmica (HENCH e WILSON, 1993). A Figura 10 apresenta o fluxograma de etapas para síntese por via úmida.

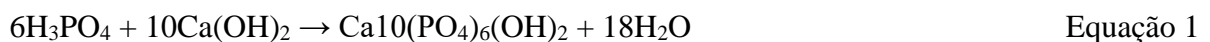
Figura 10- Fluxograma de etapas da síntese por via úmida



Fonte: Adaptação de YELTEN e YILMAZ (2016).

Estudos acerca da síntese por via úmida, utilizando reagentes a base de cálcio e fósforo, são realizados por obter valores de proporcionalidade de Ca/P igual a 1,67 para HA, semelhante a relação Ca/P encontrada nos ossos e dentes (BATISTA, 2020; RUELLAS, 2021; SCIENA, 2020). Para satisfazer esta característica, parâmetros como: influência na taxa e velocidade de adição, pH da solução, envelhecimento e temperatura de síntese e sinterização, são essenciais para que haja equilíbrio entre as ligações químicas (WEBLER *et al.*, 2018; GENTILE *et al.*, 2015).

A homogeneização dos reagentes configura como a primeira etapa a ser realizada, é neste momento que é definido o controle de adição dos reagentes e pH da solução. Yelten e Yilmaz (2016), observaram que a influência no comportamento do pH da solução ocorre quando são adicionadas certas quantidades dos reagentes. Quanto mais rápida for a taxa de adição do ácido e da base utilizados, menor será o pH. Nesse caso, cita-se o hidróxido de amônio, quando misturado com água influi nas quantidades de íons hidroxila (OH⁻) e hidrogênio (H⁺) e, conseqüentemente, torna-se um precursor que diminui o pH. A Equação 1 determina a reação química produzida na síntese de hidroxiapatita por via úmida:



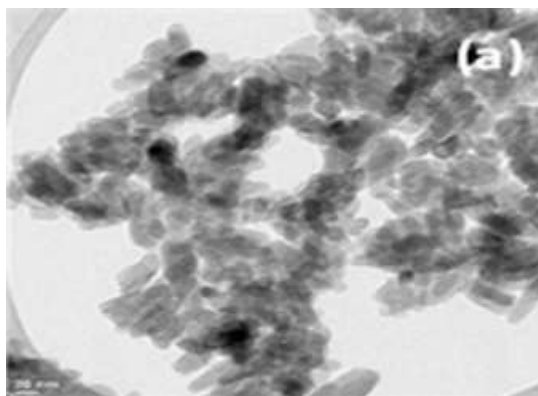
Yelten *et al* (2018), observou que ao adicionar os precursores ácido/base lentamente em solução a temperatura ambiente, menor será o pH e menor será o tamanho de cristalito. No entanto, quando há variação na temperatura de síntese acima de 60 °C, tendem a sofrer variação dimensional. Esse estudo revelou que a morfologia da HA pode formar aspecto bastonete, o que dificulta a ligação celular entre o material e o local implantado, em função da formação de aglomerados irregulares, com pouca adaptação ao corpo.

Outros estudos revelam que o tamanho do cristalito pode variar entre 10-80 nm, apenas com aumento da temperatura de síntese, sem a realização da sinterização. O mesmo é observado quanto a morfologia, pois a temperatura tende a variar o tamanho do grão (RIGO; GEHRKE; CARBONARI, 2007; ZHANG, 2018).

Hernandez *et al* (2020) pontuou como a suspensão de hidróxido de cálcio (Ca(OH)_2), ácido fosfórico (H_3PO_4) e hidróxido de amônio (NH_4OH) mantidos a constante agitação por 95 °C e secagem a 110 °C em 2 horas, comportavam-se morfologicamente em relação seus tamanhos de partículas, em conformidade ao método de agitação. O autor ressaltou que a morfologia das nanopartículas obtidas são formadas por pequenas esferas quando sofrem agitação magnética, diferentemente da agitação mecânica que são constituídas por nanopartículas no formato de bastonete. Conclui que dependendo do tipo de agitação e a temperatura de síntese e de secagem, as morfologias das partículas podem ser diferentes com variações de tamanhos (maiores ou menores), conseqüentemente a área superficial poderá apresentar resultados diferentes em relação a ponte celular e a degradação entre material e local de implante.

Hernandez *et al* (2021), realizou a síntese utilizando apenas Ca(OH)_2 e H_3PO_4 como precursores a uma temperatura de 95 °C por 72 horas, por meio da constante agitação mecânica. O resultado apresentado evidenciou a formação de aglomerados em formato de haste ou bastão, com contornos mais claros e maiores tamanhos de grãos, aproximadamente 25 a 35 nm de hidroxiapatita, conforme apresentado na Figura 11. A agitação mecânica, neste caso, favoreceu o choque entre os íons da solução, ou seja, a energia gasta acelerou o processo de precipitação. Conclui que além da agitação mecânica a temperatura de síntese contribui para o rendimento e formação de aglomerados de cristais no formato bastonete com menor tamanho de grão.

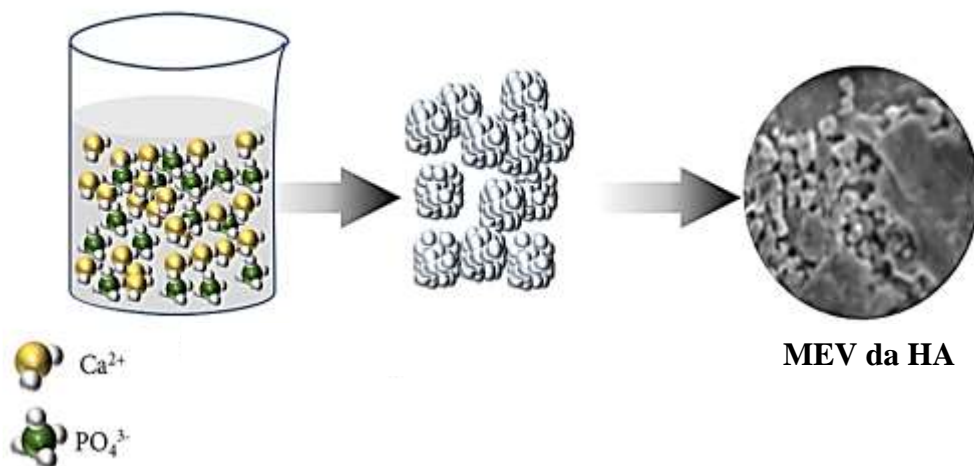
Figura 11 - Microestrutura do pó após a síntese



Fonte: HERNANDEZ *et al* (2021).

Dessa forma, a natureza que envolve a precipitação está ligada diretamente a aglomerações das partículas resultadas de inúmeras ligações atrativas (principalmente por ligações covalentes fortes) ou repulsivas que visam unir os íons PO_4^{3-} e Ca^{2+} . Essas aglomerações de partículas, geralmente ocorridas na etapa de agitação e envelhecimento, são influenciadas pela dissolução e recristalização dos reagentes. Devido a isto, a estabilidade do produto obtido ocorre devido a soma das forças (atrativas e repulsivas) que promovem os aglomerados de HA. Neste caso, a agitação magnética é mais indicada e influente na cristalinização e choque dos íons. A figura 12 exemplifica a relação entre os íons em solução (GANACHARI *et al.*, 2016).

Figura 12 - Representação gráfica da síntese química úmida de hidroxiapatita



Fonte: GANACHARI *et al.*, 2016.

De acordo com o exposto, a temperatura torna-se um parâmetro amplamente influente, pois, é o alicerce para obter um biomaterial com boas características, degradação e maior resistência no corpo humano.

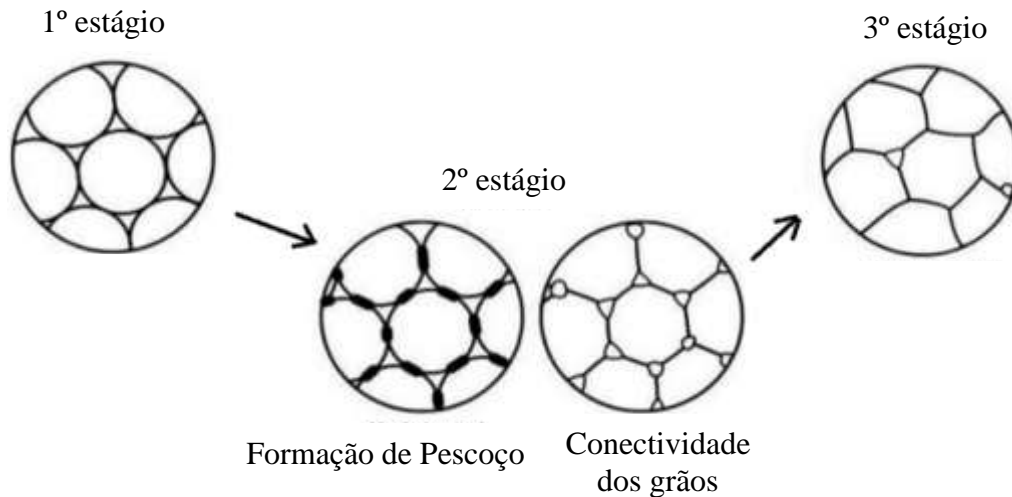
3.6.2.5 Influência da Temperatura de sinterização

A sinterização é definida como um método simples, mais influente, sendo responsável pela remoção de impurezas ou eliminação de produtos gasosos e no desempenho de propriedades. Os principais parâmetros observados são a temperatura e permanência ou tempo de sinterização (TURNER 2009).

Essa etapa pode resultar em propriedades satisfatórias para as biocerâmica, em conformidade com a morfologia a ser obtida seja densa ou porosa. Quando sinterizados, em sua maioria, apresentam boa densificação ou ligação entre os grãos, estando de acordo com a variação da temperatura. A Figura 13 exemplifica o que ocorre com as partículas na sinterização

até atingir a densificação. De acordo com essa prática, explica-se que quanto menor o diâmetro maior área superficial e maior número de ligações e de energia termodinâmica, que são resultados de difusão, na formação da estrutura final (CHAIM *et al.*, 2008; PRAKASAM *et al.*, 2015).

Figura 13 - Estágios da densificação dos pós durante a sinterização



Fonte: PRAKASAM *et al* (2015).

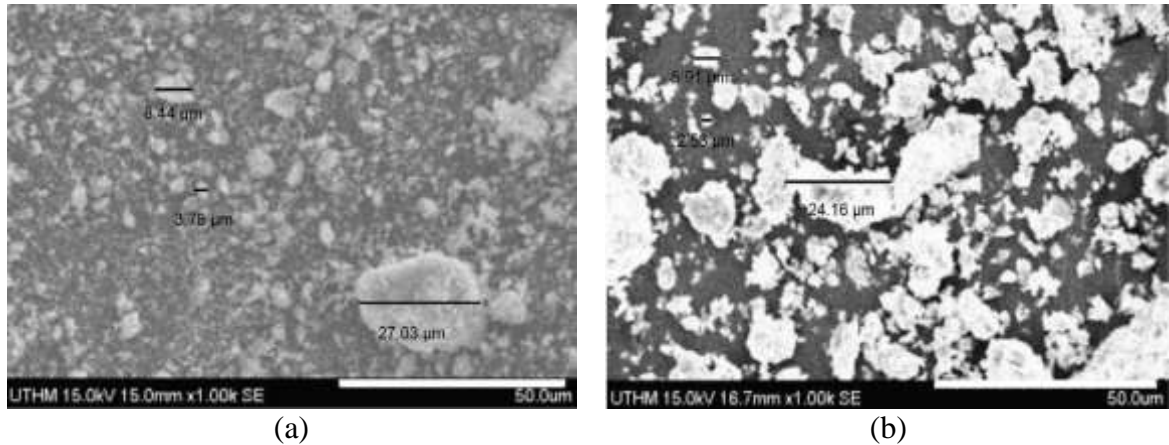
Nas propriedades da Hidroxiapatita configura como uma das etapas mais importantes na produção da biocerâmica, sendo possível observar, cristalinidade, formação de porosidade quando compactado, tamanho de cristalito e densificação do produto final (GUO; YAN; ZHAO, 2013; FIHRI; VARMA; SOLHY, 2017; VARADAVENKATESAN *et al.*, 2021).

As sinterizações realizadas para hidroxiapatita a baixas temperaturas apresentam poucas ligações entre os grãos, sugerindo menor aglomeração, no entanto, quando sinterizadas a altas temperaturas tendem a coalescerem e tornarem-se grãos endurecidos com potencial aumento de cristalinidade. Diante disso, os cristalitos também podem exibir melhor área superficial quando os parâmetros de temperatura são equilibrados, de modo que apresentem condições necessárias para ligação celular (LIU; CHIN; LAI, 1997).

Pu'ad *et al* (2021), em seu trabalho, sintetizou hidroxiapatita por meio de reação de ácido base utilizando material orgânico da casca do ovo de galinha. Os precursores para este estudo foram o H_3PO_4 , NH_4OH e $CaCO_3$ que posteriormente é convertido em $Ca(OH)_2$. Seguindo as etapas da via úmida, foi sinterizado por 2 horas a 300 °C, 500 °C, 700 °C, 900 °C e 1100 °C. A análise por microscopia eletrônica por varredura (MEV), pontuou a formação de aglomerados irregulares de HA, formação e densificação entre os grãos formados, de acordo

com o aumento da temperatura. A Figura 14 apresenta os aglomerados formados a partir das temperaturas de 900 e 1100 °C.

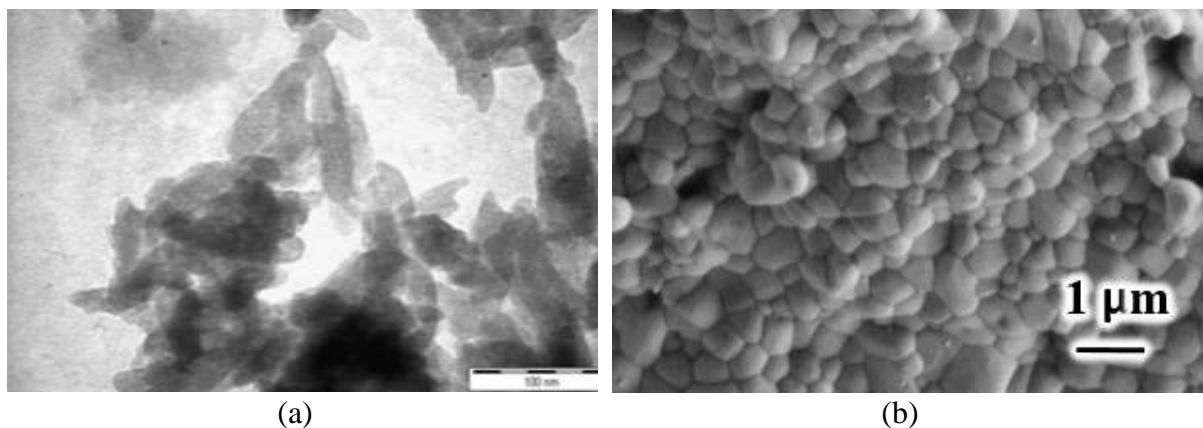
Figura 14- Micrografia dos pós obtidos após sinterização de (a) 900 e (b) 1100 °C



Fonte: PU'AD *et al* (2021).

