



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA

E ENGENHARIA DE MATERIAIS



Klaidson Antonio Sousa Farias

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FOSFATOS DE CÁLCIO PELO MÉTODO
SOL-GEL**

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinicius Lia Fook

Campina Grande

2014

Klaidson Antonio Sousa Farias

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FOSFATOS DE CÁLCIO PELO MÉTODO
SOL-GEL**

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

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook

Agência Financiadora: CAPES

Campina Grande

2014



FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL DA UFPG

F224

Farias, Klaidson Antonio Sousa.

Obtenção e caracterização de fosfatos de cálcio pelo método sol-gel / Klaidson Antonio Sousa Farias. - Campina Grande, 2014.
55 f. : il. Color.

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

"Orientação: Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook".
Referências.

1. Fosfato de Cálcio. 2. Método Sol-Gel. 3. Osso. I. Fook, Marcus Vinícius Lia. II. Título.

CDU 663.3-127 (043)

KLAIDSON ANTONIO SOUSA FARIAS

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FOSFATOS DE CÁLCIO PELO MÉTODO
SOL-GEL**

Data da Aprovação: 19/12/2013

Membros da banca examinadora:

Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook

(Orientador - UFCG)

PPG-CEMat/UFCG



Prof. Dr. Reginaldo Severo de Macedo

(Examinador Interno)

PPG-CEMat/UFCG



Prof. Dr. Bartolomeu Jorge da Silva

(Examinador Externo)

Pesquisador UAEMa/ UFCG

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por nunca me deixar sozinho nem desamparado, concedendo força, saúde, paz de espírito e possibilitar que esse sonho de concluir o mestrado se concretizasse.

Neste âmbito, tive o privilégio de ser integrado na equipe composta pelo **Prof. Dr. Marcus Vinicius Lia Fook**, que me permitiu apresentar a presente dissertação. A vossa incansável dedicação e empenho merece o meu maior e honroso agradecimento. A vocês...o meu MUITO MUITO OBRIGADO!

Porém, este projeto nunca poderia ser desenvolvido sem outras aptidões, de carácter pessoal, tais como a perseverança, espírito de sacrifício, devoção e abnegação, que me foram transmitidos pelos meus pais, **Protasio e Marta**, e irmãos, **Kleber, Kiara e Kenia**, que, sempre e incansavelmente, me apoiaram e aconselharam. A eles devo tudo o que sou e muito, senão quase tudo, daquilo que alcancei nos mais variados aspectos, entre os quais os académico-científicos.

Ao **Prof. Phd Hugo Miguel Lisboa** pela sua grande colaboração neste trabalho, também pela sua amizade.

A Wladymyr Jefferson Bacalhau de Sousa, meu amigo que tive o prazer de conhecer e trabalhar junto no mestrado, que contribuiu bastante para essa dissertação.

Aos meus amigos Daniel, Everton, Daniele, Ramilson, Artur e Emanuel por estarem ao meu lado nas horas que precisei. Por fim a todos os outros que não aparecem de forma explícita, mas que sempre será lembrado em meu coração.

Ao grupo de Biomateriais Rita, Hugo Yves, Tiago Fideles, Fernanda, Italo, Waldênia, Higo, Emanuel, Vieira, Roberta Meire, Emilly, Izabel, Imaraly, Hudson em especial à Katilyne, Marcio, pelos conselhos e amizade e demais pessoas que por hora possa não ter lembrado de citar.

Aos funcionários da Engenharia de Materiais, em especial: Sergio, Geanne, Val, Márcia, Geraldo, Mayara Fook, Emanuel, Beto.

Ao corpo docente de Engenharia de Materiais.

À CAPES, pela bolsa cedida.

A imaginação é mais importante que a ciência, porque a ciência é limitada, ao passo que a imaginação abrange o mundo inteiro". (Albert Einstein)

PUBLICAÇÕES

FARIAS, K.A.S. ; GONZAGA, H.G. ; LISBOA,H.M. ;SOUSA,W.J.B. ; FOOK, M.V.L. .
OTIMIZAÇÃO DA PRODUÇÃO DE HIDROXIAPATITA NANOMÉTRICA PARA
APLICAÇÕES MÉDICAS. In: 57º Congresso Brasileiro de Cerâmica & 5º Congresso
Ibero-Americano de Cerâmica, 2013, Natal -RN.

FARIAS, K. A. S. ; SOUSA W.J.B.; LISBOA, H.M. ; ALMEIDA, K. V.; CARDOSO, M.
J.B.;FOOK,M.V. L. . STUDY OF PRODUCTION HYDROXYAPATITE NANOMETER-
MEDICAL APPLICATIONS. In: 3^{er} Taller de Órganos Artificiales, Biomateriales e
Ingenieria de Tejidos, OBI 2013, Vina Del Mar, Chile.

RESUMO

Com o avançar da tecnologia, verifica-se atualmente um incremento da expectativa de vida devido ao aumento da qualidade de vida da população. Tal fato, trouxe outros desafios dentre eles as doenças associadas ao envelhecimento humano como a osteoporose. Esta doença degenerativa provoca uma diminuição da densidade do osso e conseqüentemente maior exposição a fraturas. Para responder a esta demanda a engenharia de tecidos procura desenvolver metodologias para a regeneração de osso, fazendo o uso de dispositivos que utilizam fosfatos de cálcio, tais como a Hidroxiapatita, Fosfato Tricálcico, Fosfato Tetracálcico, que serão obtidos neste trabalho com diferentes temperaturas de sinterização, no qual será estudado e analisado a possível utilização do fosfato de cálcio para a regeneração óssea. Desta forma, considera-se pertinente o estudo de vias sintéticas para a produção dessas matérias-primas. O presente trabalho serve para estudar uma dessas vias, o método sol-gel é uma destas formas para estabelecer as condições ótimas de produção de fosfatos de cálcio para aplicações médicas.

