



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

CAMILLY PERES GONÇALVES

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA HIDROXIAPATITA PELO MÉTODO DE
PRECIPITAÇÃO POR VIA ÚMIDA COM REAÇÕES DE ÁCIDO-BASE**

Ananindeua, PA
2021

CAMILLY PERES GONÇALVES

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA HIDROXIAPATITA PELO MÉTODO DE
PRECIPITAÇÃO POR VIA ÚMIDA COM REAÇÕES DE ÁCIDO-BASE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Engenharia de Materiais da Universidade Federal do Pará, orientada pela prof^a Dr.^a Verônica Scarpini Candido em cumprimento as exigências para obtenção do grau de Bacharel em Engenharia de Materiais.

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

Ananindeua, PA
2021

CAMILLY PERES GONÇALVES

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA HIDROXIAPATITA PELO MÉTODO DE
PRECIPITAÇÃO POR VIA ÚMIDA COM REAÇÕES DE ÁCIDO-BASE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Engenharia de Materiais da Universidade Federal do Pará, orientada pela prof^a Dr.^a Verônica Scarpini Candido em cumprimento as exigências para obtenção do grau de Bacharel em Engenharia de Materiais.

DATA DA AVALIAÇÃO:

CONCEITO: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr.^a Verônica Scarpini Candido
(ORIENTADORA)

Prof. Dr Alisson Clay Rios da Silva
(FEMAT – CAMPUS ANANINDEUA/UFPA)

Prof. Dr Marcos Vinicius da Silva Paula
(FEMAT- CAMPUS ANANINDEUA/UFPA)

Dedico este trabalho a minha família, aos meus pais, Cynara e Ribamar que nunca mediram esforços para as minhas realizações, meu tio Marcello que sempre me ajudou nos meus estudos, e a minha filha, Isabella, que trouxe luz para minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela graça da vida, por me dar forças quando eu pensei em desistir, por me mostrar que nada está perdido tudo sempre tem um lado bom e que tudo irá ficar bem quando temos fé.

A minha mãe, que nunca me abandonou nem nas piores horas, ela sempre esteve ali pra me mostrar que eu nunca estarei sozinha, pra me orientar e educar a sempre praticar o bem e ser uma pessoa de caráter e que sonha junto comigo coisas grandiosas.

Meu pai e meu tio que nunca mediram esforços para pagar um bom colégio para eu ter um ótimo estudo para alcançar meus objetivos.

Aos meus amigos de faculdade, em especial Paulo Victor e Alan que se mantêm comigo mesmo distantes, sou grata por tê-los na minha vida, vocês fazem parte da minha história.

Ao grupo de pesquisa de biomateriais, o Instituto Militar de Engenharia, o Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas e ao laboratório de práticas tecnológicas do Instituto Federal do Pará, por todo apoio, meu muito obrigado e em especial a minha orientadora Verônica, que nunca desistiu de mim e sempre me apoiou em qualquer decisão, obrigada pela sua amizade e todo o seu conhecimento dividido comigo.

Por fim, a minha filha Isabella, que foi sem dúvida a maior barreira que enfrentei no final do curso, mas que se tornou a minha força pra terminar tudo isso, você minha filha, foi luz quando eu só via escuridão.

Meu muito obrigada a todos que de alguma forma fizeram parte da minha história até aqui.

“Porque um dia é preciso parar de
sonhar, tirar os planos das
gavetas e, de algum modo,
começar”

Amyr Klink

RESUMO

O principal avanço na área de biomateriais tem ocorrido em diversos países decorrente do aumento da população e, conseqüentemente, da expectativa e qualidade de vida desta. Decorrente disto, doenças relacionadas a perdas ósseas, assim como, a osteoporose ganha lugar de destaque, e com isso a procura por biomateriais que sejam compatíveis com o corpo humano estão cada vez maiores. As cerâmicas de fosfato de cálcio têm se destacado entre as denominadas biocerâmicas, por apresentarem menores índices de rejeição quando entram em contato com o tecido humano. A hidroxiapatita é a biocerâmica mais empregada ultimamente na área médica devido a sua alta bioatividade, sendo diversos os métodos para sua obtenção, fazendo com que a mesma alcance diversas propriedades para assim, se adequar da melhor forma decorrente de onde será usada. Com isso, o objetivo deste estudo foi produzir e caracterizar microestruturalmente hidroxiapatita nas molaridades de diluição do ácido fosfórico e do hidróxido de amônio em 0,5; 1,0 e 1,5 molares, tendo como precursor de cálcio o hidróxido de cálcio sintético, utilizando a técnica de precipitação pelo método via úmida, por reação ácido-base para a síntese da HA. O material obtido foi calcinado a uma temperatura de 900°C. Caracterizou-se o pó obtido por DRX, FTIR, MEV e EDS. O método permitiu a obtenção de pó estruturado de fosfato de cálcio de onde foi obtido a hidroxiapatita. Durante o processo de caracterização, foi possível observar nas análises de DRX que todas as amostras exibiram boa cristalinidade, porém amostras sintetizadas a 1,0 e 1,5 molares apresentaram picos mais intensos e estreitos em comparação com a amostra sintetizada a 0,5 molar, sugerindo que a concentração interfere na formação dos grãos. Também foi possível observar nas análises de FTIR a presença de bandas que caracterizam a fase HA, mostrando grupamentos de PO_4^{3-} e OH em maior intensidade e CO_3^{2-} e H_2O em menor intensidade. Foi possível observar ainda nas imagens de MEV, partículas de HA aglomeradas em todas as amostras, porém, amostras sintetizadas a 0,5 e 1,5 molares mostraram partículas mais dispersas e com cristalitos de tamanhos relativamente menores em comparação a amostra sintetizada a 1,0 molar sugerindo que a molaridade interfere também na produção de grãos. Com isso, O método de síntese por via úmida, com reação ácido-base, nas molaridades de diluição do ácido fosfórico e do hidróxido de amônio em 0,5; 1,0 e 1,5 molares, a 900°C de calcinação, mostrou-se satisfatório para obtenção da hidroxiapatita (HA).

Palavras-chave: Hidroxiapatita. Síntese. Molaridade. Caracterização. Cristalinidade.

ABSTRACT

The main advance in the area of biomaterials has occurred in several countries due to the increase of the population and, consequently, of its life expectancy and quality. As a result, diseases related to bone loss, such as osteoporosis, are gaining prominence, and thus the demand for biomaterials that are compatible with the human body is increasing. Calcium phosphate ceramics have stood out among the so-called bioceramics, for presenting lower rates of rejection when they come into contact with human tissue. The hydroxyapatite is the most used bioceramic lately in the medical area due to its high bioactivity, and there are several methods to obtain it, making it to reach several properties in order to adapt in the best way to where it will be used. Thus, the objective of this study was to produce and microstructurally characterize hydroxyapatite in dilution molarities of phosphoric acid and ammonium hydroxide in 0.5, 1.0 and 1.5 molar, having as calcium precursor the synthetic calcium hydroxide, using the precipitation technique by wet method, by acid-base reaction for the synthesis of HA. The material obtained was calcined at a temperature of 900°C. The powder obtained was characterized by DRX, FTIR, MEV and EDS. The method allowed obtaining structured calcium phosphate powder from which hydroxyapatite was obtained. During the characterization process, it was possible to observe in the DRX analyses that all samples showed good crystallinity, but samples synthesized at 1.0 and 1.5 molar presented more intense and narrower peaks compared to the sample synthesized at 0.5 molar, suggesting that the concentration interferes in the grain formation. It was also possible to observe in the FTIR analyses the presence of bands that characterize the HA phase, showing PO_4^{3-} and OH groupings at higher intensity and CO_3^{2-} and H_2O at lower intensity. It was also possible to observe in the MEV images, agglomerated HA particles in all samples, however, samples synthesized at 0.5 and 1.5 molar showed more dispersed particles and with crystallites of relatively smaller sizes compared to the sample synthesized at 1.0 molar suggesting that molarity also interferes in the production of grains. Thus, the wet synthesis method, with acid-base reaction, in dilution molarities of phosphoric acid and ammonium hydroxide in 0.5, 1.0 and 1.5 molar, at 900°C of calcination, was satisfactory to obtain hydroxyapatite (HA).

Keywords: Hydroxyapatite. Synthesis. Molarity. characterization. Crystallites.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estrutura óssea.	22
Figura 2. Rede Cristalina da hidroxiapatita.	26
Figura 3. Micrografia do pó de hidroxiapatita por microscopia eletrônica de varredura.	28
Figura 4. MEV do pó de hidroxiapatita com diferentes velocidades de adição de ácido.	32
Figura 5. Método de filtragem a vácuo de todas as soluções.	34
Figura 6. Calcinação do pó.	34
Figura 7. A) Cadinho de porcelana B) peneira com abertura de 200 Tyler.	35
Figura 8. Microscópio eletrônico de varredura (MEV).	36
Figura 9. Amostras metalizadas com ouro.	37
Figura 10. Análise mineralógica do pó de 0,5 molar após calcinação a 900°C.	38
Figura 11. Análise mineralógica do pó de 1,0 molar após calcinação a 900°C.	39
Figura 12. Análise mineralógica do pó de 1,5 molar após calcinação a 900°C.	39
Figura 13. Espectroscopia de infravermelho do pó de hidroxiapatita nas molaridades de 0,5; 1,0 e 1,5.	41
Figura 14. Morfologia da HA 0,5 molar calcinada com aumento de 1000x.	43
Figura 15. Morfologia da HA 1,0 molar calcinada com aumento de 1000x.	43
Figura 16. Morfologia da HA 1,5 molar calcinada com aumento de 1000x.	44
Figura 17. Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS) da amostra de 1,0 molar.	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais fosfatos de cálcio.	19
Tabela 2. Ingestão de cálcio diário de acordo com a ANVISA.....	20
Tabela 3. Formas das hidroxiapatitas usadas em medicina e odontologia.	24
Tabela 4. Reagentes utilizados nas misturas para obtenção do pó de HA.....	33

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Justificativa	14
1.2 Objetivos.....	15
1.2.1 Objetivo geral	15
1.2.2 Objetivos específicos.....	16
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1 Biomateriais	16
2.1.1 Biocerâmicas	17
2.2 Íons cálcio	19
2.3 Tecido ósseo.....	21
2.4 Hidroxiapatita.....	24
2.4.1 Técnicas de obtenção da hidroxiapatita.....	27
2.5 Hidroxiapatita como biomaterial.....	30
3 MATERIAIS E MÉTODOS	33
3.1 Materiais.....	33
3.2 Métodos	33
3.2.1 Síntese da hidroxiapatita.....	33
3.2.2 Caracterização do pó obtido	35
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	38
4.1 Difractometria de raios X (DRX).....	38
4.2 Espectroscopia de Infravermelho com Transformadas de Fourier (FTIR).....	40
4.3. Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e Espectroscopia de energia dispersiva (EDS).....	42
4.3.1. MEV	42
4.3.2. EDS.....	45
5 CONCLUSÕES.....	47

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

1 INTRODUÇÃO

As cerâmicas de fosfato de cálcio têm merecido lugar de destaque entre as denominadas biocerâmicas por não apresentarem toxicidade local ou sistêmica (biocompatibilidade), ausência de resposta a corpo estranho ou inflamações e aparente habilidade em interagir com o tecido hospedeiro. Tais vantagens podem ser explicadas pela natureza química destes materiais que por serem formados basicamente por íons cálcio e fosfato, participam ativamente do equilíbrio iônico entre o fluido biológico e a cerâmica (GOMES, 2012).

Nos últimos anos, Amorim (2020) descreveu que entre as biocerâmicas, especialmente os compostos a base de fosfato de cálcio denominados por apatita, a hidroxiapatita (hap), conhecida como a principal constituinte mineral dos ossos e dentes, que possui fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ apresenta importância fundamental na constituição estrutural do corpo humano. Ao longo dos anos, contudo, a partir de estudos visando à obtenção da mesma, averiguou-se que determinadas hap obtidas artificialmente apresentavam características de biocompatibilidade e osteointegração com o tecido ósseo do corpo humano.

Estas propriedades peculiares atraíram a atenção dos cientistas, principalmente na área ortopédica e odontológica onde esse tipo de material mostra ser eficiente e menos nocivo à saúde humana.

Sabe-se baseado em pesquisas, que os biomateriais nanoestruturados de fosfatos de cálcio, são promissores em aplicações biomédicas na reparação de defeitos e na reconstituição de tecidos ósseos, em razão destes biomateriais apresentarem características cristalográficas e químicas compatíveis aos tecidos ósseos. Estes nanomateriais também tem se destacado por apresentarem elevada área superficial de grãos e de microporos, o que tem contribuído significativamente com os processos de neoformação óssea precoce em estudos *in vivo* (MEDEIROS, 2017).

Os métodos de síntese da hidroxiapatita são, geralmente, analisados segundo Aguilar (2014) de acordo com a temperatura na qual são realizados. As sínteses feitas a altas temperaturas utilizam, de uma forma geral, reações no estado sólido e produzem hidroxiapatitas com alto grau de pureza e cristalinidade e áreas específicas baixas.

Relacionado a isto, diversos métodos de síntese de hidroxiapatita vêm sendo estudados, tais como: técnica hidrotérmica, reações ácido-base, eletro-cristalização, irradiação por micro-ondas, sol-gel, entre outras.

Todos os métodos para obtenção de hidroxiapatita se diferenciam entre si de alguma forma como: diferentes reagentes, temperaturas elevadas, produção de suspensões que obtenham íons cálcio e fosfato, para assim alcançar a HA de melhor qualidade para determinado uso. Porém dependendo do processo de fabricação, suas propriedades podem apresentar características diferentes, principalmente no que se refere à cristalinidade (RODRIGUES, 2018).

Os processos por via úmida envolvem basicamente a preparação de uma solução homogênea de sais, contendo um dos íons de interesse misturado com um agente precipitante, dando origem a um produto que será separado da solução por filtração. Este precipitado pode ser o pó cerâmico desejado ou um intermediário que, após receber tratamento térmico, será convertido ao produto esperado.