Em contraposição, THI *et al* (2022), em seu estudo, utilizaram o método por via úmida com suspensão de $\text{Ca}(\text{OH})_2$, H_3PO_4 e NH_4OH (0,5, 1,0, 1,5 e 2 molar) e síntese com adição e agitação lenta de ácido/base a 90 °C, e posterior sinterização a 1000 °C e 1200 °C por 1 hora. O MET, realizado pós a síntese, apresentou morfologia em formato bastonete, com tamanhos de 73,4 e 114,5 nm, conforme a Figura 15a. Ao ser realizado o tratamento térmico de 1000 e 1200 °C, observou-se por MEV, a formação de aglomerados em formatos esféricos uniformes com certa densificação entre grãos, com aumentos de cristalitos em função da temperatura, como destacado na Figura 15b. Constatou-se a partir desta análise que a Hidroxiapatita exibe uma estrutura policristalina com certa estabilidade. Além dessas características, por intermédio da avaliação da biocompatibilidade, a HA sinterizada a 1200 °C revelou um maior potencial para cultivos de células semelhantes aos osteoblastos, tonando o estudo eficaz e com alta praticidade.

Figura 15 - MET (a) dos pós após a síntese e (b) MEV dos pós após as sinterização



Fonte: Adaptada de THI *et al* (2022).

3.6.3 Aplicações da Hidroxiapatita

A hidroxiapatita desempenha um importante papel em demasiadas áreas das ciências, em função das suas características. Essa biocerâmica possui um amplo campo de aplicabilidades, em função de suas ótimas propriedades físico-químicas, podendo seguir até mesmo processos de mineralização em sistemas biológicos. A partir desta análise, encontra-se um vasto campo de exploração nas áreas da odontologia e ortopedia, sendo aplicadas com objetivo de melhorar a fixação de componentes de implantes ósseos. Além dessas características, preenchem vazios ósseos, liberam fármacos e são utilizadas em cirurgias maxilofaciais, provendo a osseointegração e regeneração óssea. O mesmo observa-se ao ser aplicada como implantes, principalmente em aços inoxidáveis e ligas de titânio, com objetivo de unir as propriedades de ambos os materiais e formar um biomaterial com boas características de enxertia (BORGES, 2018).

Outro importante ponto, é a utilização da HA como catalisadores industriais, para desidrogenação de álcoois em elevadas temperaturas, e catalisadores para decomposição de compostos orgânicos, oriundo de rejeitos. Outras aplicabilidades são relacionadas a controles ambientais, principalmente em rejeitos advindos das indústrias metalúrgicas e de incineração de lixo industrial (BORGES, 2018).

Apesar de comportar-se como possível substituto ósseo, atualmente a hidroxiapatita tem sido amplamente utilizada como biestimulador de beleza, na produção de colágeno com efeito preenchedor, por apresentar composições minerais semelhantes aos ossos, sem que ocorra rejeição no corpo. Essa técnica surgiu em 2006, com intuito de preencher dobras nasolabiais ou casos de lipoatrofia facial em pacientes com HIV. Nos dias atuais, a HA desenvolve-se com intuito de apresentar excelentes resultados para sociedade, não só nas ciências biológicas, mas em outras áreas como a ambiental (MARTINS *et al.*, 2021).

Os biomateriais tendem a desenvolver e ampliar o campo da pesquisa e aplicação, sendo altamente promissores em demasiadas áreas das ciências. As biocerâmicas como um biomaterial faz parte deste núcleo evolutivo, juntamente a hidroxiapatita de fosfato de cálcio. A hidroxiapatita é um material que apresenta um vasto campo de exploração, sendo fundamental a observação de rotas e reagentes que culminam em boas características e propriedades para este material. Conforme observado, as rotas configuram parâmetros essenciais para o desenvolvimento da biocerâmica, dessa forma, destaca-se a rota de via úmida, como um promissor e econômico método em relação as demais rotas existentes.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Os procedimentos experimentais foram realizados no laboratório de Práticas tecnológicas (LABPTEC), Laboratório de Química (LABQUIM) e Laboratório de Caracterização dos Materiais (LABCMAT) da Faculdade de Engenharia de Materiais da Universidade Federal do Pará (UFPA), campus Ananindeua.

As amostras obtidas neste estudo foram caracterizadas no laboratório de Caracterização Mineral do Instituto de Geociências (LCM) – UFPA Campus Belém e laboratório de Caracterização do Museu Emílio Goeldi – Belém/PA.

4.1 Materiais utilizados

Para produção dos pós de hidroxiapatita foram utilizados os seguintes materiais apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Reagentes utilizados na síntese

Reagentes	Fórmula	Pureza (P.A)	Fabricantes	Quantidades utilizadas
Ácido Fosfórico	H ₃ PO ₄	85%	VETEC	160 ml
Hidróxido de Cálcio	Ca(OH) ₂	-	ISO FAR	50 g
Hidróxido de Amônio	NH ₄ OH	30%	NEON	90 ml

Fonte: AUTORA (2022).

Com objetivo de produzir a hidroxiapatita sintética, utilizou-se como fonte de Cálcio o Hidróxido de Cálcio comercial em textura em pó, e como fonte de fosfato o ácido fosfórico, e finalmente como equalizador de pH o hidróxido de Amônio. Ambos reagentes, exceto o Hidróxido de Cálcio, foram devidamente diluídos para molaridades de 0,5, 1,0 e 1,5.

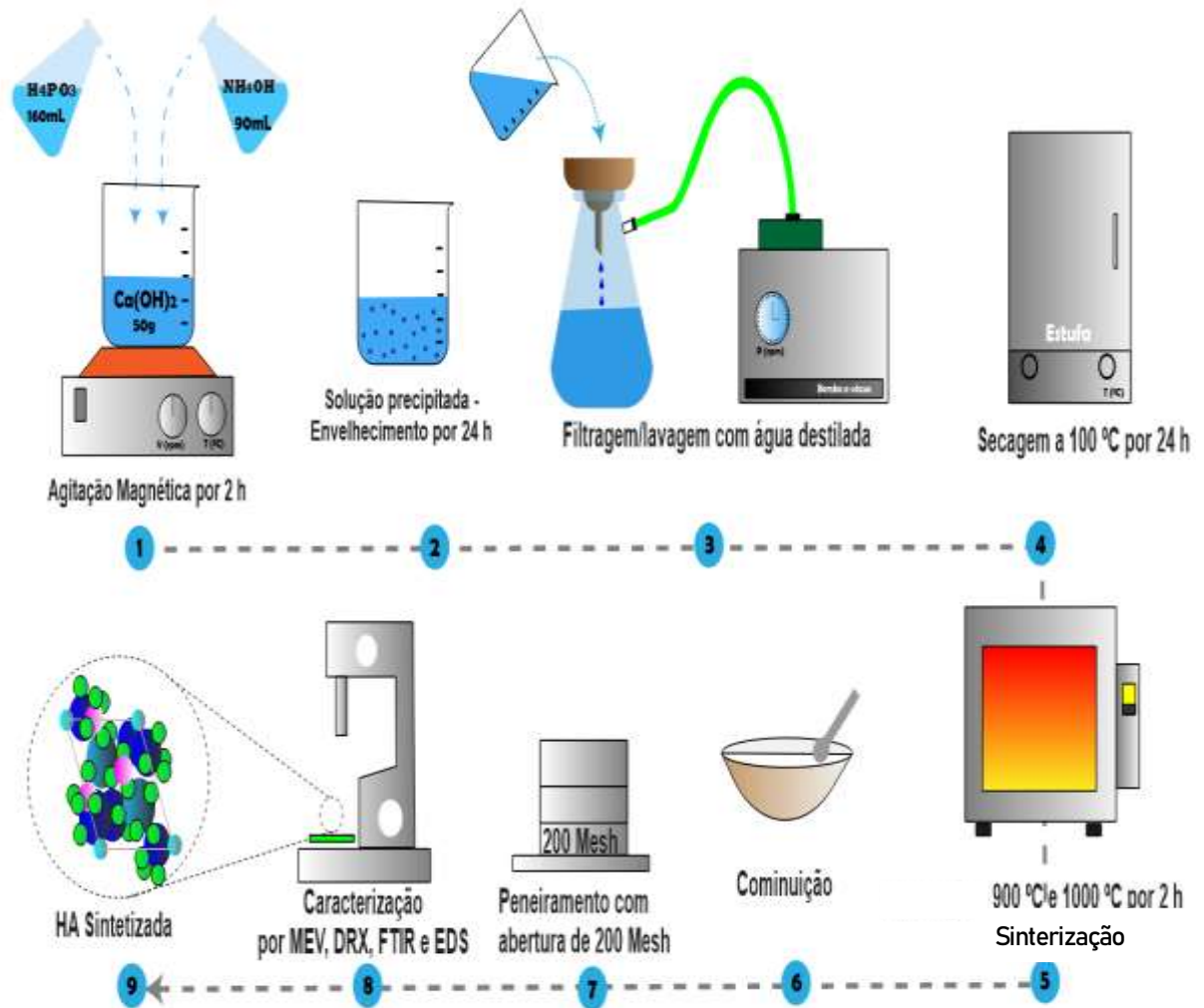
A diluições de 0,5, 1,0 e 1,5 molar e as temperaturas de sinterizações 900 °C e 1000 °C foram escolhidas com base em estudos de Yelten e Yilmaz (2016) e adaptadas segundo Yelten e Yilmaz (2018).

4.1.1 Síntese da Hidroxiapatita

O procedimento experimental da síntese da hidroxiapatita buscou o que foi proposto por Souza (2019). A técnica utilizada foi por precipitação pelo método por via úmida, a qual envolve uma solução com precursores ácido-base de ácido fosfórico (H₃PO₄), hidróxido de

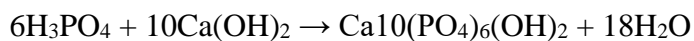
cálcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) e hidróxido de amônio (NH_4OH). A Figura 16 sintetiza o procedimento experimental realizado neste estudo.

Figura 16 - Procedimento experimental



Fonte: AUTORA (2022).

Primeiramente, os solventes líquidos, ácido fosfórico (H_3PO_4) e hidróxido de amônio (NH_4OH), foram diluídos a 0,5, 1,0 e 1,5 molar e o soluto em pó, hidróxido de cálcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), foi pesado em 50 g. Posteriormente, com auxílio de um Becker de 500 ml, foi adicionado 50 g de $\text{Ca}(\text{OH})_2$, juntamente com 160 ml de H_3PO_4 com adição rápida, em um agitador magnético marca THELGA, com agitação constante. A Equação 1 apresenta a suspensão dos precursores durante a agitação magnética.



Equação 1

Para manter o pH próximo de 10, foi adicionado 90 ml de NH_4OH de forma lenta. Após a formação da solução precursora, a agitação magnética perdurou por 2 horas a temperatura ambiente ($25\text{ }^\circ\text{C}$). A Figura 17 apresenta a agitação com os precursores.

Figura 17 - Agitação magnética dos precursores



Fonte: AUTORA (2022).

Em seguida, o material líquido foi mantido em repouso/envelhecimento por 24 horas, em temperatura ambiente, para formação dos cristais de HA. Após 24 horas, já com a formação do precipitado, o material foi lavado com água destilada e filtrado em bomba a vácuo. A Figura 18 apresenta alguns componentes utilizados na lavagem do material.

Figura 18 – Aparato utilizado para lavagem do material



Fonte: AUTORA (2022).

Após a lavagem, com auxílio de um vidro de relógio, as pastas foram levadas para etapa de secagem. A figura 19 destaca o aspecto da pasta formada após a lavagem.

Figura 19 - Pasta obtida após a lavagem



Fonte: AUTORA (2022).

Com pH próximo de 10, as amostras foram colocadas em estufa marca GIGANTE RECEM – NASCIDO a 100 °C por 24 horas, conforme a Figura 20.

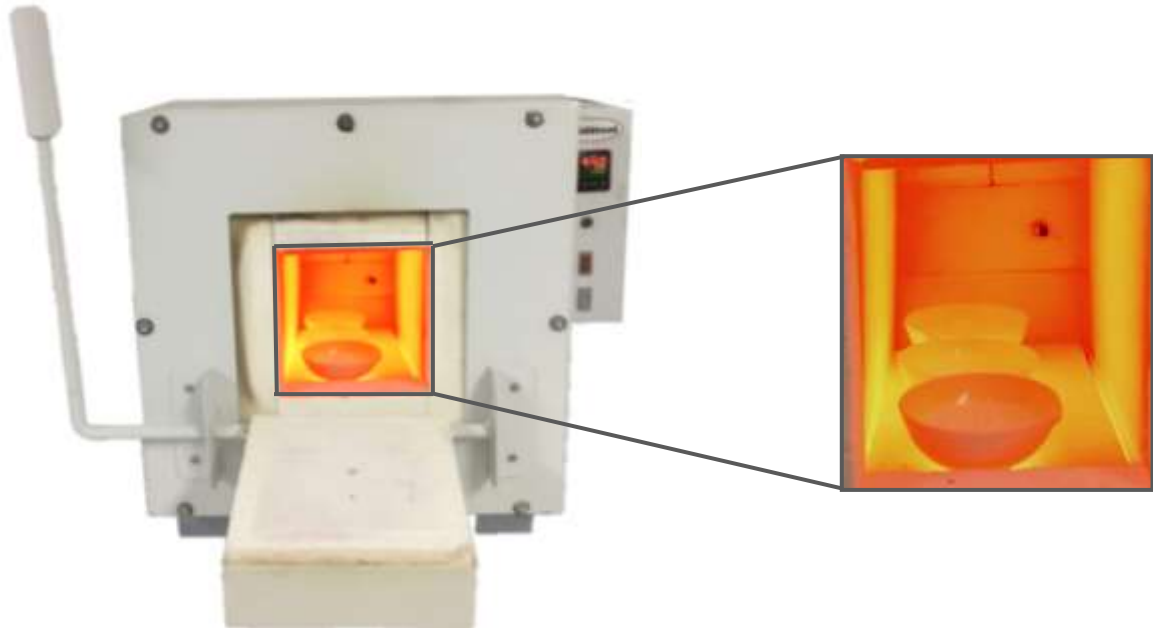
Figura 20 – Estufa utilizada na Secagem



Fonte: AUTORA (2022).