Palavras chaves: Fosfato de cálcio. método sol-gel. osso.

ABSTRACT

With advancing technology, there is currently an increase in life expectancy due to increased quality of life . This fact has brought other challenges among which the human aging -related diseases such as osteoporosis . This degenerative disease causes a decrease in bone density and therefore greater exposure to fractures . To answer this demand tissue engineering seeks to develop methodologies for the regeneration of bone, making the use of devices that use calcium phosphates, such as hydroxyapatite , Tricalcium Phosphate , Phosphate tetracalcium , which will be obtained in this work with different sintering temperatures , which will be studied and analyzed the possible use of calcium phosphate for bone regeneration. Thus , it is considered pertinent to study synthetic routes for the production of these raw materials . The present work is to study one of these routes , the sol-gel method is one of these methods to establish the optimum conditions for producing calcium phosphates for medical applications .

Key - words: Calcium Phosphate;Sol-gel method;bone .

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura do osso longo com uma ampliação do osso cortical.....	21
Figura 2 - Osso cortical e Osso trabecular. Arranjo da hidroxiapatita carbonatada e colágeno na forma dos tecidos duros.....	22
Figura 3 : a) Estrutura da hidroxiapatita – célula unitária; b) Estrutura da hidroxiapatita ao longo do eixo c [Monte, 2003].....	29
Figura 4 : Método sol-gel [adaptado de CENTEXBEL].....	33
Figura 5 - Difratoograma do pó do fosfato de cálcio- tricálcico.....	40
Figura 6- Difratoograma do pó do fosfato de cálcio – apatita.....	41
Figura 7 - Difratoograma do pó do fosfato de cálcio- tetracálcico.....	42
Figura 8 – Espectrograma de FTIR-ATR dos pós do Fosfato de cálcio sintetizados a 600°C, 800°C e 1000°C.....	43
Figura 9 – Espectrograma de FTIR-ATR dos pós do Fosfato de tricálcico sintetizados a 600°C, 800°C e 1000°C.....	44
Figura10 – Espectrograma de FTIR-ATR dos pós do Fosfato de tetracálcico sintetizados a 600°C, 800°C e 1000°C.....	45
Figura11- Micrografias do Fosfato de Cálcio (1, 5) - 600 °C,800 °C,1000 °C.....	46
Figura12- EDS e o Percentual do Fosfato de Cálcio (1,5)	46
Figura13- Micrografias do Fosfato de Cálcio (1,67) - 600 °C,800 °C,1000 °C.....	47
Figura14- EDS e o Percentual do Fosfato de Cálcio (1,67).....	47
Figura15- Micrografias do Fosfato de Cálcio (2,0) -600 °C,800 °C,1000 °C.....	48
Figura16– EDS e o Percentual do Fosfato de Cálcio (2,0).....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Aplicações Químicas dos Biomateriais.....	24
Tabela 2- Elementos que podem ocupar os sítios atômicos da apatita.....	26
Tabela 3- Relação Ca/P das fases de apatita.....	27
Tabela 4-Resumo da quantidade de reagente precursor para cada fosfato de cálcio.....	37
Tabela 5 - Bandas de absorção no FTIR dos filmes pó de Apatita.....	44

LISTA DE SÍMBOLOS

OH Hidroxila

$^{\circ}\text{C}$ Graus Celcius

Ca Cálcio

P Fósforo

nm Nanômetro

% Porcento

α Alfa

Θ Theta

Ph potencial hidrogeniônico

ml milímetro

min minuto

H Hidrogênio

cm Centímetro

LISTA DE ABREVIÇÕES

UAEMa Unidade Acadêmica de Engenharia de Materiais

UFCG Universidade Federal de Campina Grande

CCT Centro de Ciências e Tecnologia

cm Centímetro

DEMa Departamento de Engenharia de Materiais

DRX Difração de Raios X

FTIR Espectroscopia do Infravermelho com Transformada de Fourier

h Hora

MEV Microscopia Eletrônica de Varredura

EDS Espectroscopia de Raios X por Dispersão de Energia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA	16
3 OBJETIVO	17
3.1 Objetivo geral.....	17
3.2 Objetivos específicos.....	17
4 FUNDAMENTAÇÃO TEORICA	18
4.1 Engenharia de tecidos	18
4.2 Regeneração óssea	19
4.3 Osso	20
4.4 Biomateriais	22
4.5 Biocerâmicas	25
4.6 Fosfato de cálcio-apatita	26
4.6.1 Hidroxiapatita.....	28
4.6.2 Fosfato Tricálcico - TCP.....	30
4.6.3 Fosfato Tetracálcico - TTCP.....	31
4.7 Método sol-gel.....	32
4.7.1 Formação da solução inicial/sol.....	34
4.7.2 Formação do gel.....	34
4.7.3 Envelhecimento.....	34
4.7.4 Secagem.....	35
4.7.5 Sinterização.....	35
5. MATERIAIS E MÉTODOS	36
5.1 Local de Pesquisa.....	36
5.2 MATERIAIS.....	36
5.3 MÉTODOS.....	36