O pH acima de 9 e a temperatura da solução devem ser cuidadosamente controladas, para evitar a formação de um produto deficiente em íons de Ca. Comumente utilizam-se nesses tipos de reações: cloretos, nitratos ou carbonatos, como sais de cálcio e sais de fosfatos ou ácido fosfórico (COSTA et al., 2009).

Nesse contexto, esse trabalho tem por objetivo produzir e caracterizar microestruturalmente a hidroxiapatita obtida pelo método de via úmida com reações ácido-base em diferentes molaridades de diluição do ácido fosfórico e do hidróxido de amônio em 0,5; 1,0 e 1,5 molares, utilizando o hidróxido de cálcio sintético como precursor de cálcio, buscando assim uma hidroxiapatita similar ao do tecido ósseo, com um baixo custo de reagentes e que apresente como resíduo apenas água.

1.1 Justificativa

A expectativa de vida da humanidade está aumentando no decorrer do tempo, com isso a população de idosos está cada vez maior e, conseqüentemente, está também maior o número de doenças relacionadas à velhice. Uma dessas doenças é a osteoporose. Os problemas de estrutura óssea, embora mais frequentes em pessoas idosas, atingem também indivíduos jovens, principalmente em decorrência de acidentes, automobilísticos e de trabalho (MENDES FILHO, 2006).

Geralmente, quando o osso é perdido em consequência de um ferimento ou à doença, os defeitos são preenchidos com o osso natural. Entretanto, a utilização deste não elimina a

possibilidade de uma infecção além de apresentar problemas de fornecimento, ou seja, disponibilidade. Consequentemente, os estudos recentes estão sendo direcionados para o desenvolvimento de um material artificial que tenha propriedades biológicas semelhantes ao do tecido ósseo (VOLKMER, 2007).

A magnitude desses problemas de saúde junto à população tem levado pesquisadores, principalmente dos países mais ricos e desenvolvidos, a pesquisas de materiais que possam substituir de forma adequada os ossos danificados. Os materiais utilizados para fins de implantes enquadram-se na classe denominada de biomateriais, os quais possuem propriedades físicas e biológicas compatíveis com os tecidos vivos dos hospedeiros, e são classificados como materiais bioinertes, bioativos e bioreabsorvíveis (MENDES FILHO, 2006).

Entre as biocerâmicas, especialmente os compostos a base de fosfato de cálcio, a hidroxiapatita sintética, tem sido amplamente empregada nas áreas médicas e odontológicas por apresentarem excelente biocompatibilidade proporcionada pela sua similaridade química, biológica e cristalográfica com a fase mineral do osso humano. Uma propriedade notável da HA sintética é sua bioatividade, em particular a habilidade para formar ligação química com os tecidos duros vizinhos após a implantação (VALLET-VEGÍ, 2010).

Sendo assim, a inovação na área dos biomateriais visa estabelecer diversas linhas para as necessidades da área médica, além de condicionar melhores produtos que abasteçam a sociedade. Investigar novas formulações juntamente com técnicas que já desenvolvem bons resultados é amplamente necessário, para que sejam desenvolvidos avanços na área. Assim, esse trabalho justifica-se, pois, a produção e caracterização da hidroxiapatita pode corroborar para a obtenção de dados que contribuam para melhorar as rotas de síntese dessa biocerâmica.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

O objetivo desse trabalho é produzir e caracterizar microestruturalmente hidroxiapatita pelo método via úmida por meio de reações de ácido-base em diferentes molaridades de diluição do ácido fosfórico e do hidróxido de amônio, utilizando como precursor de cálcio o hidróxido de cálcio sintético, em busca de uma hidroxiapatita similar ao tecido ósseo e de baixo custo.

1.2.2 Objetivos específicos

- Produzir Hidroxiapatita utilizando-se em três diferentes molaridades de diluição dos reagentes, ácido fosfórico e hidróxido de amônio, nas molaridades de 0,5, 1,0 e 1,5 molar.
- Estudar a microestrutura do pó produzido utilizando-se as técnicas de difração de raios-x (DRX), espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV), energia dispersiva de raios-x (EDS).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Biomateriais

Os biomateriais são novos materiais projetados para substituir partes do corpo e permitir a recuperação de funções biológicas afetadas por doenças ou acidentes. Para que esses materiais exerçam esse tipo de função, os mesmos têm de apresentar boa Biocompatibilidade e biofuncionalidade. A biocompatibilidade é a aceitação do biomaterial pelo corpo, já a biofuncionalidade representa a habilidade do material desempenhar a função desejada (ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006).

Os primeiros estudos sobre a utilização de materiais cerâmicos como biomateriais começaram com Albee, em 1920, utilizando uma cerâmica de fosfato tricálcico para regenerar um defeito ósseo e para a formação de osso novo. Entretanto, somente 50 anos depois começaram a aparecer diferentes tipos de cerâmicas de fosfato de cálcio como materiais implantáveis para aplicação em medicina e odontologia (ALBEE, 1920).

Como já foi descrito por Williams (2009), a biocompatibilidade é a característica imprescindível, para atender requisitos de funcionalidade, para com isso não vir a apresentar o mínimo de reações alérgicas ou inflamatórias. Embora este conceito seja algo não muito preciso, é consenso que a funcionalidade esteja associada à aplicação a que se destina, de tal modo que um material biocompatível para uma dada função pode ser inadequado se usado em outras aplicações.

Com isso, Albee (1920) relata que é conveniente agrupar os materiais de acordo com seu campo de atuação, ao invés de usar a classificação tradicional em termos de propriedades gerais que apresentam. Classicamente essas aplicações são divididas em três grupos: os destinados a tecidos moles, para tecidos duros e materiais para sistemas cardiovasculares.

Todavia, o problema de reação de corpo estranho limita a junção entre o material e o tecido. A otimização das interações que ocorrem na superfície do material implantado representa o ponto mais significativo para os novos avanços futuros, e uma excelente base para estes avanços pode ser encontrada no conhecimento do funcionamento dos complexos materiais biológicos e no desenvolvimento de novos materiais projetados em nível molecular para aplicações médicas específicas.

Quando se fala de biocompatibilidade, Williams (2009), descreve as principais propriedades físicas, geralmente consideradas na escolha da eficiência da biocompatibilidade de um biomaterial, onde incluem dureza, resistência a tração, módulo de elasticidade e alongação, resistência a fadiga; que é basicamente determinada pela resposta do material a carregamentos cíclicos, propriedades de impacto, resistência a abrasão e desgaste, estabilidade dimensional durável: que se baseia na avaliação pelas propriedades viscoelásticas do matéria, inchamento em meio aquático e permeabilidade a gases, água e pequenas moléculas e além disso, é analisado as possíveis interações entre hospedeiro e material estudando íons presentes nos fluídos corpóreos.

A caracterização do material não habilita o seu uso como biocomponente, mas pode ser utilizado como uma pré-seleção de condições a serem testadas nas etapas seguintes. Os materiais que são pré-aprovados terão que passar por testes laboratoriais (testes *in vitro*) e posteriormente por testes *in vivo* (testes cíclicos e realizados em animais). À medida que se percorre este caminho, os testes tornam-se mais caros e complexos, devendo ser restringidos ao menor número de condições possíveis (MORAIS; GUIMARÃES; ELIAS, 2007).

A maioria das próteses e implantes reconstituem apenas partes das funções do original biológico. É o caso dos membros amputados ou do rim artificial. Porém há outros, como um cristalino de olho feito de resina acrílica ou a articulação de titânio, que substitui a estrutura óssea comprometida pela artrite, reconstituindo totalmente as funções originais (MENDES FILHO, 2006).

2.1.1 Biocerâmicas

As biocerâmicas têm lugar de destaque entre os materiais com aplicações biomédicas, em especial para aplicações em implantes ósseos, pelo fato de existirem diversas cerâmicas compatíveis com este tipo de aplicações. As cerâmicas mais utilizadas em materiais de implantes são a alumina, carbono, zircônia, titânia, sílica e os fosfatos de cálcio, principalmente

a hidroxiapatita. No que se refere à utilização em implantes usam-se na substituição óssea, como enxerto ou recobrimento de próteses metálicas (ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006).

De acordo com Vallet-Vegí (2010), as cerâmicas a base de fosfatos de cálcio são as mais estudadas, por apresentarem uma alta biocompatibilidade, ausência de toxicidade local ou sistêmica e uma capacidade de ligar-se ao tecido hospedeiro (cerâmica bioativa) ou ser absorvida pelo tecido vivo (cerâmica bioabsorvível).

A destacada biocompatibilidade destas cerâmicas devem-se ao fato delas possuírem os mesmos constituintes básicos presentes na fase mineral dos ossos, que são formados majoritariamente de fósforo e cálcio (ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006). Em geral, os fosfatos de cálcio ocorrem em calcificações normais e patológicas, o que têm despertado um interesse significativo no uso destes compostos como materiais de partida para obtenção de biomateriais.

Os diversos fosfatos de cálcio são classificados pela sua razão molar Ca/P. Desta forma, Vallet-Vegí (2010) explica que, os fosfatos de cálcio que possuem uma relação molar Ca/P variando de 0,5 a 2,0 molares, podem ser sintetizados pela precipitação a partir de soluções contendo íons cálcio e fosfato, sob condições alcalinas ou ácidas.

A Tabela 1 apresenta os principais fosfatos de cálcio de relevância biológica. Com exceção do pirofosfato de cálcio ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$), a maioria dos fosfatos de cálcio está presente *in vivo* na forma de ortofosfatos de cálcio. Os ortofosfatos de cálcio são sais de ácido fosfórico tribásico H_3PO_4 , e assim podem formar compostos que contém os íons H_2PO_4 , HPO_4^{2-} ou PO_4^{3-} (COSTA et al., 2009).

Tabela 1. Principais fosfatos de cálcio.

Nome	Fórmula Química	Resposta	Denominação
Fosfato de octacálcio (OCP)	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Reabsorvível	Denominado também como fosfato de cálcio penta hidratado
Mono-hidrogeno fosfato de cálcio dihidratado (DCPD)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Fraca atividade	Fase mineral denominada brushita
Mono-hidrogeno fosfato de cálcio anidro (DCPA)	CaHPO_4	Fraca atividade	Fase mineral denominada monetita
Fosfato tetra-cálcio (TeCP)	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2^0$	Sem relevância	Denominado também como tetrafosfato de cálcio
Fosfato tricálcio (TCP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Reabsorvível	Apresenta três fases polimórfica
Hidroxiapatita (HAp)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Ativo	Pode ser estequiométrica ou não
Apatita carbonata-da (ACP)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$	Reabsorvível	Pode ocorrer substituição dos íons PO_4^{3-} por CO_3^{2-}
Pirofosfato de cálcio (CPP)	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	Forte atividade	Apresenta três fases polimórfica

Fonte: Adaptado de (COSTA et al, 2009 e GUASTALDI; APARECIDA, 2010).

Os fosfatos que contém os íons HPO_4^{2-} e PO_4^{3-} , geralmente, constituem os fosfatos de cálcio biologicamente importantes (ocorrem na fase mineral de ossos e dentes e também em várias calcificações patológicas), enquanto aqueles apenas com íons H_2PO_4^- normalmente não são encontrados em condições fisiológicas, mas são comercialmente importantes como componentes em fertilizantes. O pirofosfato de cálcio é considerado um fosfato condensado ou polimérico, obtido por condensação e polimerização dos grupos PO_4^{3-} (SILVA, 2006).

2.2 Íons cálcio

O cálcio é o constituinte mineral mais abundante do corpo humano, podendo ser encontrado em sua totalidade (cerca de 99%), na estrutura óssea tornando-se um nutriente

essencial. O mesmo atua nos processos de contração muscular, coagulação sanguínea, transmissão de impulsos nervosos ou sinápticos, funções cardíacas, suporte estrutural do esqueleto e mediador da ação de vários hormônios (JUNIOR, 2013).

A absorção deste nutriente se dá basicamente no trato intestinal tanto por transporte ativo como por difusão passiva. Porém apenas 30% do cálcio ingerido é absorvido, podendo sofrer alterações em função de fatores dietéticos e decorrente da saúde intestinal. Nos períodos da infância, gravidez, lactação ou quando há uma deficiência de cálcio no corpo, essa absorção tem uma elevação de pico visando conseguir suprir as necessidades do indivíduo. (JUNIOR, 2013).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2005), a ingestão diária recomendada (IDR) de cálcio varia conforme os dados contidos na Tabela 2.

Tabela 2. Ingestão de cálcio diário de acordo com a ANVISA.

Cálcio	Adultos	1000 mg	
	Gestantes	1200 mg	
	Lactantes	1000 mg	
	Crianças	0-6 meses	300mg
		7-11meses	400mg
		1-3 anos	500mg
		4-6 anos	600 mg
		7-10 anos	700 mg

Fonte: Adaptado de (ANVISA, RDC N° 269/2005)

Os íons cálcio são muito importantes para o bom funcionamento do organismo. Seu excesso ou carência pode causar problemas à nossa saúde. O Ca^{+2} (cátion cálcio) participa da formação de ossos e dentes, entre outros processos de grande importância para o bom funcionamento do corpo humano. A deficiência de cálcio (hipocalcemia) pode provocar osteoporose, raquitismo, paralisia muscular total ou parcial e hipertensão arterial (JUNIOR, 2013).

Segundo Pereira et al. (2009), os íons cálcio (Ca^{2+}) ficam armazenados em organelas chamadas retículo sarcoplasmático dentro das células musculares. Quando ocorre um estímulo elétrico, a mesma se propaga pelas células musculares ligando-se a uma proteína específica do músculo, a troponina-C. Esta proteína permite que a actina e a miosina (proteínas musculares contráteis) interajam e realizem a contração muscular.