Em seguida, após remover a água residual presente, os pós obtidos foram sinterizados em forno mufla marca SOLIDSTEEL em temperaturas de 900 °C e 1000 °C por 2 horas a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min. O forno mufla utilizado nesta etapa é apresentado na Figura 21.

Figura 21 - Etapa de sinterização dos pós



Fonte: AUTORA (2022).

Após a etapa de sinterização, o pó foi desaglomerado utilizando almofariz e pistilo, em seguida peneirado em uma peneira com abertura de 200 *mesh*. A Figura 22 apresenta o aspecto do pó obtido no fim do procedimento experimental.

Figura 22 - Pó desaglomerado e peneirado



Fonte: AUTORA (2022).

Por fim, para análise do material obtido foram realizadas as seguintes caracterizações: Difração de Raio-X (DRX), Espectroscopia por transformada de Fourier (FTIR), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), e Espectroscopia por Energia dispersiva (EDS). Já a nomenclatura das amostras foi adotada a molaridade, as siglas HA de hidroxiapatita, e o tratamento térmico realizado. Dessa forma, denominou-se 05HA900, 05HA1000, 10HA900, 10HA1000, 15HA900 e 15HA1000.

4.2 Caracterização do pó de hidroxiapatita

4.2.1 Difração de Raio-X (DRX)

O estudo das fases presentes foi realizado por meio da difração raio - x. Foi utilizado difratômetro modelo Empyrean da PANalytical, tubos de raios-X cerâmico de anodo de Cu ($K\alpha_1 = 1,54060 \text{ \AA}$), foco fino longo, filtro $K\beta$ de Fe, detector PIXCEL3DMedpix3 1x1, no modo scanning, com voltagem de 40 kV, corrente de 35mA, tamanho do passo $0,0260^\circ$ em 2θ , varredura de $3,0171^\circ$ a $79,9771^\circ$ em 2θ , tempo/passos de 27,54s, fenda divergente: $1/4^\circ$ e anti-espalhamento: $1/2^\circ$, máscara: 10 mm.

Os padrões de DRX foram comparados segundo o padrão de banco de dados catalográficos presentes nas fixas indexadas no JPDS – PDF – 2 presentes no ICSD (maior banco de dados mundial para estruturas cristalinas inorgânicas), analisadas no *software x'pert High Score Plus*.

4.2.1.1 Refinamento pelo Método de Rietveld

O refinamento de Rietveld é um método matemático que busca calcular o padrão utilizando a célula unitária do material, comparando aos padrões observados por meio de softwares (CARVALHO, 2019). O refinamento de Rietveld leva em consideração a parâmetros de confiabilidade obtido por resíduo padrão ponderado R_{wp} , resíduo esperado R_{exp} , resíduo de padrão R_p e o fator de Bragg R_b . O GOF ou goodness of fit é obtido pela relação de R_{exp} e R_{wp} . O R_{wp} é o que melhor representa o andamento do refinamento, dessa forma, valores em ordem de 2 a 20% são considerados bem-sucedidos. Já o GOF deve possuir padrões que determinam a eficiência do refinamento, podem apresentar variações entre 1 (considerado perfeito) e 5 (refinamentos confiáveis) (CAVALCANTE, 2019).

Para avaliar os parâmetros de Rietveld, considera-se as intensidade e picos de difração de Raio-X. Para determinação quantitativa de fases foi utilizado o programa *material analysis using diffraction* (MAUD). Para calcular o tamanho do cristalito (D) foi utilizada a equação 2 de Scherrer (SANTOS *et al.*, 2019).

$$D = \frac{0,91\lambda}{\beta \cos(\theta)}$$

Equação 2

Onde β é a constante expressa por Scherrer ou constante de proporcionalidade (k), que depende da forma do cristal e da distribuição definidos pelo tamanho; β é considerado a largura a meia altura do pico de difração (FWHM); λ é considerado o comprimento de onda; θ é o ângulo de difração (SANTOS *et al.*, 2019).

A constante de proporcionalidade é uma função da forma geométrica da partícula, que ficam entre 0,84 e 0,89, que depende do tamanho dos cristalitos. Quando a geometria é desconhecida, admite-se que seja esférica, com a constante de proporcionalidade igual a 0,91 (CAVALCANTE, 2019; LEITÃO, 2021).

4.2.2 Espectroscopia no Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros no infravermelho das amostras requeridas foram obtidos por transmissão com pastilhas de KBr (0,15g) + (0,1g), utilizando-se um espectrômetro da marca Thermo, modelo Nicolet iS50 FT-IR, na região espectral de 4000-400 cm^{-1} , a 100 scans e resolução de 8 cm^{-1} . As aquisições dos dados foram realizadas através do *software* OMNIC.

4.2.3 Microscopia Eletrônica por Varredura (MEV) e Espectroscopia por Energia Dispersiva (EDS)

As imagens obtidas por Microscopia Eletrônica de Varredura e Espectroscopia por Energia Dispersiva foram obtidas no Laboratório de Institucional Microscopia Eletrônica de Varredura do Museu Paraense Emílio Goeldi, utilizando um microscópio eletrônico marca TESCAN, modelo Mira3, com canhão de elétrons do tipo FEG (*field emission gun*), OXFORD INSTRUMENTS, com ampliação de 1000x. As amostras foram metalizadas com ouro (Au) por 2”30”, depositando uma fina película na superfície da amostra. As imagens foram geradas por detecção de elétrons secundários, utilizando-se de voltagem 5 kV.

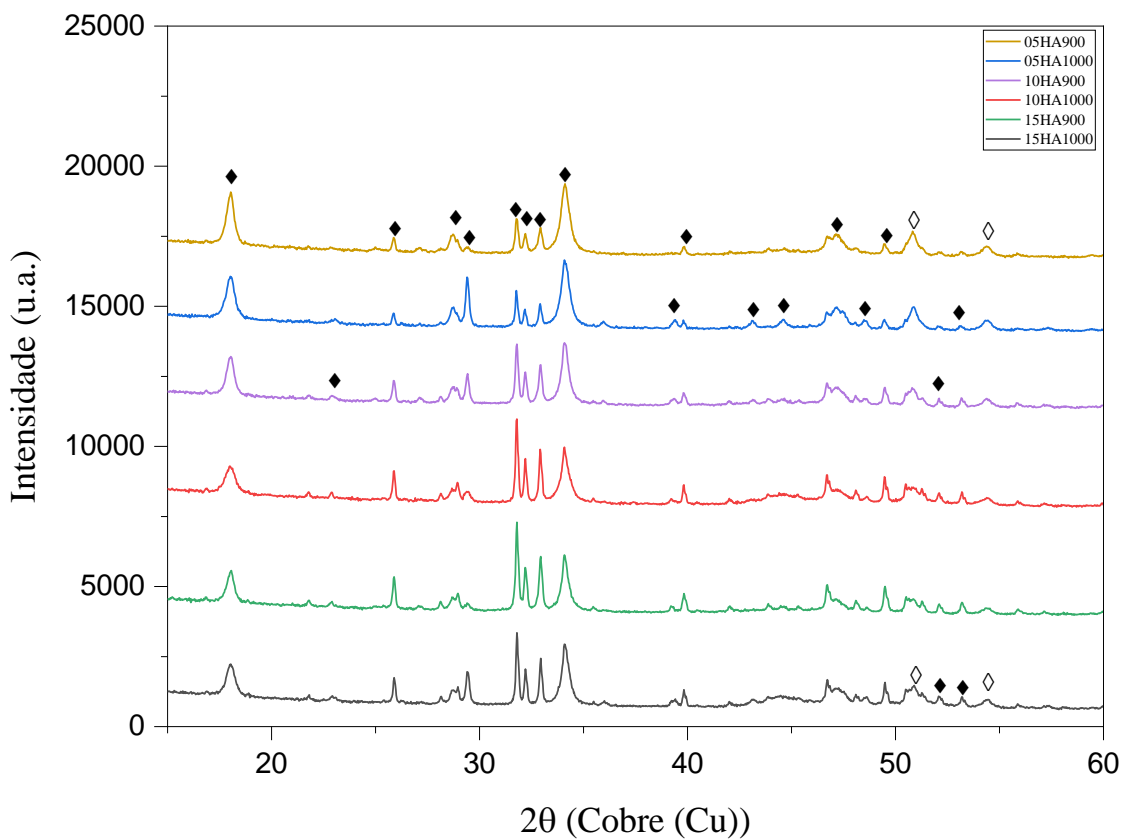
Para análise qualitativa do tamanho médio de grãos das amostras foi utilizado o *software image J*.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Difração de Raio-X (DRX)

Os resultados por difração de Raios – X para as amostras sinterizadas a 900 °C e 1000 °C em diferentes molaridades são mostrados na Figura 23. As amostras apresentaram padrões difratográficos para o fosfato de cálcio especificamente ao mineral hidroxiapatita (PDF ICSD 01-074-0565) e óxido de cálcio (PDF ICSD 00-002-0968).

Figura 23 – DRX das amostras por via úmida: Fases Hidroxiapatita (♦) e óxido de cálcio (◇)



Fonte: AUTORA (2022).

As amostras apresentaram picos acentuados de Hidroxiapatita, com halos 2θ e planos cristalográficos correspondentes: 18,07° (001), 25,85° (002), 28,72° (112), 31,76° (220), 32,17° (130), 32,89° (103), 34,09° (302), 39,80° (400), 46,68° (213), 49,46° (322). Esses resultados estão de acordo com estudos recentes de Aguilar *et al* (2020), Harkat *et al* (2021), Bian e Xing (2022), Drugs *et al* (2022) e Daulbayev *et al* (2022). Comparando com estudos realizados por Vazquez *et al* (2021), esses picos são semelhantes aos apresentados na hidroxiapatita produzida em escala comercial a elevadas temperaturas.

No estudo de Samiento *et al* (2022), a obtenção de hidroxiapatita por via úmida apresentou picos largos, intensos com alta cristalinidade e com as mesmas posições apresentadas neste estudo. Além dessa característica, os picos de cristalinidade observados no DRX apresentam-se devido a distorções ocorrentes na rede cristalina da hidroxiapatita, em razão da substituição iônica de íons PO_4^{3-} por íons CO_3^{2-} . O aumento da temperatura durante o processo de síntese e sinterização das amostras eleva a formação e alargamento de picos cristalinos, os tornando mais bem observados, segundo Araújo *et al* (2020).

Os resultados de difração de Raios-X apresentaram poucos picos de óxido de cálcio (CaO) com halos 2θ e planos cristalográficos correspondentes: $50,91$ (113) e $54,34^\circ$ (331). A presença do CaO foi observada em estudos de Holfman *et al* (2018), Sawada *et al* (2021) e Duarte *et al* (2022).

Tsai *et al* (2018) e Siswanto *et al* (2020), explicam que a presença do CaO ocorre devido o aumento da temperatura de sinterização, em razão da quebra ou decomposição do carbonato presente na estrutura do material. Além do elevado aquecimento, mais as condições ácidas quimicamente ativas que tornam o processo de desidroxilação mais evidente, o que permite a decomposição de hidróxido de cálcio em óxido de cálcio. Outro indicativo revela que as temperaturas entre 700°C e 900°C tornam-se favoráveis para o surgimento de óxido de cálcio (CaO), conforme apresentado por Alencar *et al* (2022). Sendo assim, Siswanto *et al* (2020) sugere que a presença do CaO acelera a formação de carbonato de hidroxiapatita em fluido corporal simulado, por isso atualmente, vem sendo produzido biomateriais com características de HA/CaO para aplicação como scaffolds.

Na síntese da HA, infere-se que o tempo e a temperatura são parâmetros fundamentais para determinação das fases presentes e fatores essenciais na estrutura do material. A partir dos dados obtidos por meio da difração de Raios-X, pode-se definir o tamanho de cristalito (nm), região cristalina (%) e região amorfa (%). Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Resultados da análise realizada por DRX

Amostra	Cristalito (nm)	Região Cristalina (%)	Região Amorfa (%)
05HA900	55,83	84,16	15,83
05HA1000	64,13	87,28	12,71
10HA900	62,23	89,89	10,01
10HA1000	63,37	84,64	15,35
15HA900	58,64	86,40	13,60
15HA1000	59,40	83,43	16,56

Fonte: AUTORA (2022).

Os tamanhos dos cristalitos das amostras de HA apresentaram valores médios em aproximadamente 55 nm e 64 nm. Observa-se, de acordo com as diferenças dos grupos de molaridades, que as amostras apresentaram pequenas variações entre os tamanhos de cristalitos, conforme observado principalmente nas amostras de 05HA900 e 15HA1000. Assim, observa-se um padrão de aumento de tamanho, para cada grupo de molaridade estudada, quando há variação nas temperaturas de sinterização de 900 °C e 1000 °C. Portanto, as molaridades e as temperaturas consolidam-se como parâmetros influentes no tamanho do cristalito

Além do tamanho de cristalito, a cristalinidade é uma característica que possui a capacidade de alteração da dissolução do biomaterial. Os resultados de cristalinidade, conforme apresentado, apresentaram variações entre 83,43% e 89,89%. Esses resultados refletem o esperado para valores de cristalinidade para a HA, conforme descrito na literatura sendo acima de 80%, conforme o estudo de Batista (2020).

5.1.1 Refinamento de Rietveld

A composição quantitativa de fases presentes no material é apresentada na Tabela 5, conforme os dados obtidos por refinamento de Rietveld

Tabela 5- Dados do refinamento de Rietveld

Amostra	Fatores – R						
	HA	CaO	Rwp	Rexp	Rp	Rb	GOF
05HA900	95,65	4,35	4,91	3,93	3,76	4,53	1,24
05HA1000	96,20	3,80	4,38	3,90	3,32	3,68	1,12
10HA900	97,19	2,81	4,27	3,86	3,19	3,76	1,10
10HA1000	96,50	3,50	4,22	3,85	3,30	3,55	1,15
15HA900	97,02	2,98	4,64	3,97	3,67	4,87	1,16
15HA1000	93,30	6,70	2,40	2,08	2,26	7,80	1,09

Fonte: AUTORA (2022).

Onde: Rwp é o resíduo padrão ponderado; Rp é o resíduo padrão; Rexp é o resíduo padrão esperado; Rb é o fator de Bragg; GOF ou “Goodness of fit” consiste no nível de confiabilidade do refinamento.

Conforme a tabela 5, as amostras apresentaram percentuais de HA superiores a 90% com variação de entre 93,30% e 97,19%, com pequenos percentuais de CaO com variações entre 2,81% e 6,70% (FERREIRA *et al.*, 2021). Os elevados percentuais de HA eram esperados, conforme observado nos picos de DRX. De acordo com o discutido anteriormente, a presença de CaO na composição não causa irregularidade ou possível rejeição no organismo.