5.3.1	Preparação da Solução de Cálcio.....	36
5.3.2	Preparação da Solução De Fósforo.....	36
5.3.3	Formação de Sol-Gel.....	37
5.3.4	Secagem e Sinterização do Gel de Fosfato de Cálcio	37
5.4	Caracterização – ASTM F1185-03 “Standard Specification for Composition of Hydroxylapatite for Surgical Implants”	38
5.4.1	Difração de Raios X (RDX).....	38
5.4.2	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	38
5.4.3	Microscopia Eletrônica de Varredura / Energia Dispersiva de Raios X (MEV/EDS).....	39
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	40
6.1	Difração de Raios X.....	40
6.2	Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	42
6.3	Microscopia Eletrônica de Varredura / Energia Dispersiva de Raios X (MEV/EDS).....	46
7	CONCLUSÕES	50
	REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

O osso e os vários elementos a ele associados (cartilagem, tecido conjuntivo, elementos vasculares, entre outros) atuam como um órgão funcional. São eles que fornecem suporte e proteção para os tecidos moles, agindo em conjunto com os músculos esqueléticos para possibilitar os movimentos do corpo. O osso consiste numa estrutura de tecido conjuntivo, relativamente rígida, estando a sua forma intimamente relacionada com a função que desempenha (BAYRAKTAR, 1999; LI, 2008; WHITE, 2007).

A hidroxiapatita óssea organiza-se em cristais de tamanho nanométrico, com 50nm de comprimento médio, 25nm de largura e 2-5nm de espessura, dispersos numa matriz orgânica, sendo as reduzidas dimensões destes cristais um importante fator na solubilidade das apatitas biológicas. Estas pequenas dimensões e a baixa cristalinidade são duas características distintas das apatitas biológicas que, combinadas com a sua composição não estequiométrica e presença de íons carbonato na rede cristalina, permitem explicar o seu especial comportamento. A hidroxiapatita óssea apresenta-se carbonatada, com um teor em carbonatos entre 4% e 8%, aumentando esta percentagem ao longo dos anos (VALLET-REGÍ, 2004).

A hidroxiapatita sintética, fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, é um biomaterial cerâmico e bioativo, do grupo dos fosfato de cálcio (CaP), pertencente à família das apatitas ($\text{A}_{10}(\text{BO}_4)_6\text{X}_2$, com $\text{A}=\text{Ca}$, $\text{B}=\text{P}$ e $\text{X}=\text{OH}$). Apresenta semelhanças com a componente mineral dos ossos e dentes naturais, tendo a capacidade de interagir quimicamente com o osso, tanto *in vivo* como *in vitro* (BAYRAKTAR, 1999; GITTINGS, 2008).

A hidroxiapatita sintética é um biomaterial de extrema importância para aplicações médicas (WENG, 1996). Por esta razão, numerosos métodos foram desenvolvidos para sintetizar pós de HAp de tamanho submicron a nano, dos quais se destacam as reações de estado sólido, a precipitação úmida, as reações hidrotérmicas, o sol-gel e a decomposição térmica (FENG, 2005; SILVA, 2009).

O avanço das sociedades modernas, aliado aos novos conhecimentos de diversas áreas da ciência e da engenharia e à crescente preocupação em

proporcionar melhor qualidade de vida aos cidadãos, levou ao desenvolvimento de biomateriais, nomeadamente materiais sintéticos de enxerto ósseo, cuja aplicação envolve diversas áreas da medicina (dentária, ortopédica e cirurgia maxilofacial) (BOHNER, 2009).

Em face do exposto, este trabalho propõe-se a avaliar e caracterizar os fosfatos de cálcios, tais como a hidroxiapatita sintética, fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, é um biomaterial cerâmico e bioativo, do grupo dos fosfato de cálcio (CaP), pertencente à família das apatitas ($\text{A}_{10}(\text{BO}_4)_6\text{X}_2$, com $\text{A}=\text{Ca}$, $\text{B}=\text{P}$ e $\text{X}=\text{OH}$). Apresenta semelhanças com a componente mineral dos ossos e dentes naturais, tendo a capacidade de interagir quimicamente com o osso, tanto *in vivo* como *in vitro* (BAYRAKTAR, 1999; GITTINGS, 2008). O fosfato tricálcico – TCP, que contém fórmula $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ com razão Ca/P de 1,5, também pode ser denominado de fosfato tricálcico anidro, onde o adjetivo anidro é utilizado para distinguir este composto dos precipitados hidratados que possuem razão Ca/P parecida. E o Fosfato tetracálcico monoclinica (TTCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$), também conhecido pelo nome mineral hilgenstockite, é formado no sistema (CaO- P_2O_5) a temperaturas > 1300 ° C. TTCP é o único com fosfato de cálcio com uma relação Ca / P superior a hidroxiapatita (HA), visando aplicações nos diversos âmbitos da área médica.