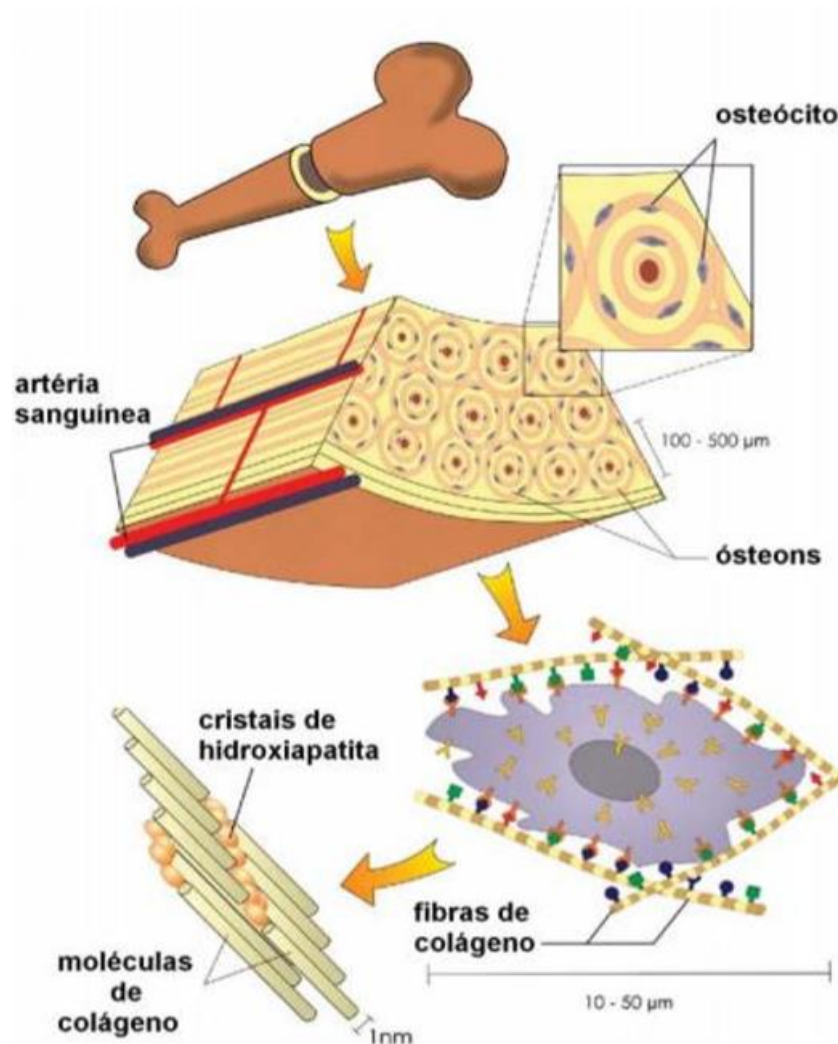
Para uma boa absorção de cálcio é necessário a presença de vitamina D, para que assim os transportes para as reservas nos tecidos ósseos ocorram. O cálcio reage de forma diferenciada com diversos minerais presentes no corpo podendo até diminuir a sua absorção como é o caso da ligação com o sódio e o ferro (PEREIRA et al., 2009).

Algumas ligações de Ca^{2+} são necessárias para o bom funcionamento de ossos e músculos quando o mesmo se liga ao flúor e fósforo. O fluoreto de cálcio é o exemplo da junção entre o flúor e o cálcio, onde este é responsável pela manutenção da saúde dos ossos, tecido conjuntivo e também ajuda a fortalecer o esmalte dos dentes. A ligação de cálcio e fósforo formam um arranjo denominado hidroxiapatita, que é o maior constituinte mineral do osso, responsável pelo suporte estrutural do esqueleto (PEREIRA et al., 2009).

2.3 Tecido ósseo

O osso é constituído basicamente por 70% de minerais, 20% de matriz orgânica e cerca de 10% de água, o que o diferencia de outros tecidos conjuntivos menos rígidos (JUDAS et al. 2012). São nos tecidos ósseos onde se encontram as maiores reservas de íons cálcio. Devido a necessidade constante de manter essas reservas no organismo, há um transporte de Ca^{2+} do tecido para o plasma sanguíneo e vice-versa, de forma a manter as necessidades do corpo em equilíbrio (HENN, 2010). A Figura 1 detalha a estrutura do osso em uma escala ampliada, mostrando suas principais subdivisões, onde a hidroxiapatita se liga a moléculas de colágeno e os osteócitos que são as células mais presentes e se encontram depositadas nas lacunas ósseas, são essenciais para a manutenção da matriz óssea.

Figura 1. Estrutura óssea.



Fonte: Adaptado de CUNHA (2010).

A deposição do cálcio na estrutura óssea é facilmente entendida em Henn (2010), onde o mesmo explica que no momento em que há ingestão de cálcio pela alimentação, a corrente sanguínea se encarrega de depositá-lo nas lamelas jovens do tecido, visto que as mesmas são pouco calcificadas. Ao contrário do que ocorre com as lamelas antigas que, exercerão o papel fundamental de proteção e sustentação.

As lamelas jovens têm a capacidade de receber e doar Ca^{2+} , relacionado a necessidade do organismo. No instante que as taxas de íons aumentarem no sangue haverá o depósito nas lamelas jovens, e à medida que a concentração desses íons diminuirão haverá uma reposição do cálcio no plasma sanguíneo, onde, os íons cálcio dos cristais de hidroxiapatita, presentes na estrutura óssea, passarão para o líquido intersticial. Este processo de transferência cálcica no

corpo se dá a partir de hormônios secretados pelas glândulas paratireoides e tireoide, denominados paratormônio e calcitonina, respectivamente (HENN, 2010).

De acordo com Judas (2012) há quatro tipos de células associadas ao tecido ósseo, que são: célula osteoprogenitora ou célula de revestimento ósseo, osteoblasto, osteócito e osteoclasto.

Células Osteoprogenitoras: São células pequenas e fusiformes no qual, não fazem parte do processo de reabsorção e estão localizadas na camada profunda do periósteo. Essas células são estimuladas a se proliferar quando entram em contato com regiões vascularizadas, dando origem aos osteoblastos. As mesmas possuem capacidade de autorrenovação, assegurando um estoque de células osteogênicas para o crescimento e reparo dos ossos.

Osteoblastos: são as células jovens, cuboides, intensamente ativas, que sintetizam a parte orgânica da matriz óssea como: colágeno tipo I, células proteoglicanas e glicoproteínas adesivas. Localizam-se sempre nas superfícies ósseas, lado a lado, lembrando um epitélio de revestimento, possuem prolongamentos que se prendem aos osteoblastos vizinhos formando canalículos que irradiam a partir de lacunas. São capazes de concentrar fosfato de cálcio, participando da mineralização da matriz óssea.

Osteócitos: são células maduras, achatadas e menos ativas. Estão localizadas nas lacunas da matriz óssea. Recebem nutrição dos vasos sanguíneos através dos canalículos. Cada lacuna contém apenas um osteócito que estabelecem contato entre si através de junções comunicantes por onde passam pequenas moléculas e íons. Essas células são essenciais para a manutenção da matriz óssea e quando ocorre a sua morte, estes são reabsorvidos pela matriz.

Osteoclastos: são células móveis e grandes que não se dividem, extensamente ramificadas, com partes dilatadas que contêm muitos núcleos. Derivam dos monócitos circulantes do sangue que atravessam a parede dos capilares dos ossos. Fazem parte dos processos de reabsorção e remodelação do tecido ósseo. Os osteoclastos secretam ácido (H^+), collagenase e outras enzimas que atacam a matriz e liberam Ca^{2+} .

A matriz óssea é constituída principalmente por componentes minerais de fosfato de cálcio, que são apresentados sob a forma de cristais de hidroxiapatita, depositando-se no controle celular da matriz orgânica, com uma estrutura cristalina hexagonal (JUDAS et al, 2012).

Quando menciona-se o tecido ósseo, o principal aspecto considerado será o tamanho dos poros, pois os mesmos serão de suma importância para o crescimento ósseo no interior de biomateriais para enxertos, pois, de acordo com Dalapicula e Conz (2008), ocorre um aumento da área de superfície, resultando no crescimento da atividade osteoblástica, resultando em uma nova deposição óssea.

Para ocorrer crescimento ósseo os poros devem apresentar um diâmetro entre 50 μm e 100 μm ou entre 250 μm e 300 μm para assim permitirem a colonização celular do tecido ósseo com as mesmas características do tecido implantado. A formação óssea não ocorre em poros que apresentem tamanho menor que 50 μm . Portanto, quanto maior a porosidade, mais rápida será a dissolução do material de enxerto (DALAPICULA e CONZ, 2008).

2.4 Hidroxiapatita

A hidroxiapatita, por ser o principal constituinte da fase inorgânica do osso, tem sido muito estudada. Suas características químicas e estruturais possibilitam seu uso na área médica como material biocompatível em implantes e próteses (ALBEE, 1920). Na ortopedia segundo Aguilar (2014), existe um particular interesse em usá-la como revestimento de próteses metálicas para promover a ligação interfacial estável entre o material implantado e o tecido vivo, podendo ser observado alguns dos seus usos na Tabela 3.

Tabela 3. Formas das hidroxiapatitas usadas em medicina e odontologia.

Usos	Formas
Matriz ou suporte para crescimento ósseo	Grãos, porosa
Osso artificial	Grãos, densa, porosa
Cimento ósseo	Pó com PMMA
Articulações artificiais	Metal recoberto com Hap
Próteses vasculares	Densa
Próteses traqueais	Porosa ou densa
Terminais pericutâneos	Densa
Sistema de liberação densa	Densa ou pó

Fonte: Adaptado de E`gres (2005).

Este constituinte mineral natural pode ser encontrado no osso, representando de 30 a 70% da massa dos ossos e dentes, sendo responsável pelas propriedades de rigidez e resistência à compressão (GOMES et al, 2012). A hidroxiapatita sintética possui propriedades de

biocompatibilidade e osteointegração, o que a torna substituta do osso humano em implantes e próteses, daí o grande interesse em sua produção. Estas propriedades somadas à sua alta capacidade de adsorver e/ou absorver moléculas, devido a facilidade desse material em realizar substituições catiônicas e aniônicas isomorfas, fazem da hidroxiapatita um excelente suporte para ação prolongada de drogas anticancerígenas no tratamento de tumores ósseos, e também a torna eficiente no tratamento de remoção de metais pesados em águas e solos poluídos (AGUILAR, 2014).

De acordo com Judas (2012), a ocorrência deste mineral na natureza é rara, porém sua estrutura é similar a fluorapatita (com o grupo OH^- ocupando os sítios do F^-). Esses minerais ocorrem como constituintes de várias rochas ígneas e metamórficas, especialmente em calcários cristalinos. Originalmente todas as apatitas terrestres estavam presentes em rochas ígneas. Através do tempo geológico, a extensa e contínua lixiviação dessas rochas primárias pelas águas tem sido uma fonte para a formação de fosfato de cálcio biológico, na forma de apatita. Os esqueletos de algumas espécies marinhas também são fonte deste mineral. Alguns contêm carbonato de cálcio, porém a maioria contém fosfato de cálcio (VOLKMER, 2006).

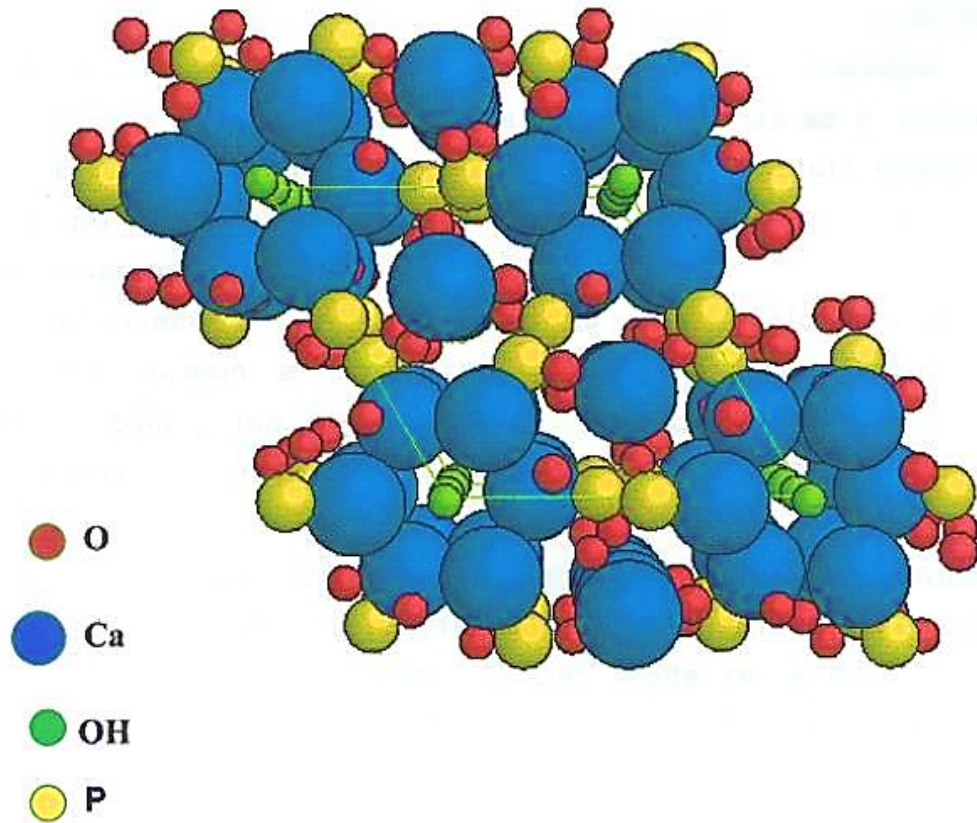
Quando se fala de solubilidade, Volkmer (2006) relata que este mineral é variável de acordo com a forma, porosidade e cristalinidade, tendo um alto grau de solubilidade em soluções ácidas e obtendo um caráter insolúvel em soluções alcalinas. Por essa razão, o pH é um dos parâmetros frequentemente controlados durante o processo de síntese e envelhecimento do produto.