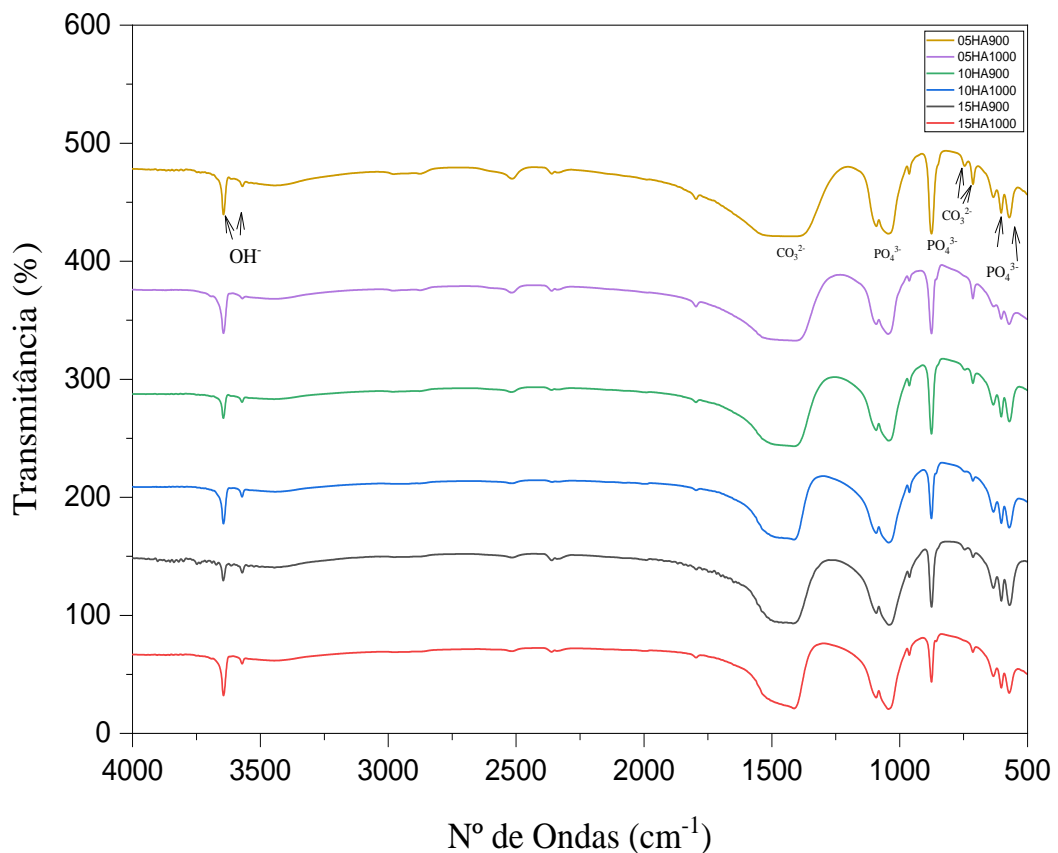
Do ponto de vista matemático, os resultados de R_{wp} e a GOF são os principais parâmetros observados. Constata-se, segundo os resultados apontados na tabela 6, que os resultados de R_{wp} variam entre 2,40% e 4,91% e os valores de GOF entre 1,09 e 1,24, considerados valores confiáveis para o refinamento. Padrões semelhantes foram encontrados por Cavalcante (2019), Zanelato (2019) e Ferreira *et al* (2021).

5.2 Espectroscopia por Transformada de Fourier (FTIR)

Na análise gráfica por FTIR é possível observar o eixo y pertencente ao percentual de transmitância e o eixo x correspondente ao número de ondas específico presente, os quais permitem identificar grupos característicos por intermédio de bandas de absorção. A Figura 24 apresenta bandas características obtidas para as amostras sintetizadas por via úmida.

Os espectros do Infravermelho para todas as amostras indicaram a presença de bandas de absorção dos grupos hidroxila (OH^-), carbonatos (CO_3^{2-}) e fosfatos (PO_4^{3-}).

Figura 24 - FTIR das amostras produzidas



Fonte: AUTORA (2022).

Os números de ondas e os respectivos grupos funcionais para amostras obtidas, segundo a análise do FTIR, são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Descrição das bandas e grupos correspondentes das amostras

Amostra	Grupos característicos e Números de Ondas (cm ⁻¹)		
	PO ₄ ³⁻	CO ₃ ⁴⁻	OH ⁻
05HA900	1042 – 873 – 571	1479 – 746	3646 – 3570
05HA1000	1045 – 874 – 568	1488 – X	3644 – 3571
10HA900	1037 – 875 – 573	1472 – 746	3647 – 3569
10HA1000	1042 – 875 – 568	1465 – 749	3645 – 3571
15HA900	1036 – 874 – 565	1458 – 744	3643 – 3571
15HA1000	1037 – 874 – 566	1461 – X	3644 – 3570

Fonte: AUTORA (2022).

Os resultados apontam bandas típicas do grupo OH⁻ com estiramentos simétricos de ligações entre os átomos O-H de 3646 cm⁻¹ e 3570 cm⁻¹, respectivamente (PANDEY *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021). Tais diferenças de intensidades estão associadas a decomposição ou desidroxilação da água em função ao aumento de temperatura de sinterização (ARAÚJO *et al.*, 2020; RUIZ *et al.*, 2022). Essa característica foi observada em todas amostras.

Bandas de absorção características do grupo carbonato CO₃²⁻ com estiramento (v3) antissimétrico de ligação entre os átomos C=O foram observadas em 1479 cm⁻¹ e em 746 cm⁻¹ com estiramentos (v2) de ligações assimétricas (DHANANJAYA *et al.*, 2021). Ruiz *et al* (2022), destaca que a presença de vibrações v2 e v3 no íon CO₃²⁻ são indicativos para qualificar o tipo de substituição sofrida na estrutura da HA, podendo ser do tipo A ou do tipo B. A hidroxiapatita do tipo A apresenta substituições de carbonatos nos sítios de íons OH⁻, já a hidroxiapatita do tipo B apresenta substituições dos grupos carbonatos nos sítios dos íons fosfatos. Essas substituições não alteram a cristalinidade do material, mas sim aceleram o processo de dissolução na estrutura (OCHOA; LÓPEX; COPETE, 2021). Apesar das diferentes substituições, tais características não influem diretamente estrutura, ou seja, ambas estruturas permanecem hexagonais com eixos a e b iguais, sem modificações, segundo LEITE *et al.*, 2018.

As HA do tipo B possuem composições similares aos tecidos ósseo e dentário, além de dissolução mais rápida que favorece a formação de ligações química fortes, diferentemente da HA tipo A. Além dessas características citadas, o tipo B apresenta maior organização estrutural, estabilidade e conectividade com as células osteoblásticas, que são responsáveis pela regeneração óssea, conforme discutido por OCHOA; LÓPEX; COPETE (2021). Devido a isto, é mais indicado obter HA do tipo B.

Outra característica observada, em relação as amostras 05HA1000 e 15HA1000, foi que as vibrações do tipo ν_2 tenderam a diminuir ou praticamente desaparecer, está diminuição explica-se pela razão do aumento da molaridade em relação ao grupo sinterizado a 1000 °C.

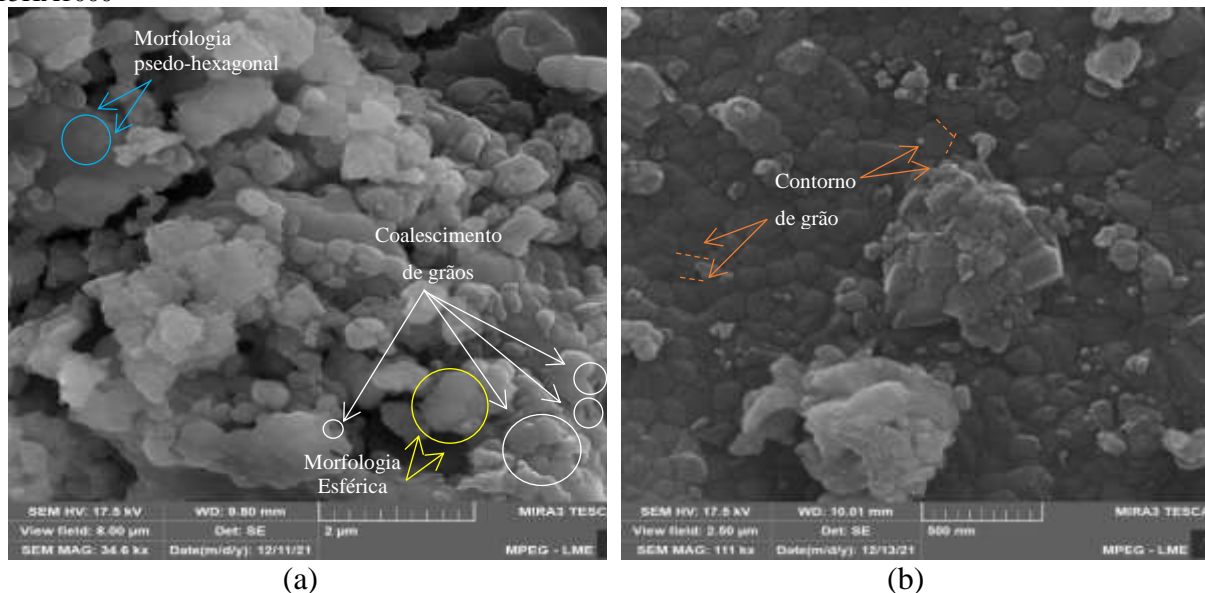
No espectro do infravermelho, observou-se também em 1042 cm^{-1} ondulações referentes ao grupo PO_4^{3-} com estiramento (ν_3) assimétrico de ligação entre átomos de P=O e menores intensidades como 873 cm^{-1} e 571 cm^{-1} com estiramento (ν_2) simétrico de ligação de átomos P-O e estiramento (ν_4) assimétrico de ligação P-O-P, respectivamente (ORTALI *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2019; URIBE *et al.*, 2022).

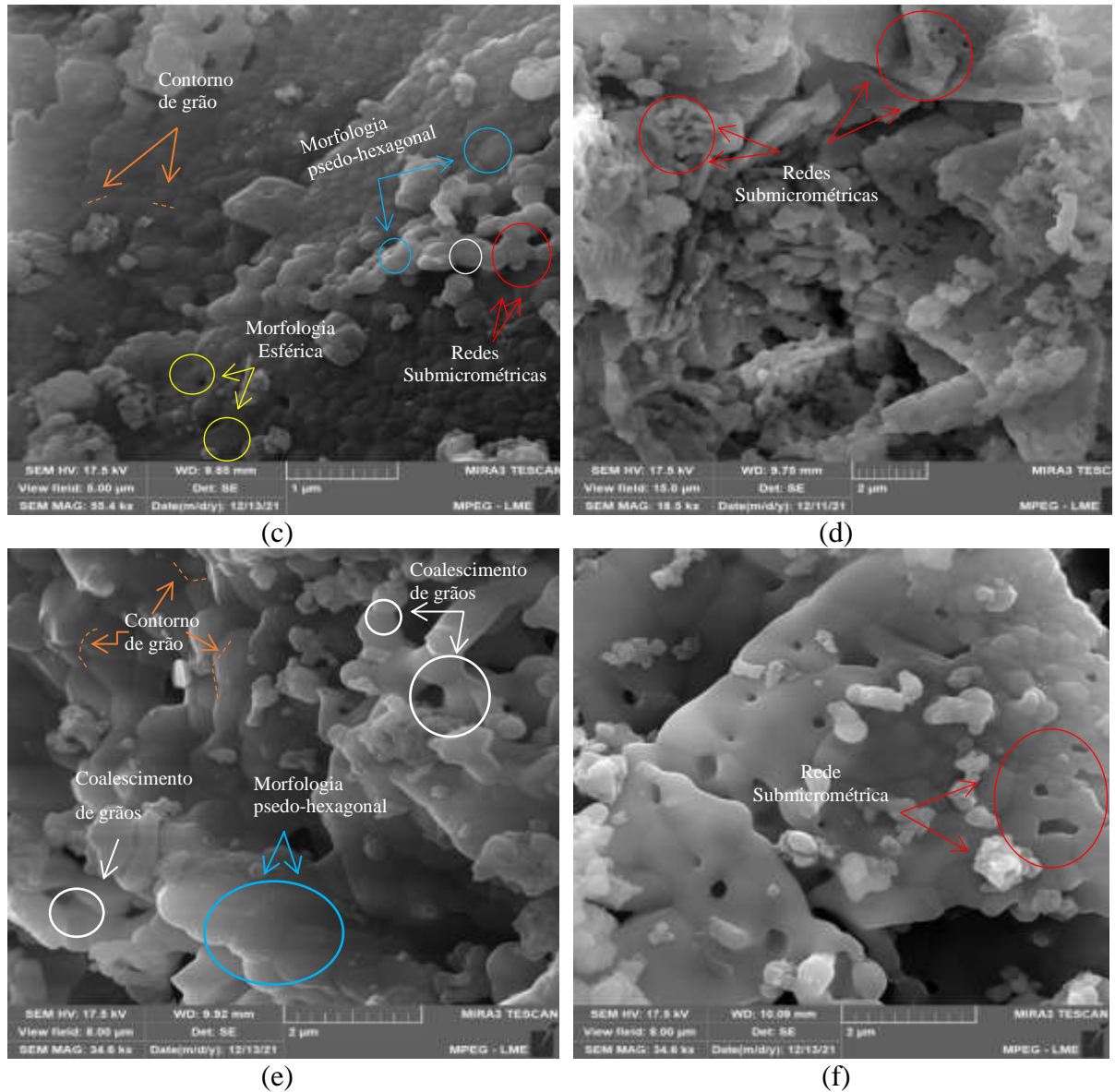
As bandas de absorção observadas indicam a presença da hidroxiapatita em todas as amostras, sugerindo a obtenção de uma biocerâmica carbonatada com substituição de íons do tipo B.

5.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para avaliação morfológica dos pós das amostras sintetizadas por via úmida e sinterizadas a 900 °C e 1000 °C, foi realizada a Microscopia Eletrônica por Varredura. A figura 25 apresenta as imagens microscópicas obtidas para as amostras 05HA900, 05HA1000, 10HA1000, 15HA900 e 15 HA1000.

Figura 25 - MEV das amostras (a) 05HA900; (b) 05HA1000; (c) 10HA900; (d) 10HA1000; (e) 15HA900; (f) 15HA1000





Fonte: AUTORA (2022).