2 JUSTIFICATIVA

O interesse pela aplicação de biomateriais para substituição e regeneração de tecidos duros tem vindo a aumentar significativamente na última década. O osso caracteriza-se pela sua composição, estrutura cristalina, morfologia, tamanho de partícula e orientação, sendo a matriz orgânica (da qual fazem parte a água e o colagénio), a componente celular (nomeadamente osteoblastos e osteoclastos) e a componente mineral os seus três principais constituintes (VALLET-REGÍ, 2004). Dentre os vários constituintes minerais do osso destaca-se a hidroxiapatita, que representa cerca de 65% da sua composição total e constitui cerca de 90% do cálcio (Ca) e 80% do fósforo (P) total existente no corpo humano (FERRAZ, 2004; VALLET-REGÍ, 2004). A hidroxiapatita óssea organiza-se em cristais de tamanho nanométrico, com 50nm de comprimento médio, 25nm de largura e 2-5nm de espessura, dispersos numa matriz orgânica, sendo as reduzidas dimensões destes cristais um importante fator na solubilidade das apatitas biológicas. Estas pequenas dimensões e a baixa cristalinidade são duas características distintas das apatitas biológicas que, combinadas com a sua composição não estequiométrica e presença de íons carbonato na rede cristalina, permitem explicar o seu especial comportamento. A hidroxiapatita óssea apresenta-se carbonatada, com um teor em carbonatos entre 4% e 8%, aumentando esta percentagem ao longo dos anos (VALLET-REGÍ, 2004).

A hidroxiapatita sintética é um composto que apresenta uma composição química semelhante à componente inorgânica dos tecidos ósseos, o que permite a sua utilização como material de substituição em medicina. A hidroxiapatita sintética é um fosfato de cálcio cerâmico que tem sido utilizado clinicamente e tem demonstrado apresentar propriedades como bioatividade, biocompatibilidade e osteocondutividade.

Portanto se propõe a caracterizar físico-quimicamente os Fosfatos de Cálcio, realizando ensaios pelo método sol-gel.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Obter fosfatos de cálcio pelo método Sol-Gel

3.2 Específicos

- Obter fosfato tricálcico pelo método sol-gel;
- Obter hidroxiapatita pelo método sol-gel;
- Obter fosfato tetracálcico pelo método sol-gel;
- Caracterizar os fosfatos de cálcio produzidos segundo as indicações das normas ASTM F2024; F1185.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Engenharia de Tecidos

A engenharia de tecidos é uma especialidade da engenharia biomédica, que aplica os princípios e métodos de engenharia e ciências da vida para a compreensão fundamental das relações estrutura-função em tecidos normais e patológicos de mamíferos e o desenvolvimento de substitutos para restaurar, manter ou melhorar a função tecidual (PALSSON; BHATIA, 2004).

A engenharia de tecidos possui uma característica que é a regeneração de tecidos e órgãos dos próprios pacientes, com boa biocompatibilidade e biofuncionalidade, sem que ocorram problemas com rejeições imunes severas. Para isso, os materiais dos dispositivos de engenharia de tecidos devem prover as necessidades nutricionais e biológicas para a população específica das células envolvidas na formação do tecido. O material utilizado em implantes não pode ser rejeitado e deve causar uma mínima resposta inflamatória, portanto, biocompatível. Além disso, deve promover a cura e a regeneração tecidual e quando necessário, desaparecer depois de servir ao seu desígnio, significando que o mesmo deve ser biodegradável (YOON; FISHER, 2007).

A variedade de respostas celulares a diferentes materiais evidencia a capacidade das células de discriminar quimicamente o suporte e de se adaptar a ele, e de aderir ou não à sua superfície (ANSELME, 2000). A vantagem da engenharia de tecidos é o número reduzido de operações, resultando num curto período de tempo de recuperação do paciente (LANGER, 1999).

A Engenharia de Tecidos tem surgido com o potencial de desenvolver a reposição tecidual, se tornando uma alternativa para tratar perda ou má função de tecidos ou órgãos, tendo a vantagem de não possuir as limitações das terapias convencionais. Além disso, apresenta um importante suporte para utilização de biomateriais, consistindo em um conjunto de conhecimentos e técnicas utilizadas para a reconstrução de novos órgãos e tecidos e do restabelecimento de suas funções. Trata-se de um campo interdisciplinar que combina conhecimentos e

tecnologia de células, Engenharia de Materiais e adequados fatores bioquímicos para criar órgãos e tecidos artificiais, ou ainda, para regeneração de tecidos lesados. O material deve fornecer uma estrutura e suporte inicial para a adesão, proliferação e diferenciação celular, além de fornecer um meio para carrear células, fatores de crescimento e outras biomoléculas (REIS; ROMÁN, 2005; GOUGH, 2007).

4.2 Regeneração Óssea

O tecido ósseo possui uma alta capacidade de reparação espontânea quando lesionado, repondo logo após um pequeno intervalo de tempo, toda a porção perdida (TAGAR, 1997). No entanto, em alguns casos, onde os mesmos não têm a capacidade de se repararem espontaneamente, há a necessidade de se utilizar diversas técnicas cirúrgicas, na tentativa de reparação da deficiência óssea (RESTREPO, 1998). O tecido ósseo é uma forma altamente especializada de tecido conjuntivo, onde a matriz extracelular é mineralizada, composta por 67% de componentes inorgânicos, que tem como principal componente cristais de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), que tem a função de rigidez, porém mantém algum grau de elasticidade, devido aos seus 33% de matriz orgânica, dentre os quais 28% referem-se ao colágeno do tipo I e 5% de proteínas não colagênicas, como a osteocalcina, osteonectina, sialoproteínas, proteoglicanas e proteínas morfogenéticas ósseas (BMP's) (TEM CATE, 1998).