A hidroxiapatita pode apresentar-se conforme descrito por Bonan et al., (2014), tanto na forma estequiométrica como não estequiométrica, onde o primeiro caso a fórmula é $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, com razão Ca/P igual a 1,67 e é o fosfato de cálcio mais estável e o menos solúvel de todos, no segundo caso é representada genericamente por $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x} \cdot n\text{H}_2\text{O}$, sendo $0 < x < 1$.

Os parâmetros de rede dos cristais de hidroxiapatita são: $a = b = 9,4302 \text{ \AA}$, $c = 6,8911 \text{ \AA}$ e $\gamma = 120^\circ$, apresentando estrutura hexagonal, com grupo espacial $\text{P6}_3/\text{m}$. da hidroxiapatita contém 10 íons cálcio localizados em sítios não equivalentes, quatro no sítio I, tetraédricos (CaI) e seis no sítio II, octaédricos (CaII), com os íons OH^- ocupando os denominados sítios canais. Os íons cálcio no sítio I estão alinhados em colunas, enquanto os íons cálcio do sítio II estão em triângulos equiláteros perpendiculares à direção c da estrutura. Os cátions do sítio I estão coordenados a 6 átomos de oxigênio pertencentes a diferentes tetraedros de PO_4 e também

a 3 outros átomos de oxigênio distantes, com uma densidade referente à $3,16 \text{ Kg/m}^3$. A Figura 2 mostra o arranjo de uma célula unitária da HAp (COSTA et al., 2009).

Figura 2. Rede Cristalina da hidroxiapatita.



Fonte: (GUASTALDI e APARECIDA, 2010)

Os átomos de cálcio e fósforo formam um arranjo hexagonal no plano perpendicular ao eixo cristalino de mais alta simetria (eixo c). Colunas constituídas pelo empilhamento de triângulos equiláteros de íons oxigênio (O^{2-}) e de íons cálcio (Ca^{2+}) estão ligados entre si por íons fosfato (GUASTALDI e APARECIDA, 2010).

O flúor pode ser incorporado a HAp substituindo os grupos OH^- , tornando a estrutura mais hexagonal, mais estável e menos solúvel que a hidroxiapatita estequiométrica. A ação do flúor na proteção de cáries dentárias e no tratamento de osteoporose tem sido muito pesquisada (AGUILAR, 2014).

Quando se discute substituições catiônicas e aniônicas isomorficas, Costa et al. (2009) e Souza et al. (2019), afirmam que a estrutura da HAp tem grande facilidade de troca, onde o

componente cálcio poderá ser substituído por metais como o Pb^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , entre outros; e no caso dos grupos fosfatos a substituição ocorrerá por carbonatos e vanadatos e as hidroxilas por carbonatos, flúor e cloro. Substituições podem alterar a cristalinidade, as dimensões cristalinas, os parâmetros de rede, a textura superficial, a solubilidade da estrutura e a estabilidade da hidroxiapatita.

2.4.1 Técnicas de obtenção da hidroxiapatita

Um grande número de técnicas está sendo desenvolvido para a síntese do pó de hidroxiapatita devido as crescentes aplicações. Um dos métodos mais utilizados é a técnica de precipitação, que envolve reações via úmida entre precursores de cálcio e fósforo com controle de temperatura e pH da solução. O pó precipitado é calcinado em 400- 600°C ou até mesmo a temperaturas mais elevadas, a fim de obter uma estrutura de apatita estequiométrica (MEDEIROS, 2017).

A síntese dos fosfatos de cálcio envolve segundo Medeiros (2017), vários métodos como precipitações em soluções aquosas (via úmida), reações no estado sólido (via seca), métodos hidrotérmicos e processo sol-gel.

Alguns pesquisadores assim como Silva et al. (2010), chamam atenção para o processo por via-seca, apontando como grande vantagem à alta produtividade e o baixo custo. Já autores como Florentino (2005), afirmam que a técnica sol-gel é mais flexível e promissora e com granulometria mais fina e pura. Ao longo de todos os experimentos de síntese vários parâmetros serão analisados, como é o caso da temperatura, pressão do sistema e o pH do meio.

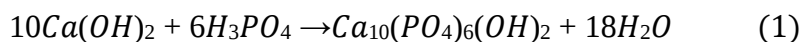
Após a finalização de cada processo de síntese, técnicas de caracterização são utilizadas para comprovar a eficácia da metodologia escolhida. Nesse contexto de análise, observa-se difração de raios- X (DRX), infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de energia dispersa de raios-x (EDS), entre outros, são algumas das técnicas utilizadas.

Cada metodologia para a síntese da hidroxiapatita resultará em diferentes propriedades para o material, sendo:

2.4.1.1 Via úmida

- METODOLOGIA I: REAÇÃO ÁCIDO- BASE

Essa metodologia consiste basicamente numa reação entre ácido fosfórico e hidróxido de cálcio de forma a produzir a hidroxiapatita, como exemplificado na equação 1:

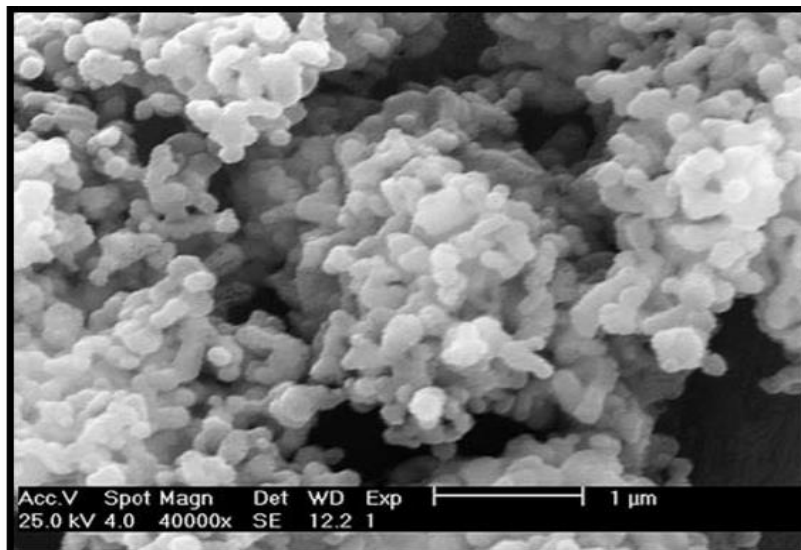


Muitos cientistas estudaram a obtenção da HAp por esse método, como é o caso proposto por Rigo et al. (2007), que explicou essa técnica onde a HAp foi obtida a partir de uma reação entre uma suspensão de hidróxido de cálcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) à 0,5 molar juntamente com a adição de 2 gotas/s de uma solução de ácido fosfórico (H_3PO_4) à 0,3 molar. A temperatura e o pH do experimento foram mantidas constantes, 40°C e 7,5, respectivamente. Onde o pH foi mantido pela adição de hidróxido de amônio (NH_4OH).

O produto obtido por Rigo et al. (2007), foi lavado com água destilada, e a ele foi adicionado 1mol/l de ácido fosfórico, tal solução passou por envelhecimento de uma noite. Em seguida, o pó sintetizado foi calcinado com uma temperatura variando de 850°C a 1200°C, finalizando com processos de caracterização do pó.

A partir das análises de caracterização de Rigo et al. (2007) foi possível perceber as particularidades da rota de síntese por via úmida com reações ácido-base, onde foi possível observar por micrografia que as partículas apresentaram uma morfologia achatada e alongada, tendendo a formar aglomerados, como pode ser visto na microscopia eletrônica de varredura apresentada no trabalho na Figura 3.

Figura 3. Micrografia do pó de hidroxiapatita por microscopia eletrônica de varredura.



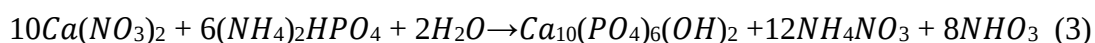
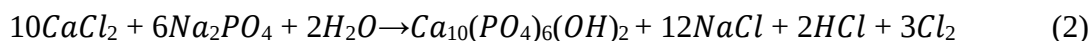
Fonte: (RIGO et al., 2007)

Por sua vez, o autor conclui o seu estudo demonstrando ser possível compreender que quanto maior a temperatura de calcinação maior será a cristalinidade da amostra. Salientando-se que o produto obtido a partir desse método apresenta uma baixa cristalinidade similar à do

tecido ósseo, com partículas de aproximadamente 1 μm . O controle desta reação é complexo, porém vantajoso para produção industrial por apresentar como subproduto a água.

- REAÇÃO ENTRE SAIS DE FOSFATO

Esta metodologia de síntese por via úmida é exposta por Costa et al. (2009), que se refere a reações entre sais de fosfato e cálcio mais água, que serão capazes de obter cristais de hidroxiapatita com baixa cristalinidade (partículas menores que 10 μm) similares aos tecidos naturais. As equações 2 e 3 mostram as reações químicas envolvidas neste processo.



2.4.1.2 Via seca

Esta síntese que tem como objetivo principal, a hidrólise de uma solução de fosfato de cálcio ácido, seja ela de: monetita, fosfato octacálcio, fosfato de cálcio anidro ou dihidratado em meio a carbonato, amônia, hidróxido de sódio, entre outros. Essas reações se dão no estado sólido e se processam a elevadas temperaturas, em torno de 1200°C. O produto possui excelente cristalinidade e formação de pó muito fino (REBELO, 2006).

2.4.1.3 Método hidrotermal

O método hidrotermal é relatado por Oliveira (2008) como sendo, semelhante ao método de via úmida, porém o que diferencia é que a mistura reacional se encontra em condições elevadas de temperatura e pressão. Neste processo é utilizado um recipiente fechado, geralmente uma autoclave, para que as condições do sistema possam ser mantidas. Os reagentes são: nitrato de cálcio ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$), hidróxido de cálcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), ácido fosfórico (H_3PO_4) e fosfato dicálcico ($\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), o produto apresenta alto grau cristalinidade e um pó com partículas nanométricas em forma de agulha.

2.4.1.4 Método sol-gel

Santos et al. (2005) aborda esse método como muito flexível e promissor, onde o pó obtido apresenta elevada pureza e homogeneidade, utilizando baixas temperaturas de processo, com a produção de partículas nanométricas, que favorecem a integração óssea, por conduzirem a uma melhor resposta celular. Alguns autores, contudo, relatam que a obtenção da

hidroxiapatita a partir do método sol-gel será dada com a formação de uma segunda fase contendo óxido de cálcio.

Para realização da síntese, utiliza-se como precursores para a obtenção do sol de HAp, nitrato de cálcio ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) e ácido fosfórico (H_3PO_4) em metanol, obedecendo a razão $\text{Ca/P}=1.67$. Onde a solução passa pelos processos de agitação e envelhecimento antes de secar. Os solventes são eliminados basicamente a 80°C e um líquido branco e viscoso é obtido, que passará por aquecimento na faixa de 100°C , para gerar o gel que será moído. Por conseguinte, o pó passa por um processo de calcinação na faixa de 300°C a 700°C (SANTOS et al, 2005).

2.5 Hidroxiapatita como biomaterial

A elevada aceitação das biocerâmicas à base de sais de fosfato de cálcio vem do seu elevado grau de biocompatibilidade, que está relacionada com a sua similaridade química a dos materiais normalmente encontrados no tecido ósseo. Entre as cerâmicas com melhor desempenho, estão os biovidros, a alumina, o beta-fosfato tricálcico (β -TCP) e a hidroxiapatita (HAp). Desta forma o grande interesse pela HAp como biomaterial, está relacionado com o fato desta ser a principal fase mineral encontrada no tecido ósseo e ter alta biocompatibilidade (MEDEIROS, 2017).

A hidroxiapatita sintética se destaca diante de outras biocerâmicas principalmente por apresentar similaridade com o principal componente presente na fase mineral do osso. Além disso, a HA apresenta alta bioatividade e biocompatibilidade, tornando-a adequada para aplicações em recobrimento de implantes metálicos (FERNANDEZ et al., 2007). Por ser bioativa, a HA também tem sido utilizada na engenharia de tecidos para a construção de scaffolds, de maneira a atuar no reparo ou substituição de tecidos ósseos perdidos ou danificados, favorecendo o processo natural de regeneração do tecido (ABDAL-HAY et al., 2014).

Como já foi visto existem inúmeras técnicas para a síntese do pó de hidroxiapatita devido as crescentes aplicações. Um dos métodos mais utilizado é a técnica de precipitação, que envolve reações via úmida entre precursores de cálcio e fósforo com controle de temperatura e pH acima de 9 da solução. O pó precipitado é calcinado em $400-600^\circ\text{C}$ ou até mesmo a temperaturas mais elevadas, a fim de obter uma estrutura de apatita estequiométrica (COSTA et al., 2009).

A técnica de precipitação via úmida por reações de ácido-base foi utilizada por Camargo et al. (2014), onde o mesmo estudou a influência da temperatura em diferentes faixas (3°C, 30°C, 70°C) na formação de uma hidroxiapatita pura. O pó passou por caracterização utilizando a técnica de difração de Raios-X e espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).