Analisando as imagens contidas na figura 25, pode-se observar que todas as amostras apresentaram aglomerados de grãos pseudo-hexagonais em algumas regiões do material, como indicados nos círculos azuis. Entretanto, a análise revela a formação com predominância morfológica esférica, como mostrado em círculos amarelos, confirmando um aspecto morfológico irregular com variação de formas e tamanhos de grãos para todas as amostras. Além disso, os grãos formados resultaram em redes com ligações submicrométricas ou porosidades interconectadas com contornos de grãos, como sinalizadas nos círculos vermelhos. As amostras 05HA900, 05HA1000 e 10HA900, apresentaram pouca ou nenhuma rede de ligação, de acordo com as imagens da região analisada, sugere-se então que houve uma maior densificação dos grãos, independente da variação de temperatura de 100 °C. Gemelli *et al*

(2020), explica que a rede formada por ligações entre grãos é uma qualidade desejável em razão do surgimento para arcaço e desenvolvimento celular.

Observa-se, conforme apontado em setas laranjas, a formação de contornos claros e visíveis de grãos. Este resultado está diretamente ligado ao processo de aquecimento a altas temperaturas, que resultou na formação de grãos por mecanismos de transporte atômico difusional. Pontua-se a partir disso, formações de pequenos pescoços com escassa variação dimensional, característicos de coalescimento de grãos, como sinalizados por círculos brancos. Ao decorrer do aquecimento há encolhimento entre as partículas, maior área de contato entre grãos e consequente formação de contornos, coalescimento aparente, crescimento de ligações submicrométricas/poros remanescentes e também densificação de partículas, conforme os estudos de Silva (2019) e Faccio (2021).

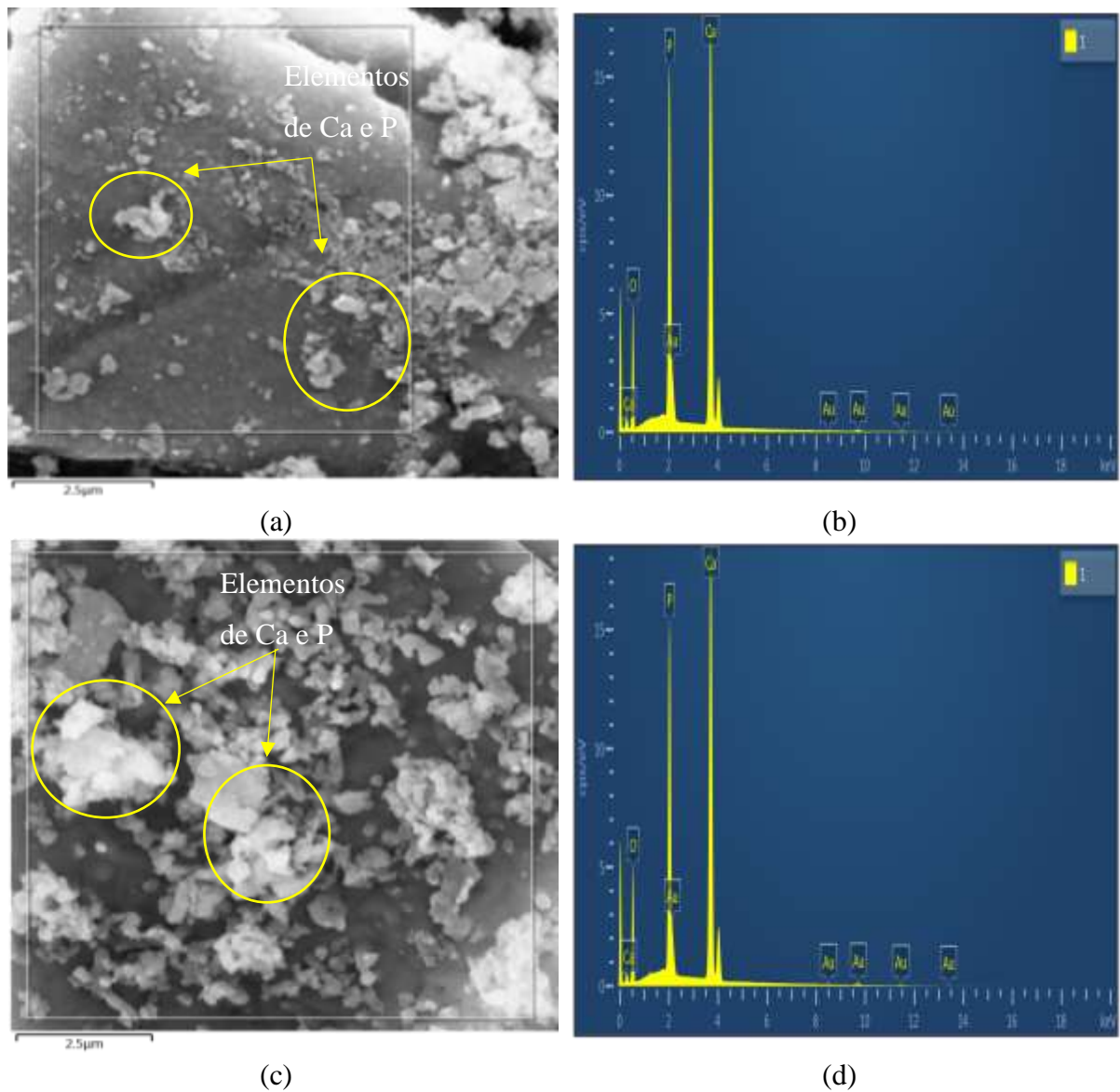
A análise qualitativa dos tamanhos médios de grãos para as amostras a temperaturas de 900 °C, mostram que houve variações de 148,14 nm a 162 nm. Em contrapartida, as amostras produzidas a 1000 °C apresentaram tamanho médios de grãos aproximadamente de 177,01 nm a 178,02 nm. As variações do tamanho de grãos entre as amostras podem estar ligadas ao aumento da temperatura de sinterização, uma vez que tenderam a aumentar quando aquecidos a altas temperaturas, conforme apontado por Cavalcante *et al* (2019) e Viana *et al* (2020).

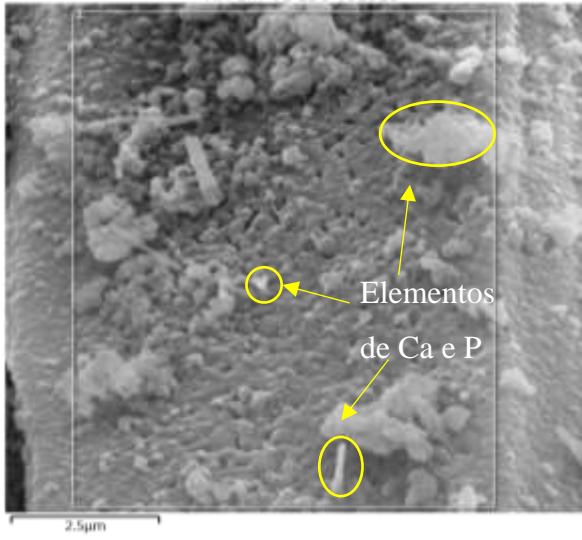
Esses aspectos morfológicos observados para essa estrutura são formados quando a hidroxiapatita é sintetizada por precipitação química método de via úmida (HADI *et al.*, 2020).

5.4 Espectroscopia por Energia Dispersiva (EDS)

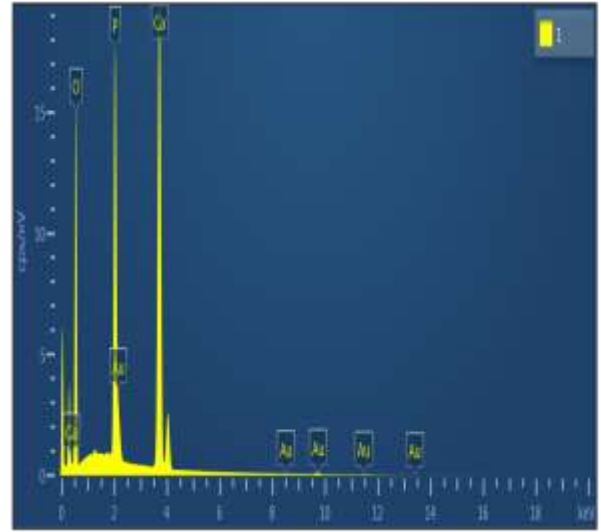
Para avaliar os elementos químicos presentes nas amostras de HA, foi realizada a análise semiquantitativa por Espectroscopia por Energia dispersiva. A Figura 25 apresenta a região analisada e o gráfico correspondente aos elementos presentes em cada amostra.

Figura 26 – EDS das regiões analisadas, gráficos e elementos presentes, sendo: (a) e (b) para 05HA900, (c) e (d) para 05HA1000, (e) e (f) para 10HA900, (g) e (h) para 10HA1000, (i) e (j) para 15HA1000 e (k) e (l) para 15HA1000, respectivamente

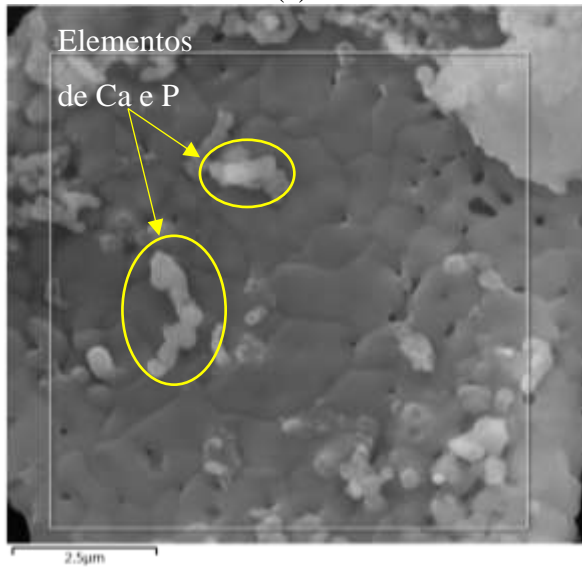




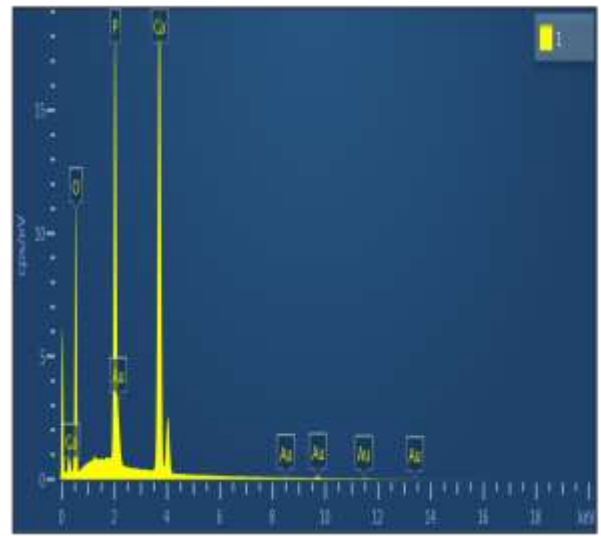
(e)



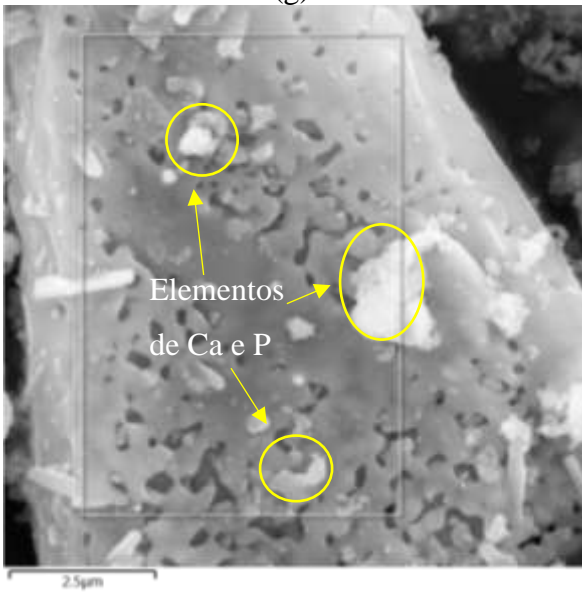
(f)



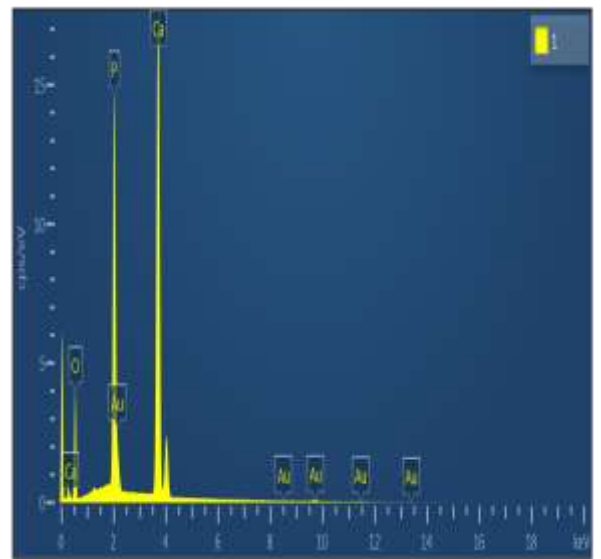
(g)



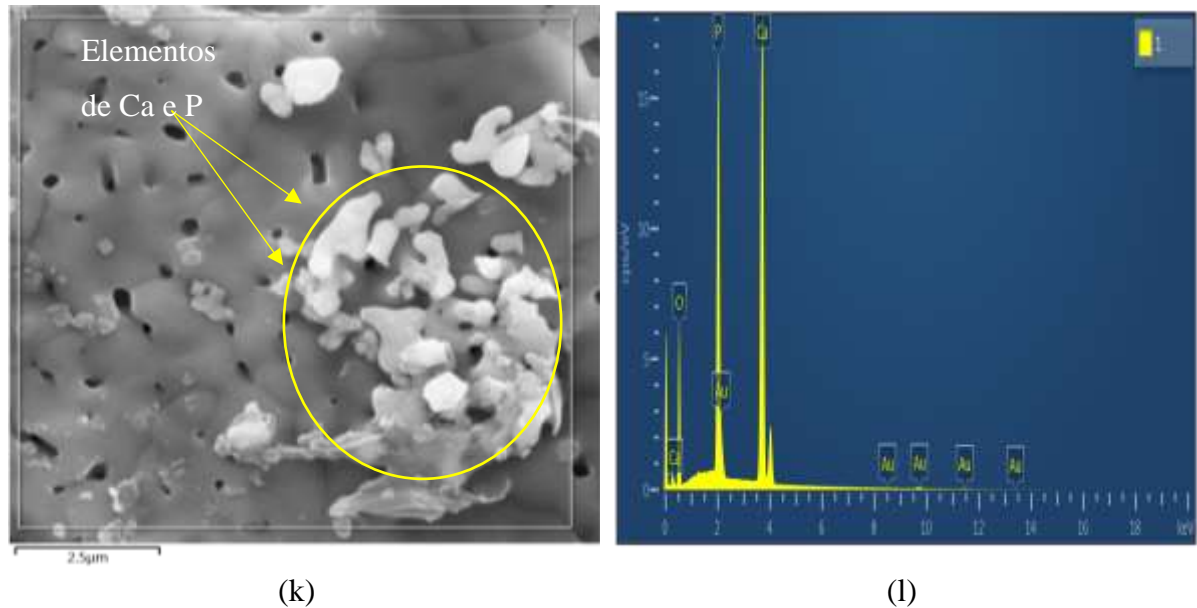
(h)



(i)



(j)



Fonte: AUTORA (2022).