Pode-se encontrar basicamente quatro tipos de células no tecido ósseo: osteoprogenitoras, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. As células osteoprogenitoras estão localizadas no perióstio e no endóstio (GARTNER; HIATT, 2007). As células osteoblastos são células cubóides sobrevivida das células osteoprogenitoras, e estão organizadas em uma camada não mineralizada de matriz, que recobre a superfície óssea mineralizada (MARX, 1998). Os osteócitos são células ósseas maduras, derivadas dos osteoblastos. Têm como função principal a manutenção do tecido ósseo, pois apresentam prolongamentos citoplasmáticos unidos por junções comunicantes (canalículos) formando um complexo necessário à manutenção e vitalidade da matriz. E por último, as células osteoclastos são células grandes multinucleadas, formadas pela fusão de células

mononucleares (JUNQUEIRA, 2005; GARTNER, 2007; MARX, 1998; TEN CATE, 1998).

A formação do tecido ósseo ocorre de duas formas: endocondral e intramembranosa. Na ossificação endocondral ocorre um adensamento de células mesenquimais, que diferenciam-se em células cartilaginosas formando um molde de cartilagem hialina. Na ossificação intramembranosa faz-se diretamente dentro de um tecido mesenquimatoso, ou seja, células progenitoras que diferenciam-se em osteoblastos, que secretam matriz óssea formando uma malha de espículas e trabéculas ósseas (JUNQUEIRA, 2005; TEM CATE, 1998). Independente da ossificação pela qual o osso é formado, o tecido resultante é sempre o mesmo, sendo que histologicamente existem dois tipos de tecidos ósseos: primário e secundário, tais tipos possuem a mesma célula apresentando apenas a diferentes orientações das fibrilas do colágeno (BUSER, 1994). Ao microscópio existem duas formas de ossos: esponjoso (medular) e cortical (compacta). O esponjoso apresenta uma matriz organizada em trabéculas, formando assim ângulos retos; enquanto que no cortical, a matriz do colágeno está organizada em forma de lamelas concêntricas geralmente ao redor de um canal vascular central (MARX, 1998).

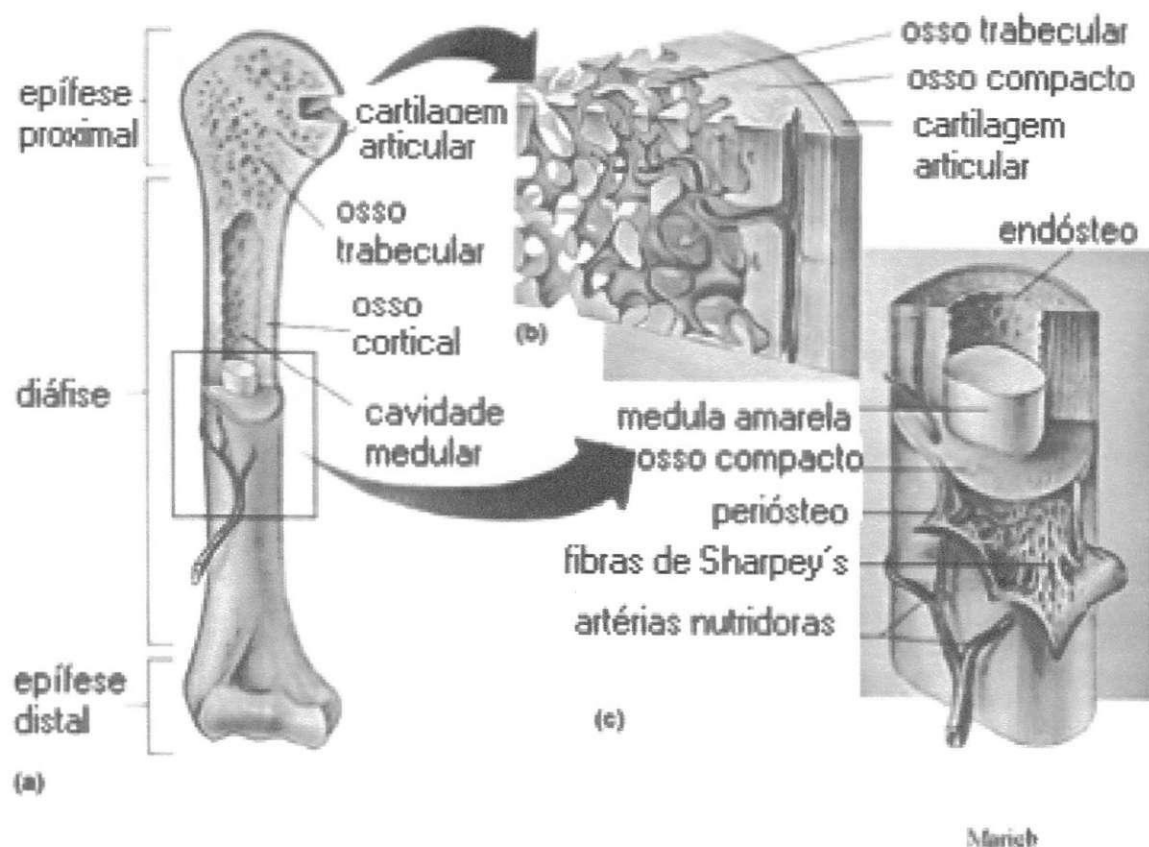
A regeneração óssea não é somente um processo biológico. Ela também depende de fatores elétricos, bioquímicos e mecânicos, que são de grande importância na regeneração e na manutenção do osso vivo (PASCHOAL et al. 2003).