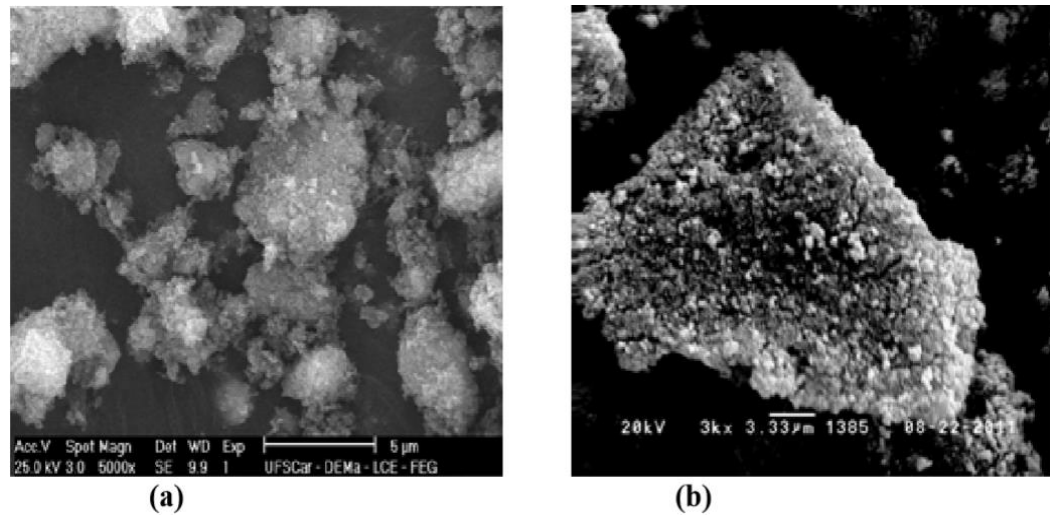
Como resultado dessa caracterização, foi concluído que a diferença de temperatura na síntese influencia na produção de uma hidroxiapatita pura. Neste caso, temperaturas abaixo da temperatura ambiente (25°C) não são adequadas para a síntese de HA pura, pois favorecem a formação de outras fases (β -TCP) (CAMARGO et al., 2014).

Aparecida; Silva e Braga (2012) também sintetizaram o pó obtido pelo método da precipitação, com o objetivo de investigar os efeitos da velocidade de adição de ácido na morfologia, composição e no tamanho de partículas de HA. Os mesmos utilizaram duas velocidades de adição de ácido, rápida (20mL/min) e lenta (5mL/min). A caracterização foi realizada por Microscopia Eletrônica de Varredura – MEV, Espectroscopia de Energia Dispersiva de Raios X – EDX, Difractometria de Raios X – DRX, Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier – FTIR e Distribuição Granulométrica por Difração à Laser.

Referente ao resultado dessa caracterização eles puderam concluir que a velocidade de adição de ácido apresentou influência significativa na composição de nanopartículas de HA, mas não teve relação com o tamanho da partícula.

Decorrente da velocidade rápida originou-se pós compostos pela mistura de fases de HA e β -TCP e resíduos citotóxicos de $(\text{Ca}(\text{OH})_2)$ oposto a velocidade lenta que obteve apenas pós compostos por HA. A velocidade de adição de ácido afetou a composição das nanopartículas de HA devido à sua influência no pH do meio reacional. O tamanho de partículas foi entre 10 e 100 μm , semelhante para ambos os pós biocerâmicos obtidos (APARECIDA; SILVA E BRAGA, 2012) como pode ser visto na figura 4 que mostra imagens da microscopia eletrônica de varredura feitas nesse trabalho.

Figura 4. MEV do pó de hidroxiapatita com diferentes velocidades de adição de ácido.



Fonte: (APARECIDA; SILVA E BRAGA, 2012).

Decorrente de pesquisas relacionadas a esse tema é possível visualizar que a síntese da hidroxiapatita pelo método de precipitação e neutralização por via úmida com reações de ácido-base, encontram bons resultados quando analisados a porosidade adequada, grau de pureza e composição necessárias para o uso das HA sintéticas nas áreas médicas e odontológicas. Principalmente quando é referente ao número adequado de poros para uma melhor colonização celular de enxertos ósseos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

A síntese do pó de hidroxiapatita foi possível, decorrente do uso de três reagentes com diferentes quantidades, como é descrito na tabela 4.

Tabela 4. Reagentes utilizados nas misturas para obtenção do pó de HA.

Reagentes	Fabricante	Nomenclatura	Quantidades
Hidróxido de cálcio sintético	ISO FAR	(Ca(OH) ₂)	50 g
Hidróxido de amônio	NEON	NH ₄ OH	90 ml
Ácido fosfórico	VE TEC	H ₃ PO ₄	160 ml

Fonte: Autor

O Hidróxido de cálcio sintético foi utilizado na sua forma em pó, tendo como objetivo ser o precursor de cálcio da reação. O hidróxido de amônio 28-30% P.A e o ácido fosfórico 85% P.A passaram por processo de diluição em três molaridades 0,5; 1,0 e 1,5 molar, para assim desempenharem respectivamente um controlador de pH e o precursor de fósforo da reação.

3.2 Métodos

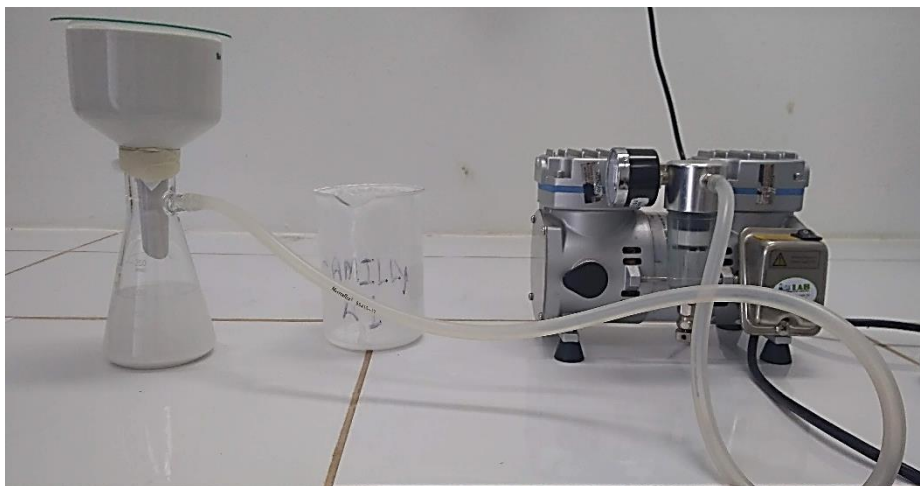
3.2.1 Síntese da hidroxiapatita

Baseado em Bozanini (2020) o método utilizado para a obtenção do pó de HA foi a técnica de precipitação, que envolveu o método via úmida por reação ácido-base entre precursores de cálcio e fósforo com controle de temperatura e pH da solução. Assim, a síntese foi obtida a partir de uma reação entre uma suspensão de 50g de pó de hidróxido de cálcio sintético (Ca (OH)₂) como precursor de cálcio, juntamente com a adição de 160 ml de uma solução de ácido fosfórico (H₃PO₄) como precursor de fósforo, diluído em três concentrações, 0,5; 1,0 e 1,5 molares. A temperatura ambiente foi mantida constante, bem como o pH em 7, essa mistura foi agitada em agitador magnético por 30 minutos antes de ser adicionado o terceiro reagente. Com a adição dos 90 ml de hidróxido de amônio (NH₄OH) que também foi diluído em três concentrações, 0,5; 1,0 e 1,5 molares, a solução continuou sendo agitada por 2 horas.

Terminado o processo de mistura em cada solução, nas diferentes concentrações, foi adicionado 100 ml água destilada para o processo de envelhecimento por 24 horas.

Posteriormente o produto obtido foi lavado com água destilada em abundância e filtrado a vácuo (figura 5) estabilizando todas as amostras com pH 11, onde a pasta resultante de cada concentração foi seco em estufa a 100°C por 24h.

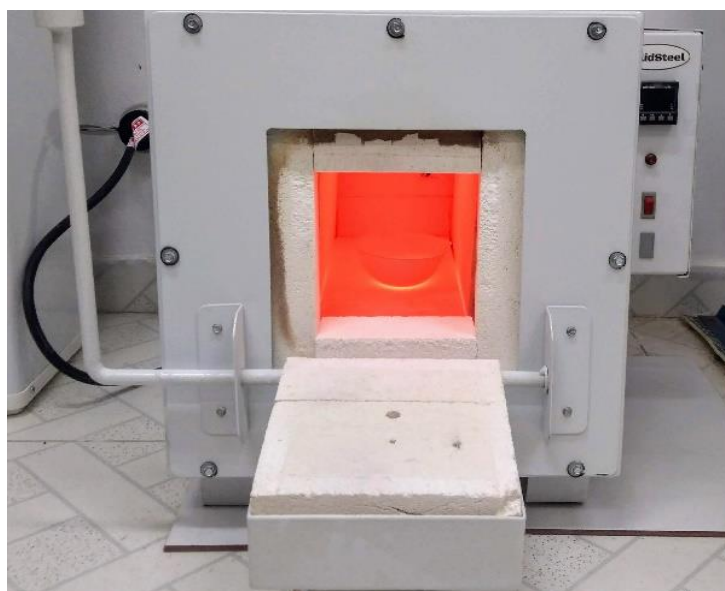
Figura 5. Método de filtragem a vácuo de todas as soluções.



Fonte: Autor

A calcinação do pó obtido pós secagem, foi a uma temperatura de 900°C em forno mufla da marca Solidsteel, por 2 horas para as três concentrações, como pode ser visto na figura 6.

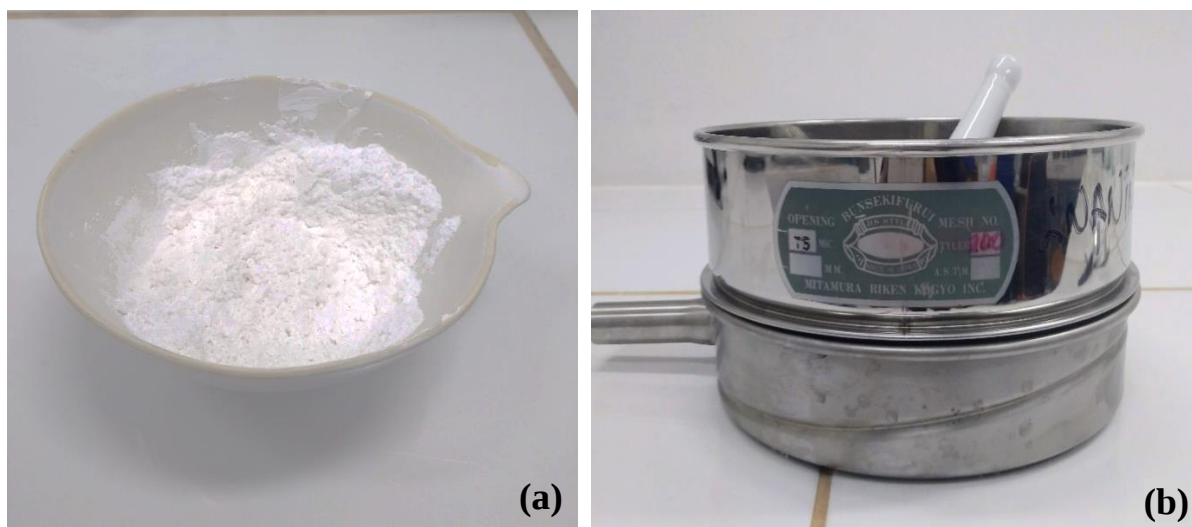
Figura 6. Calcinação do pó.



Fonte: Autor

Finalizou-se com o processo de desagregação manual em cadinho de porcelana e pistilo e peneiramento em peneira com abertura de 200 Tyler. Nas figuras 7 (a) e (b) são mostrados o cadinho e a peneira utilizados nesse processo.

Figura 7- A) Cadinho de porcelana B) peneira com abertura de 200 Tyler



Fonte: Autor

3.2.2 Caracterização do pó obtido

3.2.2.1. Difractometria de raios X (DRX)

A caracterização mineralógica foi realizada no Instituto Militar de Engenharia (IME), onde foi aplicada a todas as 3 amostras a difratometria de raios X (DRX) pelo método do pó. Foi empregado um difratômetro modelo Empyrean da PANalytical, tubos de raios-X cerâmico de anodo de Co ($K\alpha_1 = 1,789010 \text{ \AA}$), foco fino longo, filtro $K\beta$ de Fe, detector PIXCEL3D-Medpix3 1x1, no modo scanning, com voltagem de 40 kV, corrente de 35mA, tamanho do passo $0,0263^\circ$ em 2θ , varredura de $3,0072^\circ$ a $94,9979^\circ$ em 2θ , tempo/passo de 30,6s, fenda divergente: $1/4^\circ$ e anti-espalhamento: $1/2^\circ$, máscara: 10 mm.

3.2.2.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier FTIR

A identificação dos grupos funcionais presentes nas amostras foi realizada no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas, utilizando-se um espectrofotômetro de infravermelho por transformada de Fourier com reflectância total atenuada (ATR), da marca Thermo, modelo Nicolet iS50FT-IR, na região espectral de $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$, a 100 scans e resolução de 4 cm^{-1} . A aquisição dos dados foram realizadas através do software OMNIC. E como pré-tratamento, as amostras foram secas novamente a 40°C por 24 horas.

3.2.2.3. Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e Espectroscopia de energia dispersiva (EDS)

A avaliação microestrutural do pó obtido foi realizada por microscopia eletrônica de varredura (MEV), as análises foram feitas no laboratório de metalografia do IFPA (Instituto Federal de Educação, Ciência, e Tecnologia do Pará), campus Belém. Para tal procedimento foi utilizado um microscópio TESCAN VEGA 3 com EDS acoplado com ampliação de 1000 x, como mostra a figura 8.

Figura 8. Microscópio eletrônico de varredura (MEV).



Fonte: Autor

Antes das análises houve uma preparação das amostras onde o pó foi colocado em fitas de carbono que passaram pelo processo de metalização com uma camada de ouro de aproximadamente 5 nm. A figura 9 ilustra as amostras depois de passarem pelo processo de metalização.

Figura 9. Amostras metalizadas com ouro.