Os resultados de EDS, mostraram que as amostras apresentaram regiões aglomeradas com colorações claras, sinalizadas em setas e círculos amarelos, que são associadas aos íons Cálcio e fósforo, constituintes principais para HA (CÉRON *et al.*, 2021; SILVA, 2019). Essa característica é comparada presença de altos picos dos elementos cálcio (Ca), fósforo (P) e Oxigênio (O) nos gráficos da figura 26. Estes resultados foram observados em estudos como de Hakart *et al* (2020), Thenmozhi *et al* (2022), Salahuddin *et al* (2022) e Mahanty *et al* (2022). A tabela 7 apresenta os resultados de EDS para a análise semiquantitativa dos elementos presentes, em relação aos elementos em peso e atômico e a relação de Ca/P no material.

Tabela 7 - Resultados da análise química semiquantitativa por espalhamento de energia dispersiva (EDS) das amostras de 05HA900, 05HA1000, 10HA900, 10HA1000, 15HA900 e 15HA1000

Amostra	Elementos %						Ca/P
	Peso			Atômico			
	O	P	Ca	O	P	Ca	
05HA900	47,06	17,05	35,90	67,04	12,54	20,41	1,62
05HA1000	45,36	16,88	37,75	65,60	12,61	21,79	1,72
10HA900	61,96	12,69	25,35	78,80	8,33	12,87	1,54
10HA1000	56,88	14,65	28,48	75,03	9,98	15,00	1,50
15HA900	45,36	16,88	37,75	65,60	12,61	21,79	1,72
15HA1000	48,78	16,90	34,33	68,50	12,26	19,24	1,56

Fonte: AUTORA (2022).

Segundo os resultados da tabela 7, as amostras indicam que não houve variação significativa na quantidade dos elementos existentes. A quantidade elevada de Ca e P era esperado, em razão do método utilizado de síntese apresentar materiais primas com níveis de

purezas adequados. Esse aspecto também infere na relação cálcio/fósforo (Ca/P) que variou de 1,54 a 1,72. Segundo o apresentado na tabela 7, o aumento do pH e menor temperatura de síntese, sugere-se que haverá um aumento na incorporação de íons CO_3^{2-} na estrutura, o que tende a aumentar a razão Ca/P para próximo ou superior a 1,67, segundo RUELLAS (2020).

Conforme observado, os resultados apresentaram aspectos que qualificam, como descrito na literatura, as amostras obtidas neste estudo como material cerâmico. Tais semelhanças, conforme as análises e discussões apresentadas, conferem aspectos químicos e microestruturais como indicativos para aplicação da hidroxiapatita como um possível biomaterial.

6 CONCLUSÃO

A análise por espectroscopia por Transformada de Fourier (FTIR) das amostras revelou a presença de grupos funcionais, dentre esses os carbonatos e os fosfatos, que são característicos da hidroxiapatita.

Por meio da difração de Raio-X (DRX), constatou-se a presença majoritária de Hidroxiapatita e também a presença de uma fase secundária de óxido de cálcio. Foi possível observar com o alicerce da literatura que o CaO não atuaria no material como uma impureza e que poderia apresentar-se como um influente na recuperação celular. Com a mesma análise foi possível concluir que a síntese a temperaturas elevadas aumenta o percentual de cristalinidade e também o tamanho do cristalito do material. Já o refinamento de Rietveld, avaliando quantitativamente as fases presentes, apresentou percentuais satisfatórios de HA obtido com um GOF aproximado 1,09 a 1,32, ratificando a eficiência da técnica e do método de obtenção do material.

A microscopia eletrônica por varredura (MEV), mostrou uma morfologia irregular para todas as amostras, com formatos pseudo-hexagonais e esféricos atribuídos a etapas de peneiramento e preparação das amostras. Além disso, apresentaram contornos bem definidos de grãos e possíveis tamanhos manométricos. Já espectroscopia por energia dispersiva (EDS), apresentou a análise semiquantitativa para as amostras, com percentuais equivalentes ao exibido na literatura, com a presença majoritária dos elementos Oxigênio, Cálcio e Fósforo.

A metodologia utilizando agitação magnética a temperatura ambiente, envelhecimento por 24 horas e lavagem com água destilada, foram vitais para obtenção do material. A filtragem utilizando a bomba a vácuo foi fundamental para evitar a liberação de gases durante o processo de síntese.

Já as temperaturas de sinterização escolhidas apresentaram características similares no aspecto microestrutura e percentuais de hidroxiapatita presente. Por outro lado, as altas temperaturas o material mostra-se mais cristalino e com grãos mais densificados. Foi possível observar pequenas variações nos tamanhos de cristalito, em relação as temperaturas de 900 °C e 1000 °C em relação a variação do grupo molar. Por fim, tendo em vista a variação das molaridades 0,5, 1,0 e 1,5 molar, observou-se que as amostras apresentaram pequenas variações, principalmente na cristalinidade, em decorrência da diluição, ou seja, as molaridades influenciaram sutilmente nas características do material.

Conclui-se que a partir das análises realizadas por FTIR, DRX, MEV e EDS, que a HA obtida neste estudo é a hidroxiapatita carbonatada do tipo B, sugerindo um tamanho de grão

nanométrico. A partir disso, o estudo apresentou resultados satisfatórios e atingiu os objetivos propostos, e confirmou a eficiência do método de via úmida utilizando reagentes sintéticos economicamente baratos e com alta pureza.

Por fim, conforme observado nas análises realizadas, o material produzido neste estudo apresenta grande potencial que o qualifica para possível aplicação como biomaterial, de tal forma, que posteriores estudos, como testes biológicos, sejam realizados para confirmar essa característica.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Como sugestão a autora cita as seguintes análises:

- Análise por microscopia eletrônica de transmissão (TEM);
- Análise por termogravimetria (TG) e termogravimetria por derivada (DTG) para avaliar a estabilidade térmica;
- Utilizar outros reagentes a base de cálcio e fósforo para avaliar novas características ou semelhantes as observadas neste trabalho;
- Produzir pastilhas ou incorporar em scaffolds para realizar testes *in vivo* e *in vitro*, para posteriormente avaliar a propriedades mecânicas como resistência à compressão, fadiga e a avaliação da tenacidade;

ANEXO A – Produção Bibliográfica

75º Congresso Anual



APLICAÇÃO DO MÉTODO DE RIETVELD NA SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA HIDROXIAPATITA*

Dameres da Cruz Barbosa Nascimento¹
 Francilene da Luz Belo²
 Taiana de Sousa Matos³
 Alisson Clay Rios da Silva⁴
 Sérgio Neves Monteiro⁵
 Estelane Vilela Vasconcelos⁶
 Verônica Scarpini Candido⁷

Resumo

A hidroxiapatita é uma biocerâmica que desperta grande interesse científico por apresentar semelhanças aos ossos e dentes humanos. O objetivo deste estudo foi produzir e caracterizar microestruturalmente a hidroxiapatita utilizando a técnica de precipitação, por método de via úmida e calcinação a 1000 °C por 2 horas. Posteriormente avaliar o tamanho do cristalito e analisar quantitativamente o pó obtido, utilizando o método de Rietveld. A obtenção do pó de HA foi por meio de uma solução com precursores ácido-base a 1,5 molar, dentre esses, ácido fosfórico (H₃PO₂), hidróxido de cálcio (Ca(OH)₂) e hidróxido de amônio (NH₄OH). Em seguida caracterizou-se o pó por Espectroscopia por Transformada de Fourier (FTIR) e Difração de Raio – x (DRX). Os resultados mostraram as presenças das fases cristalinas de hidroxiapatita e óxido de cálcio, além de bandas dos grupamentos PO₄²⁻, CO₃²⁻ e OH⁻. O refinamento de Rietveld apresentou fases quantitativas da hidroxiapatita, cerca de 93,3% de HA e 6,7% de CaO e GOF de 1,15% de acordo com os parâmetros matemáticos qualitativos comuns. A partir disso, foi possível constatar a obtenção da hidroxiapatita com estrutura hexagonal, a partir da síntese por via úmida

Palavras-chave: Hidroxiapatita; Biocerâmicas; Síntese; Caracterização.

APPLICATION OF THE RIETVELD METHOD IN THE SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF HYDROXYAPATITE

Abstract

Hydroxyapatite is a bioceramic that arouses great scientific interest because it has similarities to human bones and teeth. The objective of this study was to produce and microstructurally characterize the hydroxyapatite using the precipitation technique, by the wet and calcination method at 1000 °C for 2 hours. Afterwards, evaluate the size of the crystallite and quantitatively analyze the powder obtained, using the Rietveld method. The HA powder was obtained through a solution with 1.5 molar acid-base precursors, including phosphoric acid (H₃PO₂), calcium hydroxide (Ca(OH)₂) and ammonium hydroxide (NH₄OH). Then the powder was characterized by Fourier Transform Spectroscopy (FTIR) and X-Ray Diffraction (XRD). The results showed the presence of hydroxyapatite and calcium oxide crystalline phases, as well as bands of PO₄²⁻, CO₃²⁻ and OH⁻ groups. The Rietveld refinement showed quantitative hydroxyapatite phases, about 93.3% HA and 6.7% CaO and 1.15% GOF according to common qualitative mathematical parameters. From this, it was possible to verify the obtaining of hydroxyapatite with hexagonal structure, from the wet synthesis.

Keywords: Hydroxyapatite; Bioceramic; Synthesis; Characterization

¹ Graduanda, Faculdade de Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Pará, Ananindeua, Pará, Brasil.

REFERÊNCIAS

- AGUILAR, Andrea E.M.; FAGUNDES, Ana P.; MACUELE, Domingos L.P.; CESCO, Karina.; PORTO, Luismar.; PADOIN, Natan.; SOARES, Cíntia.; RIELLA, Humberto G. Green Synthesis of Nano Hydroxyapatite: morphology variation and its effect on cytotoxicity against fibroblast, **Materials letters**, v. 284, p. 129013, 2021.
- ALENCAR, Angélica O.; MOURA, Taffarel E.; FERNANDES, Pollyana C.R.; LEAL, Elvia.; DANTAS, Joelda. Síntese e Caracterização Físico-Química do Biomaterial CaO Obtido de Cascas de Ovos de Galinha, **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e45311830807, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i8.30807>.
- ANTUNES, Liziane. **Síntese de hidroxiapatita pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas**. 2018. 76 f. Dissertação (Mestrado em Química aplicada) – Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2018.
- ARAÚJO, Rafael. C. **Hidroxiapatitas organofuncionalizadas como sistemas para biorremediação de corante aniônico**. 2016. 100 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, 2016.
- ARAÚJO, Maria N.P.; VIEIRA, Welly E.S.; CARVALHO, Lucelma P.; MELO, Higor D.F. Obtaining and characterizing hydroxyapatite obtained by hydrothermal synthesis and characterization, **Research, Society and Development, S. I.J**, v. 9, n. 11, p. e535911100247, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i11.10247. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10247>.
- ARAÚJO, Larrissa K.O.; MOTA, Anna B.S.S.; SILVA, Samuel J.; SARMENTO, Valéria P.C.; LUCENA, Marina R.; PEREIRA, Domingos *et al.* O Uso de biomateriais em odontologia: novas perspectivas e atualizações, **Research, Society and Development**, v. 11, n. 12, e343111234480, 2022
- AZEVEDO, A.G.S.; STRECKER, K.; GORGULHO, H.F. Efeito da temperatura em processos de sinterização de pós de hidroxiapatita, **Cerâmica**, v. 61, p. 52-59, 2015.
- BATISTA, Hudson A. **Síntese por reação de combustão de Hidroxiapatita para desenvolvimento de cimento endodôntico com característica radiopacificadora**. 2020. 120 f. (Tese de Doutorado) – Campina, Paraíba, Universidade Federal de Campina Grande: 2020.
- BARROS, Carlos V.C. **Evolução do tratamento com implantes dentários: histórico e superfícies dos implantes**. 2019. 32f. Dissertação (mestrado em Odontologia) – Faculdade de Sete Lagoas, 2019.
- BIAN, Tierong.; XING, Hongyun. A collagen(Col)/nano-hydroxyapatite (nHA) biological composite bone scaffold with double multi-level interface reinforcement, **Arabian journal of Chemistry**, v. 15, p. 103733, 2022.

BOANINI, Elisa. *et al.* Ionic substitutions in calcium phosphates synthesized at low temperature. **Acta Biomaterials**, v. 6, p. 1882-1894, 2010.

BORGES, Eloisa B. **Síntese e caracterização de hidroxiapatita dopada com metal de transição**. 2018. 62f. Trabalho de Conclusão de Curso – (Bacharelado em Química Industrial) – Universidade Federal Fluminense, 2018

BOUDEMAGH, Djalila.; PIERRE, Venturini.; SOLENNE, Fleutot.; FRANCK, Cleymand. Elaboration of hydroxyapatite nanoparticles and chitosan/ hydroxyapatite composites: a present status, **Polymer Bulletin: Springer**, 2018.

BUCK, Donald W.; DUMANIAN, Gregory A. Bone biology and physiology: Part I. the fundamentals. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 129, n. 6, p. 1314–1320, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31824eca94>.

DHANANJAYA, G.S.; ADIKARY S.U. Supersaturation Controlled Wet Synthesis of Nanohydroxyapatite for Biological Applications, **Reseach conference**, p. 135-140, 2023.

CARDOSO. Carla. R. G. S.; **Desenvolvimento de Pastas de Fosfatos de Cálcio para Regeneração Óssea**. 2020. 123 f. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-graduação em Bioengenharia – Universidade de São Paulo, USP. 2020.

CARVALHO, Kaline A. **Síntese, caracterização e aplicação do Híbrido Hidrocalcita/Hidroxiapatita na adsorção de Metais**. 2019. 137 f. (Dissertação de Mestrado ciências) – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Mossoró, Rio Grande do Norte, 2019.

CARVALHO, G. K. G.; ALMEIDA, Y. B. A.; ALVES, K. E. S.; FARIAS, J. R. S.; SIMÕES, V. N.; BRAGA, A. N. S. Avaliação Estrutural E Morfológica Da Hidroxiapatita Sintetizada Por Pechini/Structural and Morphological Evaluation of Hydroxyapatite Synthesized By Pechini. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 71812–71821, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bj>

CAVALCANTE, Luyara A. **Desenvolvimento de biocerâmica porosa a partir da hidroxiapatita extraída de escamas de pirarucu (Arapaima gigas)**. 2019. 86 f. Dissertação (mestrado em ciência e engenharia de Materiais) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2019.