4.3 Osso

O osso desempenha três funções no organismo, designadamente: mecânica, protetora e metabólica (CUMMINGS, 2002). O esqueleto é dividido anatomicamente em dois tipos: osso cortical ou compacto e osso trabecular ou esponjoso. O osso cortical equivale à cerca de 85% da massa óssea e um terço do volume do esqueleto. Consiste em uma camada compacta e densa que se localiza na região externa dos ossos longos apresentando diversas lamelas intensamente empacotadas (ósteons), na forma de dutos cilíndricos, dispostos paralelamente ao eixo principal nos ossos longos, e é envolvido por um tecido conjuntivo denominado

periósteo rico em colágeno e células osteoprogenitoras (LIFE, 2002). A Figura 1 ilustra as partes do osso.

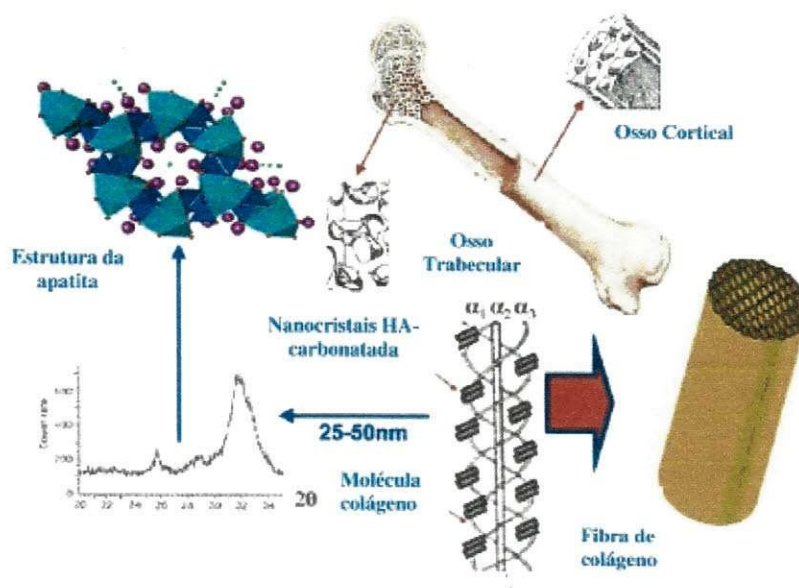
Figura 3 - Estrutura do osso longo com uma ampliação do osso cortical



Fonte: LIFE, 2002.

O osso trabecular equivale a cerca de 15% da massa óssea e dois terços do volume total do esqueleto. É encontrado principalmente nas epífises dos ossos longos (Figura 2) e nos ossos chatos, sendo coberta por uma camada unicelular chamada Endósteo (SIMÕES et al., 1995). A estrutura do osso é formada por hidroxapatita, colágeno, pequena quantidade de proteoglicanos, proteínas não-colágenas e água. A matriz óssea é constituída de duas partes: a inorgânica: responsável principalmente pela resistência à compressão e rigidez; e a orgânica, que fornece resistência à tração (DOBLARÉ; GARCIA; GOMEZ, 2004).

Figura 4 - Osso cortical e Osso trabecular. Arranjo da hidroxiapatita carbonatada e colágeno na forma dos tecidos duros.



Fonte: VALLET-REGI CONZÁLEZ- CALBET, 2004.

4.4 Biomateriais

Entende-se por Biomateriais qualquer material usado na substituição de partes ou função do corpo humano de forma segura e fisiologicamente aceitável. Um biomaterial é um material sintético ou natural usado para substituir parte de um sistema vivo ou para funcionar em íntimo contato com tecido vivo. Tem como objetivo fundamental melhorar a saúde humana, restaurando a função dos tecidos vivos naturais e órgãos do corpo, para isto é importante a compreensão das relações entre as propriedades, funções e estruturas dos materiais biológicos (PARK; LAKES, 2007).

Novos materiais vêm sendo desenvolvidos a cada dia e as aplicações de materiais já existentes surge como opção viável e importante para as mais diversas áreas do conhecimento. Na Ciência dos Materiais, vem sendo mais evidente a necessidade de se lidar com materiais que possibilitem a obtenção de produtos que atendam as necessidades humanas, com a máxima qualidade e desempenho, ao menor custo possível. É importante mencionar que, durante muito tempo, os biomateriais raramente eram desenvolvidos para substituir ou tratar órgãos ou funções do corpo. Grande parte desses materiais era estudada para aplicações

tecnológicas tais como, estruturas, revestimentos e equipamentos, mas a aplicabilidade na medicina fez com que esses materiais fossem transformados ou melhorados para tais fins (DOBRZÁNSKI, 2006).

A seleção de biomateriais é baseada principalmente na aplicação a que se destina. Para dispositivos de aplicações em tecidos moles, os materiais se propõem a aumentar ou redefinir o tecido, por exemplo: implantes de seios e implantes faciais. Em aplicações ortopédicas e odontológicas, os materiais são componentes de implantes estruturais (próteses de juntas e implantes de raiz de dentes) ou são usados para reparar defeitos ósseos (parafusos, placas e pinos inseridos em osso) (PARK LAKES, 2007).

De forma didática os biomateriais podem se classificados em três categorias de acordo com o comportamento biológico: Bioinertes: São materiais que desenvolvem mínima resposta do tecido biológico; Bioativos: São materiais que estimulam o crescimento de tecidos a partir de sua superfície e Bioabsorvíveis: São materiais que após a degradação são absorvidos pelo organismo e que neste período induzem a formação de tecido (PARK; LAKES, 2007).