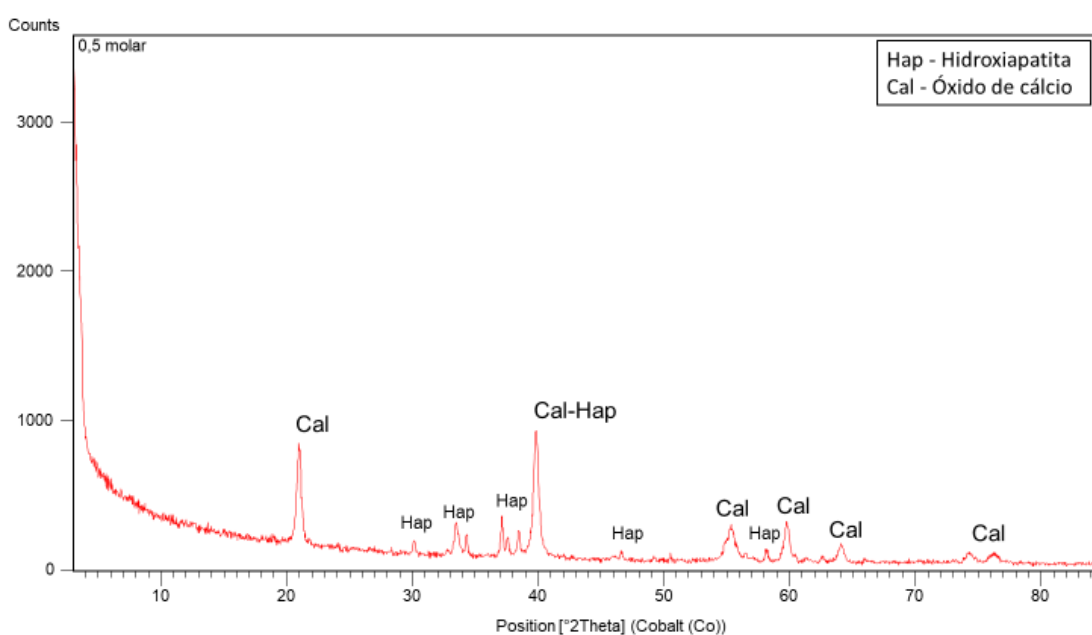
Fonte: Autor

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Difratometria de raios X (DRX)

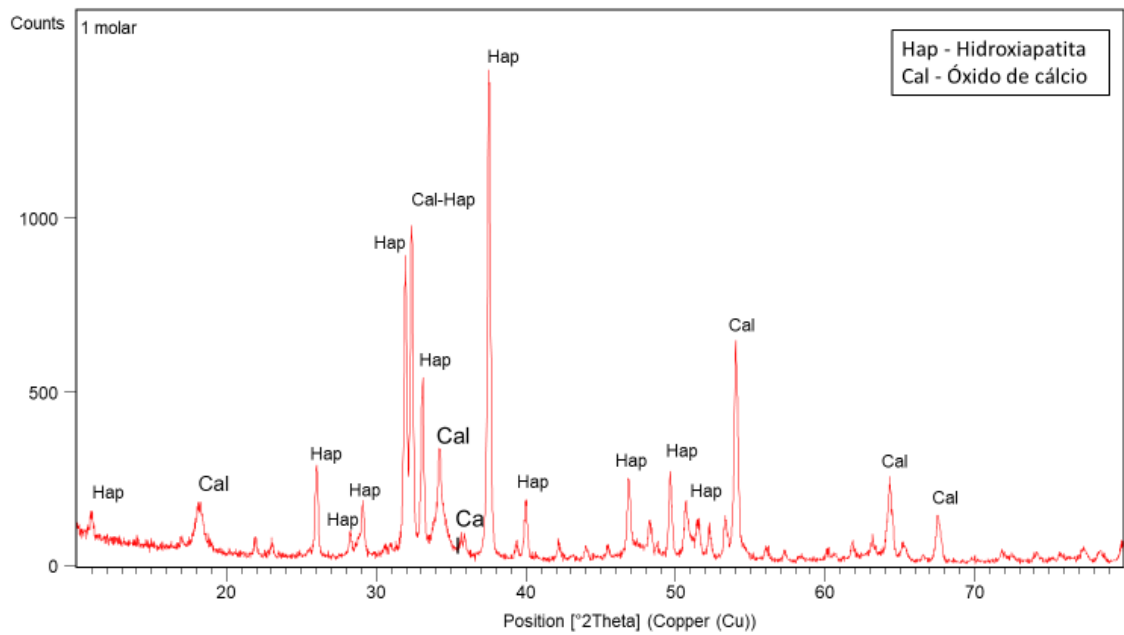
Decorrente das análises mineralógicas feitas no Instituto Militar de Engenharia (IME) foi possível identificar picos de Hidroxiapatita e óxido de cálcio em todas as amostras como pode ser visto nas figuras 10, 11 e 12 que apresentam o difratograma de raios-x dos pós de hidroxiapatita sintetizados a 0,5; 1,0 e 1,5 molares das diluições do hidróxido de amônio e do ácido fosfórico e calcinado a 900°C por duas horas.

Figura 10. Análise mineralógica do pó de 0,5 molar após calcinação a 900°C.



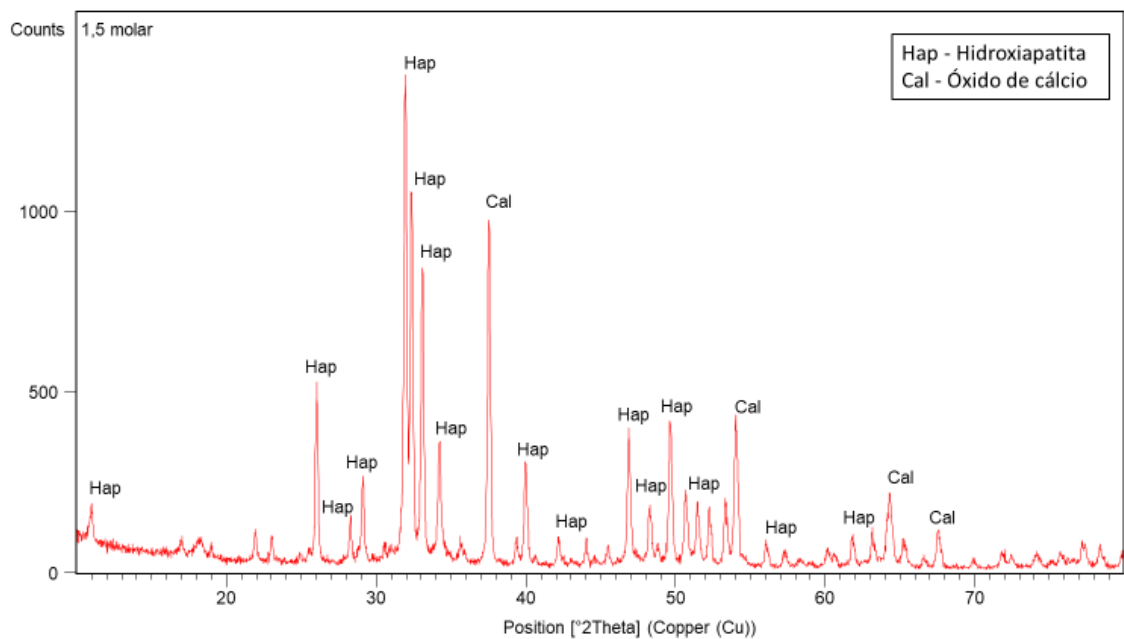
Fonte: autor

Figura 11. Análise mineralógica do pó de 1,0 molar após calcinação a 900°C.



Fonte: autor

Figura 12. Análise mineralógica do pó de 1,5 molar após calcinação a 900°C.



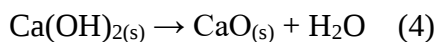
Fonte: autor

Após calcinação por duas horas a 900°C, nas amostras sintetizadas identificou-se a fase cristalina hidroxiapatita presente em todas as molaridades. A cristalinidade da Hap pode ser

avaliada pelos picos de difração de raios-x, pois segundo Barbosa (2014), as amostras contendo picos acentuados e agudos tem maior cristalinidade do que picos de difração largos e de baixa intensidade, isto deixa claro que os pós obtidos a partir das concentrações de 1,0 e 1,5 molares apresentaram picos mais intensos e estreitos sugerindo assim, maior grau de cristalinidade se comparados com a amostra sintetizada a 0,5 molar.

Os picos podem ser analisados também de acordo com Yelten-Yilmaz e Yilmaz (2018), onde sugerem que as concentrações dos reagentes interferem na intensidade dos picos, levando a acreditar que quanto maior a intensidade dos reagentes utilizados, maior será a sua cristalinidade e o grau de pureza desse pó obtido.

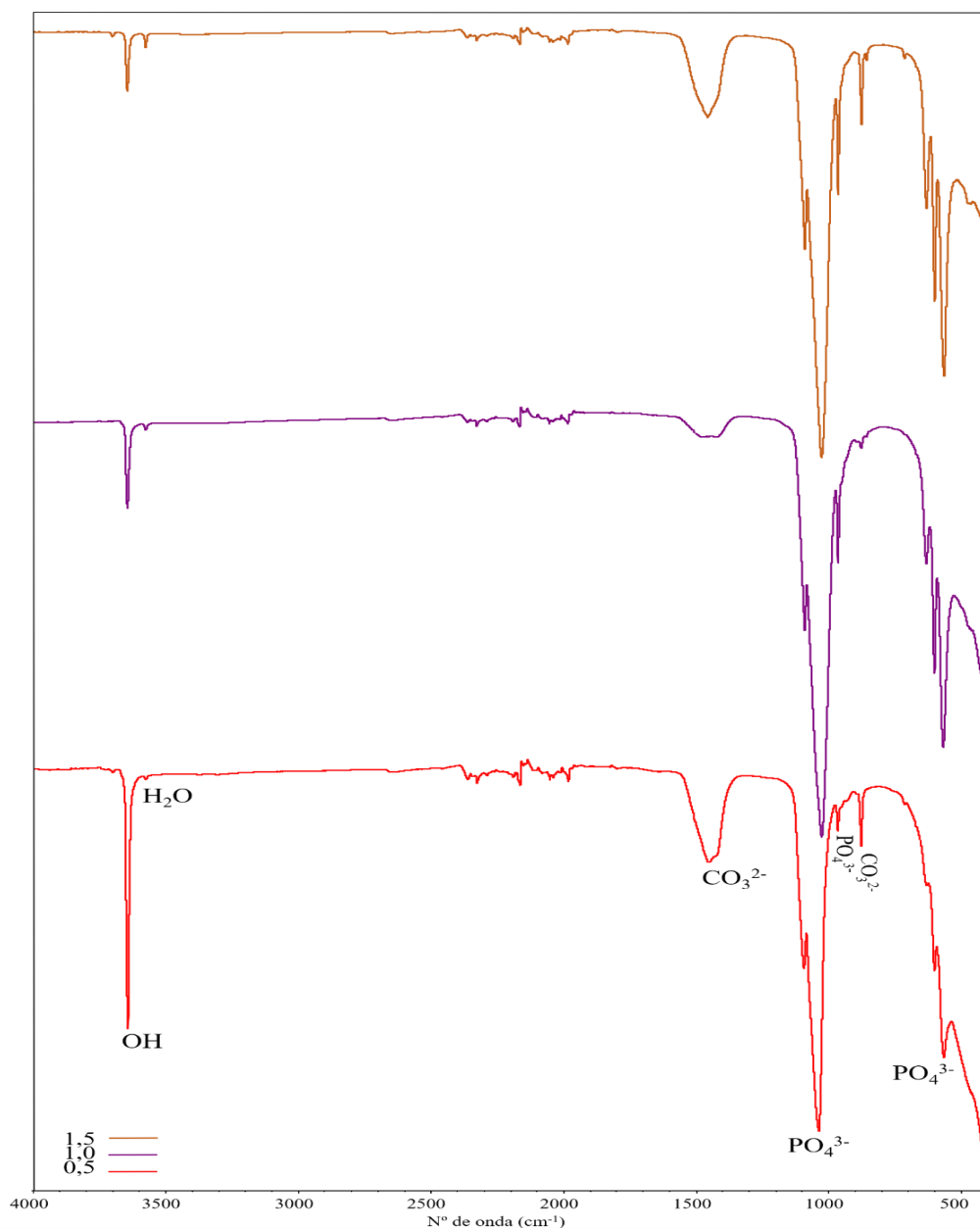
Observou-se também em todas as molaridades de 0,5; 1,0 e 1,5 a presença de óxido de cálcio CaO (Cal), este elemento pode ter sido gerado em decorrência da calcinação a altas temperaturas do hidróxido de cálcio sintético utilizado como fonte de cálcio da reação, Theodoro et al. (2015) explica que ao ser aquecido o hidróxido de cálcio (Ca(OH)_2) a temperatura elevada de 900°C o mesmo se decompõe formando o óxido de cálcio CaO como está descrito na equação 4.



4.2 Espectroscopia de Infravermelho com Transformadas de Fourier (FTIR)

A partir das análises por espectrofotômetro de infravermelho realizado no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF) foi possível visualizar padrões característicos onde a figura 13 apresenta o espectro das bandas de absorção na região do infravermelho do pó de HA nas molaridades 0,5; 1,0 e 1,5 molar das diluições do hidróxido de amônio e do ácido fosfórico.

Figura 13. Espectroscopia de infravermelho do pó de hidroxiapatita nas molaridades de 0,5; 1,0 e 1,5.



Fonte: Autor

Os espectros de infravermelho dos produtos de síntese apresentaram um padrão característico dos espectros de IR para hidroxiapatitas. As respostas mostraram elevada semelhança dentre os materiais obtidos, independentemente das concentrações molares de síntese. Apenas leves reduções de intensidade e algumas modificações nas posições das bandas puderam ser notadas. Observou-se que a hidroxiapatita obtida com molaridade 0,5 apresenta bandas menos pronunciadas ao longo do espectro, isso se deve ao fato da utilização de menores concentrações dos precursores de cálcio e fósforo no meio reacional.