CERÓN, Villaseñor, L. S.; LUGO, Rodríguez V.; VALDERRAMA, Reyes M. I.; RODRÍGUEZ, Salinas E.; ANAYA, Mendoza D. Aplicación del MEB-EDS en el estudio morfológico y químico-elemental de hidroxiapatita sintetizada en presencia de PVP, **Publicación Semestral Páidi**, v. 9 n. 2, p. 50-56, 2021.

COLÉTE, Juliana Z.; HADAD, Henrique.; MOMESSO, Gustavo A.C.; FILHO, Hélio S.; FERNANDES, Breno R.; JÚNIOR, Idelmo R. Implants in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Clinical case and literature review. **Arch Health Invest**, v.8, n.1, p. 20-27, 2019.

CHAIM, R.; LEVIN, M.; Shlayer, A.; ESTOURNÈS, C. Sintering and densification of nanocrystalline ceramic oxide powders: A review. **Adv. Appl. Ceram. Struct. Funct. Bioceram. J. Adv. Psychiatr. Treat**, v.107, n. 159–169, 2008.

DAULBAYEV, Chingis.; SULTANOV, Fail.; KOROBENYK, Alina V.; YELEUOV, Mukhtar.; TAURBEKOV, Azamat.; BAKNOLAT, Baglan.; UMIRZAKOV, Arman.; BAIMENOV, Alzhan.; DAULBAYEV, Olzhas. Effect of graphene oxide/hydroxyapatite nanocomposite on osteogenic differentiation and antimicrobial activity, **Surfaces and Interfaces**, v.28, p. 101683, 2022.

DIAS, Alexa M. **Desenvolvimento, caracterização e avaliação in vitro de cimento ósseo à base de nano hidroxapatitas substituídas com magnésio, estrôncio e zinco**. 2020. 148 f. Tese (doutorado em odontologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020.

DUMONT, Vitor C. **Biocompósitos de quitosana e derivados/nanohidroxapatita reticulados com epiclорidrina e dopados com Zinco para potencial aplicação em engenharia tecidual**. 2017. 181 f. Tese de Doutorado (Doutorado em Engenharia Metalurgia) – Universidade de Federal Minas Geral, Belo Horizonte, 2017.

DUARTE, Emanuele D.V.; BRÍÃO, Giane V.; RIBEIRO, Nielson F.P.; SILVA, Meuris G.C.; VIEIRA, Melissa G.A.; CARVALHO, Samira M.L. Ternary adsorption of Auramine-O, Rhodamine 6G, and Brilliant Green onto *Arapaima gigas* scales hydroxyapatite: Adsorption mechanism investigation using CCD and DFT studies, **Sustainable Materials and Technologies**, v. 31, p. e00391, 2022.

ELLIOTT, J. C. *Structure and Chemistry of the Apatites and other Calcium Orthophosphates*. Amsterdam: Elsevier, 1994.

ELIAZ Noam., *Corrosion of Metallic Biomaterials: A Review*. *Materials*, v.12, p.407: 2019.

FACCIO, María. **Scaffold de alumina obtido por Fabricação por Filamento Fundido**. 2021. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, 2021.

FRAGAL, Elizângela H. et al. Biomimetic nanocomposite based on hydroxyapatite mineralization over chemically modified cellulose nanowhiskers: An active platform for osteoblast proliferation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 125, p. 133– 69 142, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.004>

FERREIRA, Margarida L.M.N. **Influência das soluções de irrigação na capacidade de selamento dos cimentos endodônticos biocerâmicos**. 2019. 91f. Dissertação (Mestre em medicina Dentária) – Instituto Universitário EGAS MONIZ, 2019.

FERREIRA, Carolina Cruz. **Incorporação de óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* em solução de policaprolactona para recobrimento de titânio comercialmente puro aplicado**

como biomaterial. 2020. 111 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Universidade Federal de Alfenas, Poços de Caldas, MG, 2020.

FERREIRA, C.R.D.; SANTIAGO A.A.G.; VASCONCELOS R.C.; PAIVA D.F.F.; PIRIH F.Q.; ARÚJO A.A.; MOTTA F.V.; BOMIO M.R.D. Study of microstructural, mechanical, and biomedical properties of zirconia/hydroxyapatite ceramic composites, **Cerâmica Internacional**, v. 48, n. 9, p. 12376, 2022.

FIHRI, Aziz., LEN, Christophe., VARMA, R Rajender. S., SOLHY, Abderrahim. “Hydroxyapatite: A review of syntheses, structure and applications in heterogeneous catalysis”, **Coordination Chemistry Reviews**, v. 347, p.48-76, 2017.

FURKO, Monika.; HAVASI, Viktor.; KÓNYA, Zoltán.; GRUNEWALD, Alina.; DETSCH, Rainer.; BOCCACCINI, Aldo R.; BALÁZZI, Csaba. Development and characterization of multi-element doped hydroxyapatite bioceramic coatings on metallic implants for orthopedic applications, **Boletín de la sociedad Española de Cerámica y vidrio**, v.57, p. 55-65, 2018.

FURTADO, Bruno N.C.; PETERNELLI, Caroline.; BINHARA, Maria L.S.; MARTINS, Nyckole R.; RIVAIR, Junior S.; KLOK, Simone M. Evaluation of different biomaterials applied to the composition of orthopedic prostheses, **Uniandrade**, v.20, n.1, p.37-43, 2019.

GARCIAS, Nataly C.C.A. **Síntese por via úmida de hidroxiapatita a partir de casca de ovo (*Gallus gallus domesticus*) e sua caracterização microestrutural.** 2021. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e tecnologia dos Materiais) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.

GANACHARI, Sharanabasava V.; Anjali A Bevinakatti, Jayachandra S Yaradoddi, NAGARAJ, Banapurmath.; ANAND, Hunashyal M.; ASHOK, Shettar S. Rapid synthesis, characterization, and studies of hydroxyapatite nanoparticles, **Adv Mater Sci Res**, v. 1, n.1, p. 9-13, 2016.

GENG, Zhen.; Qin Yuan.; XIANGLONG, Zhuo.; ZHAOYANG Li.; ZHENDUO, Cui.; SHENGLI, Zhu.; YANQIN, Liang.; YUNDE, Liu.; HUIJING, Bao.; XUE Li.; QIANYU Huo.; XIANJIN, Yang. Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of Nanostructured Hydroxyapatite with Different Dimensions, **nanomaterials**, v.7, n. 38, 2018.

GUASTALDI, Antonio. C.; APARECIDA, Anahi. H., “Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedade e métodos de obtenção de recobrimentos”, **Química Nova**, v. 33, n. 6, p. 1352- 1358, 2010.

GENTILE, Piergiorgio.; WILCOCK, Caroline J.; CHERYL A. Miller.; MOOREHEAD, Robert.; HATTON, Paul V. Process Optimisation to Control the Physico-Chemical Characteristics of Biomimetic Nanoscale Hydroxyapatites Prepared Using Wet Chemical Precipitation, **materials**, v.8, p. 2297-2310, 2015.

- GEMELLI, Enori.; FRANCO, Claudinei J.; CARMAGO, Nelson H.A. Elaboration of high temperature sintered hydroxyapatite for odontological applications, **Revis. Matéria**, v. 25, n. 4, p. e-12843, 2020.
- GUO, Xiaojun., YAN, Hudong., ZHAO, Shengguo., et al. “Effect of calcining temperature on particle size of hydroxyapatite synthesized by solid-state reaction at room temperature”. **Advanced Powder Technology**, v. 24, p. 1034-1038, 2013.
- GUTZEIT, Ennely et al. Avaliação do perfil das vítimas de fraturas de fêmur atendidos em um hospital de urgência e emergência na Amazônia ocidental brasileira. **Research Society and Development**, v. 11, n.3., p. e4511325518. 2022.
- GUERREIRO, Jesús A.P. **Análise in vivo da osteocondutividade de biomateriais a base de colágeno, hidroxiapatita e queratina derivados de subprodutos da indústria avícola**. 2019. 77 f. Dissertação (Mestrado em biotecnologia) – Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2019.
- HADI, Zohreh.; HEKMAT, Neda.; SOLTANOLKOTTABI, Fariba. Effect of hydroxyapatite on physical, mechanical, and morphological properties of starch-based bio-nanocomposite films, **Composites and Advanced Materials**, v. 31, p. 1–10, 2022.
- HARKAT, Meriem.; ALLEG, Safia.; CHEMAM, Rafik.; AZZAZA, Sonia.; MOKHTARI, Majda.; DHAHRI, Essebti. Synthesis and Characterization of Thermally Stable Hydroxyapatite, **Annales de Chimie - Science des Matériaux** . v. 45, n. 1, p. 43-50, 2021.
- HENCH, L. L.; WILSON, J. An Introduction to Bioceramics, Advanced Series in Ceramics, vol. 1, World Scientific, London, UK, 1993.
- HERNÁNDEZ, Flores.; SALDÍVAR, Lira.; ORTIZ, Acosta R.; ARGUELLO Méndez B.; LÓPEZ, García.; CASTRO, Díaz B.; TORRES, González A.; CARRILLO, García M. Synthesis and characterization of calcium phosphate nanoparticles and effect of the agitation type on particles morphology, **Revista Mexicana de Ingeniería Química**, v. 19, n 1, p. 285-298, 2020.
- HOLFMAN, Larissa A.F.; BAYON, Alicia.; LIPINSKI, Wojciech et al. Investigation of novel hydroxyapatite-doped CaO material for calcination-carbonation thermochemical energy storage, **AIP Conference Proceedings**, v. 2033, p. 100004, 2018.
- HENANDEZ, Flores et al. Síntesis de nanopartículas de hidroxiapatita y su efecto em plântulas de *Raaphanus Salivus*. **Ecosist. Recur. Agrope**, v. 8, n. 01, e2747. 2021.
- INARA, Rafaela N.H. **Avaliação da biocompatibilidade, potencial bioativo, alteração volumétrica e interface dentina/material de novos cimentos reparadores e obturadores biocerâmicos**. 2022. 108 f. Tese (Doutorado em Odontologia) – Universidade Estadual Paulista, 2022.

KATTIMANI, Vivekanand S.; KONDAKA, Sudheer.; LINGAMANENI, Krishana P. Hydroxyapatite—Past, Present, and Future in Bone Regeneration, **Libertas Academica: Bone and Tissue RegeneRaTion insights**, v.7, 2016.

KARAMPOUR, Hossein.; PARSA, Mohammad A.; MOGHADAM, Ali H.; POURHASAN, Bahram.; ASHIRI, Rouholah. Facile solution-based synthesis of impurity-free hydroxyapatite nanocrystals at ambient conditions, **Journal of Materials Research and Technology**, v. 16, p. 656-674, 2022.

KINALSKI, Mateus De Azevedo *et al.* Dental implant therapy in the Brazilian Public System: an overview of the last decade. **Brazilian Journal of Oral Sciences**, v. 19, p. 1–11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.20396/bjos.v19i0.8660126>.

KOKUBO, T.; TAKADAMA, H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity: *Biomaterials*. v. 27. p. 2907-2915. 2006.

LALA, S. *et al.* Structural and microstructural characterizations of nanocrystalline hydroxyapatite synthesized by mechanical alloying. **Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications**, v. 33, n. 5, p. 2891–2898, 2013.

LEGEROS RZ. Calcium phosphates in oral biology and medicine. **Monogr Oral Sci**, v. 15, n. 1, p 201, 1991.

LEITE, R.B; ARAÚJO, P.M.A.G; BATISTA, H.A; SANTOS, P.T.A; BEZERRA, D.C.; COSTA, A.C.F.M. Avaliação da Temperatura de Aquecimento Externo na Síntese por Reação de Combustão para Obtenção da Hidroxiapatita, **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 13, n. 2, p. 119-126, 2018. 119-126 ISSN 1809-8797.

LEITÃO, Igor C. **Formação em cristais de zno em matriz porosa de amido degradado**. 2021. 110 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal do Pampa, Bagé, 2021.

LEMAITRE, J.; MIRTCHI, A.; MORTIER, A., “Calcium phosphate cement for medical use: state of the art and perspectives of development”, **Ceramics Science and Tchnological**, v. 52, p. 141 146, 1987.

LIU, Hok. S., CHIN, Tsungshune. S., LAI, Lei. S., *et al.*, “Hydroxyapatite synthesized by a simplified hydrothermal method”, **Ceramics International**, v. 23, p. 19-25, 1997.

LIMA, Érica K.A.; FERNANDES, Elaine F.S.; PACHECO, Nágila I.; AGUIAR, Elaine S.; LOPES, Danielle C.; MENDES, Luiza A.P.P. Uma breve revisão sobre a hidroxiapatita: uma biocerâmica promissora,

LONGHI, Marielen. **Avaliação do uso de filme híbrido com deposição de titânio em substrato de aço inoxidável AISI 316L para potencial aplicação como biomaterial**. 2021. 110 f. Tese (Doutorado em Ciência e Engenharia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.

LUCHETTI, José Roberto. **Sociedade de Ortopedia participou do lançamento do Registro Nacional de Implantes**. DOC Press, 2018. Disponível em: <http://www.pautas.incorporativa.com.br/a-mostra-release.php?id=35327>.

JÚNIOR, Paulo H.O. **Efeito do manganês sobre a estrutura cristalina da Hidroxiapatita**. 2021. 103 f. Tese (Doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2021.

MAHANTY, Anuradha.; SHIKHA, Deep. Changes in the morphology, mechanical strength and biocompatibility of polymer and metal/polymer fabricated hydroxyapatite for orthopaedic implants: a review, **J Polym Eng**, v. 42, n. 4, p. 298–322, 2022.

MARTINS, Nívia M.M.; MARTINS, R.M.; FERREIRA, Gabriela R. Ação dos bioestimuladores ácido poli-l-láctico, hidroxiapatita de cálcio e policaprolactona no rejuvenecimento cutâneo, **Revista NBC**, v. 11, n. 22, 2021.

MIRALDO, André M.C.P. **Biomateriais bio-inspirados à base de sílica para aplicações biomédicas em tecidos duros**. 2018. 104 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Universidade de Coimbra, Portugal, 2018.

NAKAMURA, Takashi **et al.** Tissue-nonspecific alkaline phosphatase promotes the osteogenic differentiation of osteoprogenitor cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 524, n. 3, p. 702–709, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.01.136>.

NOSRATI, Hassan.; MAMOORY, Rsoul S.; LE, Dang Q.S.; BUNGER, Cody E.; EMAMEH, Reza.; DABIR, Fatemeh. Gas injection approach for synthesis of hydroxyapatite nanorods via hydrothermal method, **Materials Characterization**, v. 159, p. 110071, 2020.