Os biomateriais reabsorvíveis tem como característica mimetizar um tecido lesado, e eliminar a necessidade de um segundo procedimento cirúrgico para retirada do implante. Tal função é conseguida quando a taxa/razão de biodegradação do material ocorre em período suficiente para a formação de um novo tecido. A capacidade de reabsorção de um biomaterial está relacionada com a biocompatibilidade apresentada pelo mesmo (SANTOS; JÚNIOR; WADA, 2007).

Para que o biomaterial execute, de forma devida, a sua função biológica, o mesmo deve ser utilizado em íntimo contato com os tecidos do indivíduo e possuir características como: biocompatibilidade, previsibilidade, aplicabilidade clínica, ausência de riscos transoperatórios e sequelas pós-operatórias mínimas, estabilidade química e biológica, resistência mecânica e elástica adequada. Que não seja carcinogênico ou pirogênico (SERVICE, 2000; BOSS, 1995).

A biocompatibilidade de um material é a capacidade que ele possui de apresentar resposta apropriada quando aplicado, não causando reações inflamatórias acentuadas, reação de corpo estranho ou mesmo toxicidade. Ela gira

em torno da interação celular com o biomaterial. Sendo o material ideal para executar a função desejada, aquele que é absorvido, sendo substituído por tecido natural. Deste modo, polímeros biodegradáveis são de grande interesse para a comunidade da engenharia biomédica (SANTOS JÚNIOR e WADA, 2007). A Tabela 1 ilustra alguns materiais sintéticos e algumas das suas muitas aplicações.

Tabela 2- Aplicações Químicas dos Biomateriais

Biomaterial	Vantagens	Desvantagens	Aplicações
Polímeros Polietileno PTFE Poliéster Poliuretano PMMA	Elasticidade, fácil fabricação, baixa densidade.	Baixa resistência mecânica, degradação dependente do tempo.	Suturas, artérias, maxilofacial, cimento, tendão artificial, oftalmologia.
Metais e ligas Aço inoxidável Ligas de titânio Ligas de Co-Cr	Alta força de tensão, alta resistência ao desgaste, energia de deformação alta.	Baixa biocompatibilidade, corrosão em meio fisiológico, perda de propriedades mecânicas com tecidos conectivos moles, alta densidade.	Fixação ortopédica, implantes dentários.
Cerâmicas e vidros Alumina Zircônia Carbono Fosfatos de Cálcio Porcelana Vidros bioativos	Boa biocompatibilidade, resistência à corrosão, inércia química, alta resistência à compressão.	Baixa força de tensão, baixa resistência mecânica, baixa elasticidade, alta densidade.	Ossos, juntas, dentes, válvulas, tendões, vasos sanguíneos e artérias artificiais.
Compósitos Fibra de carbono Resina termofixa Fibra de carbono termoplástico Fosfato de cálcio-colágeno	Boa biocompatibilidade, resistência à corrosão, inércia química, alta força de tensão.	Material de difícil fabricação.	Válvula cardíaca artificial, implantes de junta de joelho.

Fonte: PARK; LAKES 2007.

4.5 Biocerâmicas

O uso de biomateriais para substituir a perda óssea tem sido uma prática comum há décadas (CHOW, 2009). As cerâmicas podem ser tanto sintéticas quanto naturais e possuem muitas vantagens como biomateriais, para utilização em substituição ao tecido ósseo, tais como: são estruturalmente semelhantes ao componente inorgânico do osso, são biocompatíveis, osteocondutivas e, não possuem proteínas em sua composição, o que proporciona ausência de resposta imunológica (ABUKAWA et al., 2006), diminuindo assim o risco de rejeição pelo organismo (BURG; PORTER; KELLAM, 2000), além de possuírem um alto tempo de degradação *in vivo* (ABUKAWA et al., 2006). As cerâmicas empregadas no corpo humano podem ser subdivididas em três tipos de biomateriais: inerte, biodegradável e bioativo. Os materiais inertes (mais estritamente quase inertes) causam resposta de tecidos mínima ou nula. Materiais ativos estimulam a ligação de tecido vizinho como, por exemplo, estímulo de novo crescimento ósseo. Materiais degradáveis, ou reabsorvíveis, são incorporados no tecido vizinho, ou podem até mesmo ser completamente dissolvidos após certo período de tempo. (BAEHR et. al., 1995). As biocerâmicas têm sido utilizadas na forma densa e porosa (DACULSI, 1990). Apesar do aumento da porosidade diminuir a resistência mecânica do material isoladamente, a existência de poros com dimensões adequadas favorecem o crescimento de tecidos através deles, fazendo com que haja um forte entrelaçamento do tecido com o biomaterial (KAWASHI, 2000).

Suas limitações estão relacionadas à sua baixa rigidez estrutural, de forma que não podem ser utilizadas em regiões de grande esforço mecânico, e à sua natureza porosa, o que aumenta o risco de fraturas (WAN; NACAMULI; LONGAKER, 2006). São amplamente indicadas na ortopedia e odontologia no reparo de defeitos ósseos, manutenção do rebordo alveolar e como implantes ortopédicos e dentários (LEGEROS, 2002).