Todos os espectros apresentaram bandas típicas do grupo funcional PO_4^{3-} , caracteristicamente, entre as faixas $1100 - 960 \text{ cm}^{-1}$ e $630 - 560 \text{ cm}^{-1}$. De acordo com Jastrzbski et al. 2011, os íons $(\text{PO}_4)^{3-}$ possuem dois tipos de vibrações ativadas por infravermelho, que são as vibrações deformacionais de flexão do fragmento $\text{O} - \text{P} - \text{O}$ (δ) e as vibrações de estiramento assimétrico da ligação $\text{P} - \text{O}$ (ν_{as}). No caso de materiais sólidos, outras vibrações que teoricamente são inativas por IR também podem aparecer nos espectros formados.

As bandas de absorção observadas na faixa entre 1090 e 1020 cm^{-1} , são atribuídas às vibrações de estiramento assimétrico da ligação $\text{P} - \text{O}$ (Antonakos et al. 2007; Jastrzbski et al. 2011; Rokita et al. 2005). Há também a presença de uma banda localizada na posição 962 cm^{-1} em todos os espectros, que se constitui como uma banda de estiramento simétrico da ligação $\text{P} - \text{O}$ (Karimi et al. 2017). Já as bandas nas posições 630 , 599 e 564 cm^{-1} são atribuídas às vibrações de deformação simétrica no plano da ligação $\text{O} - \text{P} - \text{O}$ (Karimi et al. 2017).

Além das bandas de absorção referentes ao grupo funcional do PO_4 , nas hidroxiapatitas, também foi identificado um conjunto de bandas atribuídas ao íon carbonato $(\text{CO}_3)^{2-}$. As bandas observadas entre 1455 e 1446 cm^{-1} correspondem as formas de vibrações de estiramento assimétrico da ligação $\text{C} - \text{O}$ (Bouhazma et al. 2018). Já as pequenas bandas entre 880 e 850 cm^{-1} são atribuídas às vibrações de deformação simétrica da ligação $\text{C} - \text{O} - \text{C}$ (Karimi et al. 2017 e Bouhazma et al. 2018). Há também a presença de uma pequena banda na posição 712 cm^{-1} que é atribuída a vibração de deformação assimétrica na ligação $\text{C} - \text{O} - \text{C}$ (Antonakos et al. 2007). A presença das bandas indicativas do íon $(\text{CO}_3)^{2-}$ nos materiais sintetizados está associada às ligações com o cálcio na estrutura da hidroxiapatita.

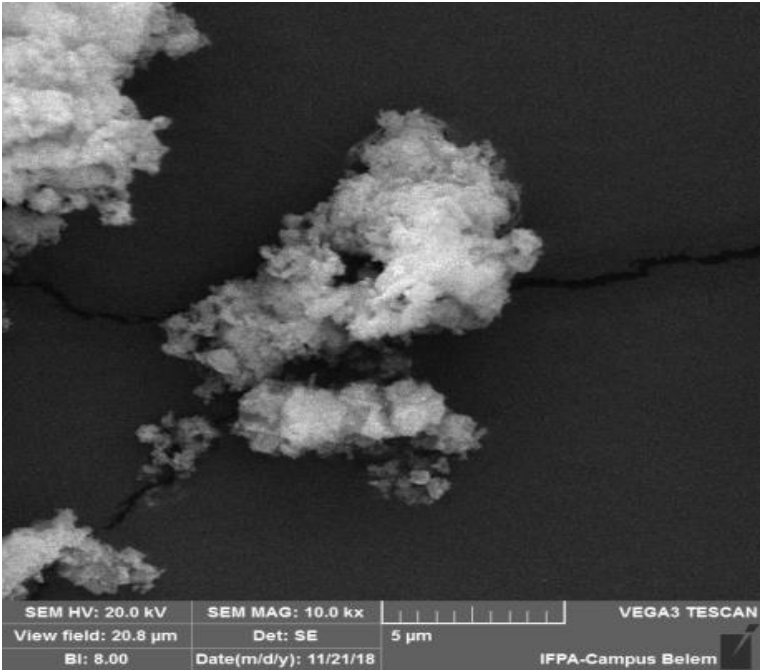
A banda pronunciada em 3640 cm^{-1} e as de menor intensidade em 3698 e 3572 cm^{-1} , correspondem a presença de íons OH^- na estrutura, o que corrobora a formação de HAp nos materiais sintetizados (Clavier et al. 2018 e Minjigmaa et al. 2016). A banda 3572 cm^{-1} também pode estar interrelacionada com a presença de H_2O adsorvida no material. Essa faixa no espectro constitui uma típica faixa da presença de bandas de vibrações de estiramento de $\text{O} - \text{H}$ estrutural ou superficial (Clavier et al. 2018).

4.3. Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e Espectroscopia de energia dispersiva (EDS)

4.3.1. MEV

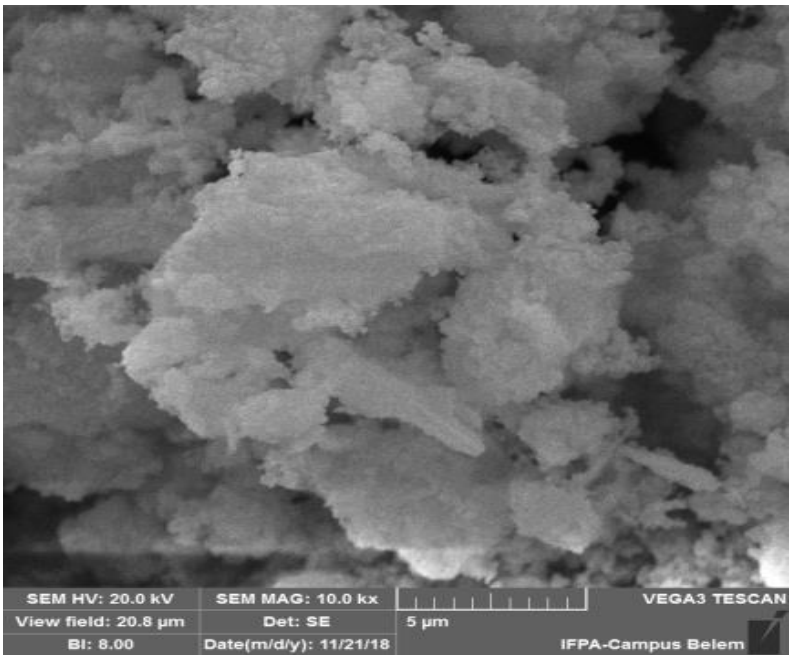
Decorrente das imagens realizadas no Laboratório de metalografia do Instituto Federal do Pará (IFPA), As figuras 14, 15 e 16 ilustram as micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) da hidroxiapatita sintetizada a 0,5; 1,0 e 1,5 molar das diluições do hidróxido de amônio e do ácido fosfórico e calcinada a 900°C com aumento em 1000x.

Figura 14. Morfologia da HA 0,5 molar calcinada com aumento de 1000x.



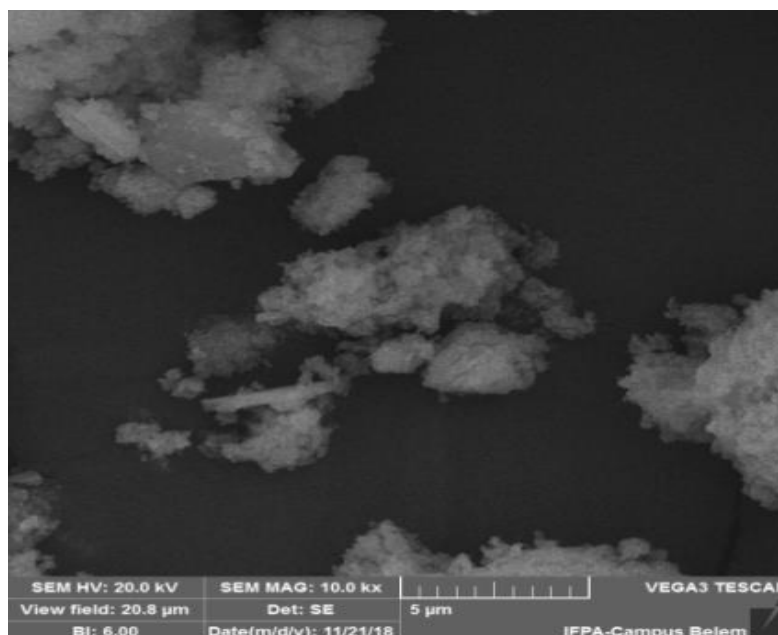
Fonte: Autor

Figura 15. Morfologia da HA 1,0 molar calcinada com aumento de 1000x.



Fonte: Autor

Figura 16. Morfologia da HA 1,5 molar calcinada com aumento de 1000x.



Fonte: Autor

Nota-se que na figura 14 são observados pequenos aglomerados de grãos referente ao início da formação da fase HA; na figura 15 observa-se aglomerados de HA com grãos irregulares referentes a formação da fase HA e na figura 16 observa-se grãos muito pequenos e irregulares. Tanto a figura 14 quanto a figura 16 mostram partículas dispersas e com tamanhos relativamente variados, pequenos e com irregularidade na superfície dos cristalitos maiores.

Segundo Lopes (2015), essas características podem evidenciar a existência de uma nanoestrutura, o que mostra que mesmo sendo um material particulado sua estrutura apresenta uma forma porosa. A formação e existência dos poros é uma característica importante para que um material seja utilizado como biomaterial, pois isto permite a circulação do fluido fisiológico (AHSAN et al, 2018).

Além disso, a semelhança entre os resultados obtidos a partir das imagens 14 e 16 pode estar relacionada a dois fatores distintos: na imagem 14 (0,5 molar) a concentração pode ter sido insuficiente para começar a gerar os grãos e na imagem 16 (1,5 molar) a concentração pode ter sido mais que suficiente e isso pode ter levado a deterioração dos grãos. Assim, considerando as imagens obtidas pelo MEV, observa-se que a amostra sintetizada a 1,0 molar (figura 15) exibiu o melhor resultado para a fase HA onde a mesma, aparenta a presença de grãos com

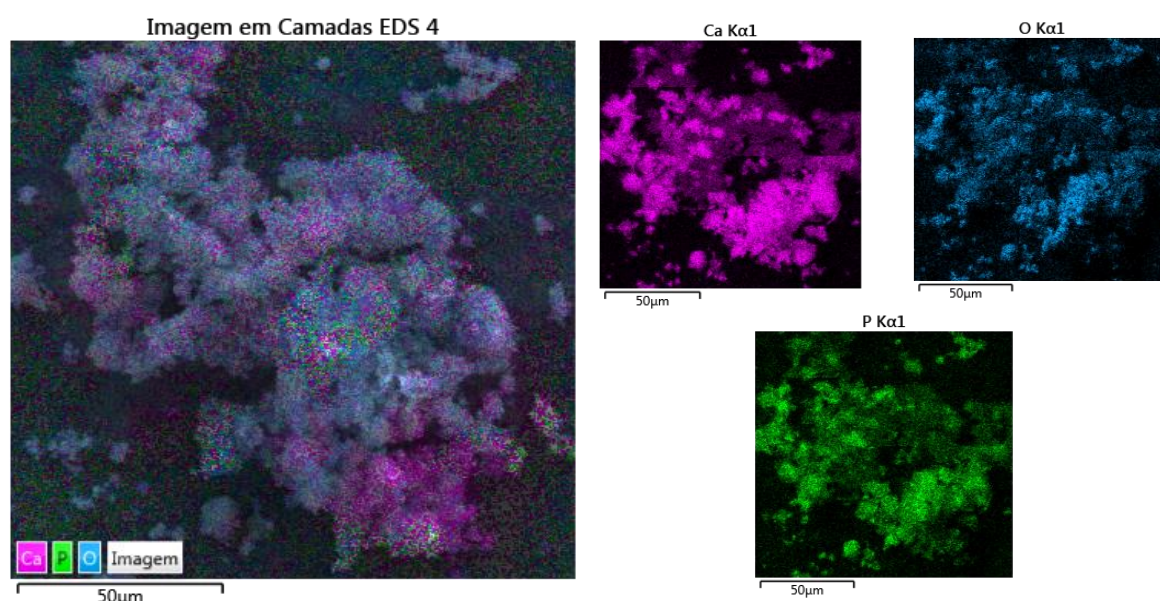
formato equiaxial (eixos ou lados iguais) sugerindo que a molaridade interfere também na produção de grãos (AHSAN et al, 2018).

Outro resultado observado neste estudo está relacionado a temperatura de calcinação. Após calcinação a 900°C, a morfologia dos pós obtidos mostrou partículas de HA de formato irregular, podendo-se visualizar a existência de cristais na forma de esferóides com dimensões variadas e aglomeradas em todas as amostras. Yelten-Yilmaz e Yilmaz (2018) ao sintetizarem hidroxiapatita a 950°C encontraram o mesmo padrão morfológico observado no presente estudo, tal resultado sugere que o aumento de 50°C de temperatura de calcinação não interfere significativamente na morfologia dos grãos de hidroxiapatita. Entretanto, quando calcinada a 1250°C os referidos autores observaram um aumento na probabilidade de cristalização. Este resultado sugere que a síntese de hidroxiapatita pode ser realizada em menor temperatura consequentemente induzindo um menor custo energético para a produção.

4.3.2. EDS

Para comprovar a composição química do material obtido foram realizadas análise por EDS das três amostras com diferentes molaridades. Visto que todas as imagens mostraram o mesmo resultado referente a composição do material, a figura 17 exemplifica o pó de molaridade 1,0 que foi escolhido para identificação da amostra do pó de HA.

Figura 17. Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS) da amostra de 1,0 molar.



Fonte: autor

Na análise de EDS observa-se que todas as amostras analisadas são compostas majoritariamente por Cálcio, Fósforo e Oxigênio, principais constituintes da hidroxiapatita, o que corrobora com o resultado encontrado na análise de DRX comprovando a existência da formação de hidroxiapatita. Os mesmos elementos foram detectados por Reis et al. (2017), onde o espectro de EDS obtido por MEV, apresentou os íons C, N, Ca, O e P pertencentes a bio-hidroxiapatita analisada.