OCHOA, I.; LÓPES.; COPETE, H. Síntesis y caracterización de polvos de hidroxiapatita carbonatada tipo b con diferentes contenidos de carbonato, **Revista colombiana de Materiais**, n.17, p.22-32, 2021. <https://doi.org/10.17533/udea.rcm.n17a03>.

OLIVARES, Eduardo J.P. **Hidroxiapatita obtida por reação de combustão sinterizada por plasma**. 2020. 62 f. Dissertação (Mestre em Engenharia Mecânica) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2020.

OLIVEIRA, M. C.; Rabelo, W. M.; Silva, M. C. P.; Faro, S. M. L.; Weekes, K. W.; Costa, G. L. C.; Vallinoto, I. M. V. C. (2020). Fraturas de fêmur em pacientes idosos e os serviços de saúde pública na região Amazônica. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 9, p. e701997725.

ORTLI, C.; JULIEN, I.M.; VANDENHEDE, C.D.; CHAMPION, Eric C.D. Consolidation of bone-like apatite bioceramics by spark plasma sintering of amorphous carbonated calcium phosphate at very low temperature. **Journal of the European Ceramic Society, Elsevier**, v. 38, n. 4, p.2098-2109, 2018. [ff10.1016/j.jeurceramsoc.2017.11.051](https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2017.11.051)ff. [ffhal-02090109](https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2017.11.051).

ORTIZ, S. L.; ANAYA, D.M.; CAMPOS, D.S.; GARCIA, M.E.F.; RODRIGUEZ, E.S.; VALDERRAMA, M.I.R.; LUGO, V.R. The pH Effect on the Growth of Hexagonal and Monoclinic Hydroxyapatite Synthesized by the Hydrothermal Method, **Journal of Nanomaterials**, v. 2020, p. 10. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/5912592>

PANDEY, Gokarna.; DHAKAL, Kedar N.; SINGH, Ajaya K.; DHUNGEL, Surest K.; ADHIKARI, Rameshwar. Facile methods of preparing pure hydroxyapatite nanoparticles in ordinary laboratories, **Bibechana**, v. 18, n.1, p. 83-90, 2021.

PILGER, Alan Dal'alba. Biomateriais de substituição óssea para procedimentos de reconstrução alveolar em implantodontia. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 17, n. 1, p.102-107, abr. 2018.

PIRES, Ana L.R.; BIERHALZ, Andréa C.K.; MORAES, Ângela M. Biomateriais: Tipos, aplicações e mercado, **Química nova**, v. 38, n.7, p. 957-971.

PU'AD Mohd N.A.S. Synthesis of eggshell derived hydroxyapatite via chemical precipitation and calcination method. **Materials Today: Proceeding**, v. 42, p 172 -177, 2020.

PRAKASAM, Mythili.; JANIS, Locs.; KRISTINE, Salma-Ancane.; DAGNIJA, Loca.; ALAIN, Largeteau.; LIGA, Berzina-Cimdin. Fabrication, Properties and Applications of Dense Hydroxyapatite: A Review. **J. Funct. Biomater**. V. 6, p. 1099-1140, 2015. Disponível em: [doi:10.3390/jfb6041099](https://doi.org/10.3390/jfb6041099).

PREMKUMAR, Pradeep K., DURAI PANDY, Natarajan., KIRAN, Manikantan.S., RAJENDRAN, Nallaiyan. Antibacterial effects, biocompatibility and electrochemical behavior of zinc incorporated niobium oxide coating on 316L SS for biomedical applications. **Applied Surface Science**, v. 427, p. 1166– 1181, 2018.

QIU, Zhi-ye; CUI, Yun; WANG, Xiu-mei. **Natural Bone Tissue and Its Biomimetic**. Elsevier Ltd, v. 10, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102717-2.00001>.

QIU, Mei L.; YAO, Shengkun.; LIU, Xiao C.; WANG, Xiaoning.; CUI, Fengkun. Nanosheet-assembled carbonated hydroxyapatite microspheres prepared by an EDTA-assisted hydrothermal homogeneous precipitation route. **CrystEngComm**, v. 22, p. 2884, 2020.

RATNAYAKE, J.T.B.; MUCALO, M.; DIAS, G.J. Substituted hydroxyapatites for bone regeneration: A review of current trends. **J Biomed Mater Res Part B**, v.00B, p.1-15, 2016

RATNER, B. D. Em Biomaterials Science - An Introduction to Materials in Medicine; Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E., eds; Elsevier: Oxford, 2013, cap. **History of Biomaterials**.

RIGO ECDS, GEHRKE SA, CARBONARI M. Synthesis and characterization of hydroxiapatite formed by precipitation process. **Rev dental press periodontia implantol**, v. 1, n. 3, p. 39-50, 2007.

RIBEIRO, Suzana B.N. **Sílica biogênica de esponjas dulcícolas da amazônia na síntese de compósitos hidroxiapatita-sílica**. 2019. 102 f. Dissertação (mestrado em ciências e Engenharia de Materiais) – Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro, 2019.

RUELLAS, Thamara M. O. **Uso da hidroxiapatita para adsorção do íon Mn^{2+} e posterior estudo de liberação para aplicação como fertilizante**. 2021. 137f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade federal de Alfenas, poço de caldas, MG, 2020.

RUIZ, Jeisson,. MORENO, Daniel.; COPETE, Hamilton.; VARGAS, Fabio.; LÓPES, María E. Calcium phosphate cements improved by addition of carbonated Hydroxyapatite type B, 2022.

SCIENA, Camila R. **Sachês compósitos biodegradáveis à base de amido visando o acondicionamento de nutrientes para aplicação como fertilizantes**. 2020. 94 f. Tese (doutorado em ciências) – Universidade Federal de são Carlos, São Carlos, 2020.

SPEZZIA S. Biomateriais. **Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba**, v. 22, n. 2, p. 83-4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.23925/1984-4840.2020v22i2a8>

SANTOS, M.V.B.; FEITOSA, G.T.; OSAJIMA J.A.; SANTOS, R.L.P.; FILHO, Silva E.C. Development of a biomaterial made by hydroxyapatite and chlorhexidine for application to the oral cavity, **cerâmica**, v. 65, p. 130-138, 2019.

SANTOS, Lorena A. **Avaliação do potencial osteogênico de hidroxiapatita nanoestruturada com zinco à 5% com e sem sinterização**. 2019. 69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2019.

SANTOS, Lorena.; VISSOCI, João.; OLIVEIRA, Leonardo. Traumatismo cranioencefálico e os acidentes de trânsito: levantamento epidemiológico entre os anos de 2008 e 2016, **Ver. Gest. Sist.. Saúde**, v. 9, n.1, p. 32-51, 2020.

SALAHUDDIN, Nehal.; IBRAHIM, Ebtisam.; EL –KEMARY, Maged. Different Methods for Preparation of Hydroxyapatite Nanostructures, **Biointerface research in Applied Chemistry**, v. 13, n. 3, p. 236, 2022.

SARMIENTO M. P.; Hernández-Ruiz, J. F.; J. S. Ruiz; D. Moreno; M. E. López, “Caracterización de tintas de cemento de fosfato de calcio con adición de Poloxámero 407 para su posible aplicación en impresión 3D”, **TecnoLógicas**, v. 25, n. 53, p. e2276, 2022. <https://doi.org/10.22430/22565337.2276>.

SAWADA, Michika.; SRIDHAR, Kandi.; KANDA, Yasuharu.; YAMANAKA, Shinya. Pure hydroxyapatite synthesis originating from amorphous calcium carbonate, **Scientific Reports**, v.11, p. 11546, 2021.

SISWANTO.; HIKMAWATI, Dyah.; BENECDITA N.; NURMALA, Siti. Synthesis of Hydroxyapatite Based on Nano Coral Using precipitation Method For Bone Substitution, **Journal of Physics: Conference Series**, v. 1445, p. 012015, 2020.

SILVA, Laís D. **Vitrocerâmica altamente bioativa, de boa resistência mecânica e baixo módulo elástico**. 2019. 181 f. Tese (doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2019.

SILVA, Miranda.; HORTA, Marla K.S.; FERREIRA, Robson L.O.; NASCIMENTO, Marcus V.B.; OLIVEIRA, Rafael L.; JUNIOR, Sérgio D.; CASTRO, Douglas A.R. Síntese e caracterização da hidroxiapatita por meio de tratamento alcalino usando escamas do Aruanã (*Osteoglossum bicirrhosum*): Síntese e caracterização de hidroxiapatita por tratamento alcalino utilizando escamas Aruanã, **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, v. 8, n.7, p. 54633–54648, 2022. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n7-370>

SOARES, Ana. **Desenvolvimento de Biomateriais híbridos à base de calulose e apatita de estrôncio voltados à reconstrução óssea**. 2021. 75 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia química) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021.

SOUSA, Efigênia. M. **Análise in vivo da biocompatibilidade e biodegradação de biocompósitos de gelatina e hidroxiapatita de tilápia do nilo (*Oreochromis niloticus*)**. 2020. 89f. Dissertação. (Mestrado em Biotecnologia) - Campus de Sobral, Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2020.

SOUZA, Thais C. Obtenção e caracterização de hidroxiapatita obtida por síntese hidrotermal e caracterização, **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, e535911100247, 2020.

SOUZA, Tharcilla S.; RANGEL, Fernando C.; TOKUMOTO, Miriam S.; LOBO, Ivon P.; CRUZ, Rosenira S.C. Síntese, caracterização e modificação da hidroxiapatita com zinco para aplicação na reação de esterificação, **revista matéria**, v. 24, n.1. 2019.

TRAUMA. Acesso em: 16/02/2022. Disponível em :<
<https://otrauma.com.br/2022/02/16/acidentes-graves-em-rodovias-federais-crescem-em-2021>>.

TSAI SW, Huang SS, Yu WX, Hsu YW, Hsu FY. Fabrication and Characteristics of Porous Hydroxyapatite-CaO Composite Nanofibers for Biomedical Applications. **Nanomaterials** (Basel).v. 570, n. 8, 2018. doi: 10.3390/nano8080570.

TURNER, I.G. Ceramics and Glasses. In **Biomedical Materials**; Narayanan, R., Ed.; Springer: New York, NY, USA, 2009; p. 3–39.

TRINDADE, Rodrigo C.R. **Avaliação da hidróxiapatita sintética como substituto ósseo em associação com membrana biológica em defeitos críticos em fíbula de ratos wistar**. 2020. 73 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Minas Geral, 2020.

THENMOZHI, Raya B.; SUREST, Raman.; SRIVIDHYA, Balakrishnan.; BASKARAN, Pitchaipillai.; SUBRAMANIAN, Ramassamy. Effect of Sugarcane Juice Stabilized Synthesis of Hydroxyapatite Nanoparticles, Characterization and Morphology Studies, **Biointerface research in applied chemistry**, v. 13, n. 3, p. 262, 2022.

THI, Bang L.; LONG, Bui D.; TRUNG, Trinh V.; THANH, Nguyen T.V.; RAMESH, S. nanocrystalline hydroxyapatite prepared at different precursor concentrations: thermal stability, morphology and in vitro cellular response, **Ceramics-Silikáty**, v. 66, n.1, p. 19-27, 2022.

USKOKOVIC, Vuk.; MARKOVIC, Smilja.; SKAPIN, Sreco.; IGNJATOVIC, Nenad.; USKOKOVIC, Dragan P. Insights into the kinetics of thermally induced crystallization of amorphous calcium phosphate, **Physical Chemistry Chemical Physics**, v.20, n. 46, p. 29221-29235, 2018.

URIBE, R.; ROJAS, I.; RIOFRIO, M.C.; LASCANO, L.; GONZÁLEZ, G. Polarization and biomineralization of hydroxyapatite-barium titanate composites, **Journal of Physics: Conference Series**, v. 2238, p. 012007, 2022.

WANG, Luyu.; WANG, Bing.; WU, Yunling.; SONG, Jia. Hydroxyapatite nanorods: a nanobiomaterial for chemical detection of aniline vapor, **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 21. 2021. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02300-1>.

WEBLER, G.D.; RODRIGUES, W.C.; SILVA, A.E.S.; SILVA, A.O.S.; FONSECA, E.J.S.; DEGENHARDT, M.F.S *et al.* Use of micrometric latex beads to improve the porosity of hydroxyapatite obtained by chemical coprecipitation method, **Applied surface Science**, v.436, 141-151, 2018.

VARADAVENKATESAN, Thivaharan.; VINAYAGAM, Ramesh.; PAI, Shraddha.; BRINDHADEV, Kathirvel.; PUGAZHENDHI, Arivalagem.; SELVARAJ, Raja. Synthesis, biological and environmental applications of hydroxyapatite and its composites with organic and inorganic coatings. **Progress in Organic Coatings**. 151. 2021.

VAZQUEZ, A.F.; GONZALEZ D.; RIVERA, C.; RUDEN, A.; TRUJILLO, J.P.; ALVARADO, J.M.; GONZÁLEZ, L.M. Influencia de la temperatura y la atmosfera en la sinterización de la hidroxiapatita, **Revista Colombiana de Materiales**, , n 17, p. 33-45, 2021. <https://doi.org/10.17533/udea.rcm.n17a04>. ISSN 2256-1013

VIANA, Jailton R.; MACEDO, Ana A.M.; SANTOS, Adenilson O.; FILHO, Pedro F.F.; GRAÇA, Manuel P.F; SILVA, Cleber. Análise comparativa da síntese de hidroxiapatita via estado sólido. **Revista matéria**, v.25, n.1, 2020.

ZAFAR, M. S. et al. Bioactive Surface Coatings for Enhancing Osseointegration of Dental Implants. In: KAUR, G. Biomedical, Therapeutic and Clinical Applications of Bioactive Glasses. Cambridge: Woodhead Publishing, 2019. cap. 11, p. 313–329.

YELTEN, Azade.;YILMAZ, Suat. wet chemical precipitation synthesis of hydroxyapatite (ha) powders **Ceramics International**,. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.02.201>

YELTEN, Azade.;YILMAZ, Suat. Various Parameters Affecting the Synthesis of the Hydroxyapatite Powders by the Wet Chemical Precipitation Technique, **Materialstoday: Proceedings**, v.3, p. 2869-2876, 2018.

ZANELATO, Ciara B. **Desenvolvimento de Cimento ósseo de fosfato de Cálcio a partir do resíduo da casca de ovo de galinha**. 2019. 108 f. [Dissertação de mestrado] – Instituto Federal do Espírito Santo, Vitória, 2019.

ZHANG H. Efeito da temperatura de síntese na morfologia e características estruturais de whiskers de hidroxiapatita, **Ceram-Silikaty**, v. 62, p. 181 – 187, 2018.