5 CONCLUSÕES

O método de síntese por via úmida, com reação ácido-base, utilizando o hidróxido de cálcio sintético como precursor de cálcio, nas molaridades de 0,5; 1,0 e 1,5 molares da diluição do ácido fosfórico e do hidróxido de amônio, a 900°C de calcinação, permitiu a obtenção de pó estruturado de fosfato de cálcio de onde foi obtido a hidroxiapatita (HA).

Durante o processo de caracterização, foi possível observar que todas as amostras exibiram picos satisfatórios de hidroxiapatita nas análises mineralógicas de DRX, porém amostras sintetizadas a 1,0 e 1,5 molares apresentaram picos mais intensos e estreitos em comparação com a amostra sintetizada a 0,5 molar, sugerindo que a concentração interfere na cristalinidade do pó de hidroxiapatita.

Também foi possível observar na caracterização por FTIR a presença de bandas que caracterizam a fase HA, mostrando grupamentos de PO_4^{3-} e OH em maior intensidade e CO_3^{2-} e H_2O em menor intensidade.

Foi possível observar ainda nas imagens de MEV partículas aglomeradas de HA em todas as amostras. Porém, amostras sintetizadas a 0,5 e 1,5 molares mostraram partículas mais dispersas e com cristalitos de tamanhos relativamente menores em comparação a amostra sintetizada a 1,0 molar que aparenta a presença de grãos com formato equiaxial (eixos iguais) sugerindo que a molaridade interfere também na produção de grãos.

O método escolhido para esta síntese de HA aliado com a temperatura de 900°C mostrou-se eficiente na formação de grãos da hidroxiapatita, sugerindo assim, que esta metodologia é satisfatória para o desenvolvimento de uma HA de qualidade e com um menor custo de produção.

Portanto, a caracterização microestrutural dos pós de hidroxiapatita mostrou que a síntese por via úmida a 900°C induziu, com sucesso, a formação de fases cristalinas típicas de HA em todas as molaridades, dando destaque para a molaridade de 1,0 molar que apresentou os melhores resultados em todas as caracterizações, sugerindo assim, a concentração ideal para obtenção da hidroxiapatita.

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Utilizar temperatura mais elevada na calcinação do pó
- Estudar outras molaridades de reagentes
- Estudar a possibilidade de modelagem desse pó para possíveis aplicações em cimentos ósseos, dentários ou próteses

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDAL-HAY, A. et al. Preparation and characterization of vertically arrayed hydroxyapatite nanoplates on electrospun nanofibers for bone tissue engineering. **Chemical Engineering Journal**. v. 254 (2014), p. 612–622.

AGUILAR. M. S. et al. **Síntese de hidroxiapatita com o uso de carbonato de cálcio de origem biológica como precursor**. 21º CBECIMAT - Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais. Cuiabá, MT, Brasil, 2014.

ALBBE, F. H. Studies in bone growth triple calcium phosphate as stimulus to osteogenesis. **Annual of Surgery**. v. 71 (1920), p. 32-36.

ANTONAKOS. A, LIAROKAPIS. E, LEVENTOURI.T, **Micro-Raman and FTIR studies of synthetic and natural apatites**, **Biomaterials**. 28 (2007) 3043–3054.

AMORIM. M. O. de, Síntese e caracterização de hidroxiapatita natural extraídas de escamas de pirarucu (Arapaima gigas). **Matéria (Rio de Janeiro)**, v. 25 (2020), nº 1.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O "REGULAMENTO TÉCNICO SOBRE A INGESTÃO DIÁRIA RECOMENDADA (IDR) DE PROTEÍNA, VITAMINAS E MINERAIS". Resolução RDC nº 269, de 22 de setembro de 2005. Disponível em: <<http://www.saude.rj.gov.br/comum/code/MostrarArquivo.php?C=MjIxNQ%2C%2C>>. Acesso em 04 de julho de 2018.

APARECIDA, A. H. SILVA, A. C. BRAGA, F. J. C. **Estudo da influência da velocidade de adição de ácido na composição e tamanho de nanopartículas de hidroxiapatita (ha) obtidas por neutralização**. 20º CBECIMAT - Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais 04 a 08 de novembro de 2012, Joinville, SC, Brasil.

BARBOSA. M. C., **Síntese de hidroxiapatita por via úmida assistida por métodos físicos**. Curso de engenharia química. São José dos Campos, SP, 2014.

BOUHAZMA. S, CHAJRI. S, HERRADI. S, KHALDI. M, EL HACHADI. A, EL BALI. B, LACHKAR. M, **Effect of P, Na, Mg, and Ag content on the in vitro bioactivity, wettability and mechanical strength of sol-gel glasses**, J. Phys. Conf. Ser. 984. 2018.

BONAN. R; BONAN. P; BATISTA. A; OLIVEIRA. J; MENEZES. R; MEDEIROS. E. Métodos de reforço microestrutural da hidroxiapatita. **Cerâmica** vol. 60 (2014) nº.355 São Paulo Julho/setembro.

BONZANINI. V. **Síntese, obtenção e caracterização de hidroxiapatita a partir da casca de ovo de galinha**. Universidade do Vale do Taquari. Curso de Engenharia Química. Lajeado, 2020.

CAMARGO. C. L., MORTARI. S. R., VOLKMER. T. M., CAMARATTA. R., MACHADO. F. M., RODRIGUES JR. L. F., SANTOS. L. A. **Síntese de hidroxiapatita por precipitação em diferentes temperaturas**, XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica – CBEB 2014

CLAVIER. N, MESBAH. A, SZENKNECT. S, DACHEUX. N, **Monazite, rhabdophane, xenotime & churchite: Vibrational spectroscopy of gadolinium phosphate polymorphs**, **Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.** 205 (2018) 85–94.

COSTA. A. C. F.; LIMA. M.; LIMA. M. G.; CORDEIRO. L. H. M. A.; VIANA. V. V.; SOUZA. K. M. S.; LIRA. C. V.; Hidroxiapatita: Obtenção, caracterização e aplicações. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 4.3 (2009), p. 29-38.

COCO. A. M. A. **Síntese e caracterização de scaffolds de hidroxiapatita para aplicações na regeneração óssea**. Curso de engenharia de materiais. CEFET, Minas Gerais, 2018.

CUNHA, A. M. da. **Síntese e caracterização de hidroxiapatita nanoestruturada obtidos por aspersão de solução em chama**. Monografia (diplomação do curso de engenharia de materiais). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

DALAPICULA. S. S.; CONZ. M. B.; Caracterização físico-química de biomateriais para enxerto ósseo de origem alógena e xenógena, **Revista Implantnews** (2008); v.5(2):205-13

E´GUES, M. A. M. **Compósito de colágeno com silicato e hidroxiapatita como material para endodontia**. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia; Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Instituto de Química de São Carlos, USP. São Carlos, 2005.

FERNÁNDEZ, J. et al. Effect of Heat Treatments on HVOF Hydroxyapatite Coatings. **Journal of Thermal Spray Technology**. v. 16 (2007), p. 220-228.

FLORENTINO, A. O. et al. Síntese de hidroxiapatita pelo método sol-gel utilizando precursores alternativos: nitrato de cálcio e ácido fosfórico. **Eclética Química**, v. 30 (2005), n.3, p. 29-35.

FONSECA, F. M., SILVA, M. H. P. da, LOURO, L. H. L., COSTA, C. R. C. da; **Fabricação de Biocerâmicas Porosas de Hidroxiapatita por Gelcasting**. Seção de Engenharia Mecânica e de Materiais – Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro/RJ, 2011.

FOOK. A. C. B. M.; APARECIDA. A. H.; FOOK. M. V. L. Desenvolvimento de biocerâmicas porosas de hidroxiapatita para utilização como *scaffolds* para regeneração óssea. **Revista Matéria**, v. 15(2010), n. 3, p. 392 – 399.

THAMARAISELVI, T.V.; RAJESWARI, S. Biological Evaluation of Bioceramic Materials: a review. **Trends Biomater. Artif. Organs**, v. 18 (2004), n.1, p. 917.

HENN, J. D., **Seminário apresentado na disciplina bioquímica do tecido animal**, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2010.

GUASTALDI. A. C., APARECIDA. A., Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos, **Química Nova**, v. 33 (2010), nº 6 p. 1352-1358.

GOMES. L. C, LELLO. B. C. DI, CAMPOS. J. B., SAMPAIO. M., Síntese e caracterização de fosfatos de cálcio a partir da casca de ovo de galinha. **Cerâmica**, v. 58 (2012) p.448-452.

ISHIDA. M. A, VOLKMER. T. M, SANTOS. L.A, **Obtenção de hidroxiapatita cristalina por via úmida**, 49º Congresso brasileiro de cerâmica, São Pedro, SP. 2005.

JASTRZBSKI. W, SITARZ. S, ROKITA. M, BUŁAT. K, Infrared spectroscopy of different phosphates structures, **Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.** V.79 (2011) p.722–727.

JUDAS. F; PALMA. P.; FALACHO. R. I.; FIGUEIREDO. H, **estrutura e dinâmica do tecido ósseo Clínica Universitária de Ortopedia dos HUC-CHUC 1** Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Texto de apoio para os alunos do Mestrado Integrado em Medicina Disciplina de Ortopedia Março de 2012.

JUNIOR. A. N., **Mineral cálcio** Disponível em: <http://www.anfarmag.com.br/files/artigotecnico/20130725_102439_32380.pdf>. Acesso em 4 de Julho de 2018.

KARIMI. M, RAMSHEH. M, AHMADI. S, MADANI. M, SHAMSI. M, RESHADI. R,

LOTFI, F, Reline-assisted green and facile synthesis of fluorapatite nanoparticles, **Mater. Sci. Eng. C.** v.77 (2017) p.121–128.

MEDEIROS, L. K. L. de. **Hidroxiapatita: Métodos de obtenção e técnicas de caracterização.** Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN. Natal-RN, 2017.

MENDES FILHO, A. A. **Síntese e caracterização de hidroxiapatita e compósitos a partir de matéria-prima reciclada.** Rede Temática em Engenharia de Materiais- REDEMAT. Ouro Preto, 2006.

MORAIS, L. S.; GUIMARÃES, G. S.; ELIAS, C. N. Liberação de íons por biomateriais metálicos. **Revista Dental Press Ortodon Ortop Facial, Maringá**, v. 12 (2007), n. 6, p. 48-53.

OLIVEIRA, F. P. **Influência do processamento na obtenção de biocerâmicas à base de hidroxiapatita.** Dissertação (Mestre em Química Aplicada) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2008.

ORÉFICE, R. L.; PEREIRA, M. M.; MANSUR, H. S. **Biomateriais: fundamentos e aplicações**, Cultura Médica: Rio de Janeiro, 2006.

PEREIRA, G. A., GENARO, P. S., PINHEIRO, M. M., SZEJNFELD, V. L., MARTINI, L. A. Cálcio dietético – estratégias para otimizar o consumo. **Rev Bras Reumatol** v. 49(2009) p. 164-80. São Paulo.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN, F. J.; LEMON, J. E. **Biomaterials Science: an introduction to materials in medicine.** 2ª Edição. Londres: Elsevier Academic Press, (2004).

REBELO, A. H. S. **Preparação de hidroxiapatita nanométrica com características adequadas ao processamento coloidal para aplicações biomédicas.** Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Universidade de Aveiro, Portugal, 2006.

REIS, P. R. S. et al. **Bio-Hidroxiapatita obtido a partir de resíduos renováveis aplicado a regeneração óssea - Sínteses e caracterização.** In: Congresso da Sociedade Latino Americana de Biomateriais, Órgãos Artificiais e Engenharia de Tecidos, 14, 2017

RIGO, E. C. S.; GEHRKE, S. A.; CARBONARI, M. Síntese e caracterização de hidroxiapatita obtida pelo método da precipitação. **Revista. Dental Press Periodontia Implantol.**, v. 1

(2007), n. 3, p. 39-50.

SANTOS, M. L. et al. Síntese de hidroxiapatita pelo método sol-gel utilizando precursores alternativos: nitrato de cálcio e ácido fosfórico. **Eclet. Quím.** vol.30 (2005) nº.3. São Paulo.

SILVA. D. ; DEBACHER. N. A. ; CASTILHOS J. A. B. de; ROHERS. F. . Caracterização físico-química e microestrutural de conchas de moluscos bivalves provenientes de cultivos da região litorânea da ilha de Santa Catarina. **Quim. Nova**, vol.33 (2010), n.5, p.1053-1058.

SILVA, O. G. **Síntese e caracterização de híbridos inorgânicos-orgânicos formados a partir de reações de sinalização da hidroxiapatita e monetita.** Dissertação (Mestrado em Química), Centro de Ciências e Tecnologia. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. 2006.

SOUZA, T. de S. et al. Síntese, caracterização e modificação da hidroxiapatita com zinco para aplicação na reação de esterificação. **Matéria (Rio de Janeiro)**, v. 24 (2019) nº 1.

THEODORO, P. S.; ARROYO, P. A.; DA SILVA, E. A. Estimativa do Efeito das rampas de aquecimento sobre a formação dos cristalitos do óxido de cálcio e hidróxido de cálcio. **Enciclopédia biosfera, centro científico conhecer** - Goiânia, v.11 (2015) nº 22.

VALLET-VEGÌ, M. Evolution of bioceramics with in the field of biomaterials. **C. R. Chim**, n. 13, p. 174–185, (2010).

VOLKMER, T. M.; **Obtenção e caracterização de hidroxiapatita porosa pelo método gel casting de espuma para uso como implantes.** p.139 Dissertação (Mestrado em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

VOLKMER, T. M.; SANTOS, L. A. dos. Influência do tempo de indução nas propriedades de hidroxiapatita porosa obtida por gelcasting de espumas. **Cerâmica**, São Paulo, v. 53 (2007), n. 328.

WILLIAMS, D.F. On the Nature of Biomaterials. **Biomaterials**, v. 30 (2009), n. 30, p. 5.897- 5.909.