4.6 Fosfato de Cálcio – Apatitas

O termo apatita é de origem grega, apato significa “engano” que devido ao fato de primordialmente ter sido confundida com uma pedra preciosa, a turmalina. A apatita é um termo geral para minerais com composição do tipo $M_{10}(ZO_4)_6X_2$, onde diferentes elementos podem ocupar os sítios M, Z e X, como ilustra a Tabela 2 (FOOK, 2005)

Tabela 3 - Elementos que podem ocupar os sítios atômicos da apatita

Sítios	Elementos
M	Ca, Mg, Sr, Ba, Cd, Pb
Z	P, V, As, S, Si, Ge, C (como CO_3^{2-})
X	F, Cl, OH, O, Br, C (como CO_3^{2-}), vacâncias

Fonte: Aoki, 1991

Em meio natural às apatitas podem ser encontradas, em meio biológico é encontrado em ossos e dentes de vertebrados na forma de fosfato de cálcio. Ao longo dos anos biocerâmicas de fosfato de cálcio vêm sendo amplamente utilizadas em aplicações médicas, ortopédicas e odontológicas, como recobrimentos ou materiais densos para a reposição e reparação do tecido ósseo, devido à sua similaridade química e estrutural com a apatita biológica, que propicia a interação direta com este tecido. Uma maneira conveniente para classificar os fosfatos de cálcio é usando a razão molar entre os átomos de cálcio e fósforo, como indicado na Tabela 3 (RATNER, 2004).

Tabela 4 - Relação Ca/P das fases de apatita

Ca/P	Formula	Nome Químico
1.0	CaHPO_4	Mono-hidrogênio fosfato de cálcio (DCP)
1.0	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Mono-hidrogênio fosfato de cálcio dihidratado (DCPD)
1.33	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Fosfato de Octacálcico (OCP)
1.00	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	Pirofosfato de cálcio (CPP)
1.5	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Fosfato de tricálcio (α , α' , β , γ) – (TCP)
1.67	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Hidroxiapatite
2.0	$\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$	Fosfato de tetracálcico
1.33	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Fosfato octacálcico (OCP)

Fonte: RATNER, 2004

Os fosfatos de cálcio apresentam excelente biocompatibilidade e são bem recebido e bem integrados pelo corpo humano quando implantados. A taxa de solubilidade dos fosfatos de cálcio é um parâmetro importante para seu comportamento *in vivo*. A composição, tamanho do cristal e cristalinidade afetam a

taxa de dissolução do material. Mudanças nos parâmetros de rede estão diretamente relacionadas ao tamanho e quantidade do substituinte na rede da apatita. A diminuição desses parâmetros conduz a uma taxa de dissolução maior uma vez que com a diminuição do tamanho do cristalito a área superficial do material aumenta e com isso um maior contato com os fluidos corpóreos. A cristalinidade está diretamente relacionada ao tamanho do cristalito, morfologia e a distorção do cristal. Uma baixa cristalinidade aumenta a solubilidade do material devido à redução do tamanho dos cristalitos e/ou aumento na distorção do cristal (LEGEROS, 2002).

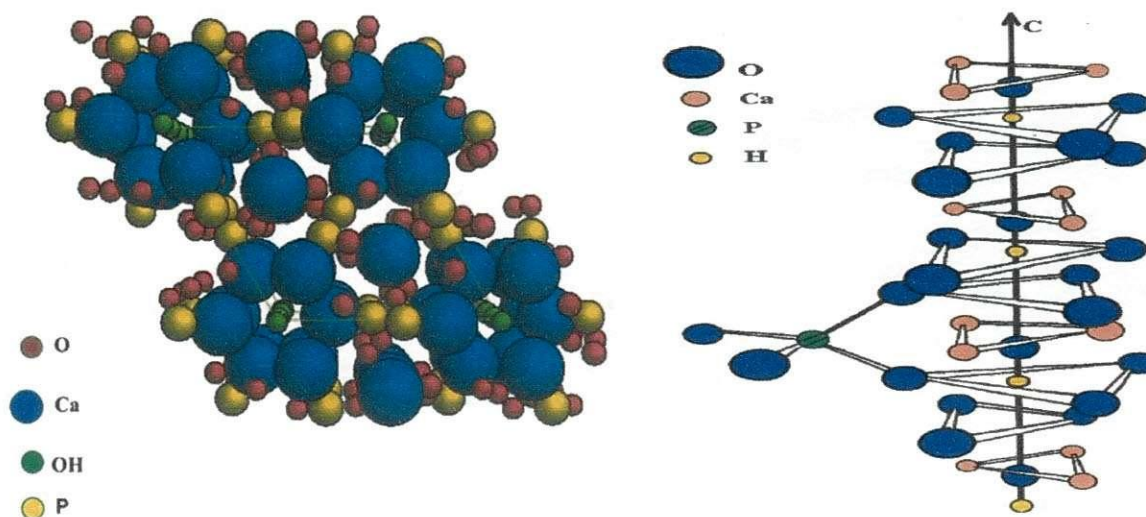
Pode-se dividir os fosfatos de cálcio em duas categorias, os que são obtidos pelo método de precipitação em solução aquosa próximo à temperatura ambiente e os que são obtidos por síntese térmica ou decomposição (BOHNER, 2000). Logo a seguir estão relacionados alguns tipos de apatitas:

4.6.1 Hidroxiapatita

A hidroxiapatita sintética, fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, é um biomaterial cerâmico e bioativo, do grupo dos fosfato de cálcio (CaP), pertencente à família das apatitas ($\text{A}_{10}(\text{BO}_4)_6\text{X}_2$, com $\text{A}=\text{Ca}$, $\text{B}=\text{P}$ e $\text{X}=\text{OH}$). Apresenta semelhanças com a componente mineral dos ossos e dentes naturais, tendo a capacidade de interagir quimicamente com o osso, tanto *in vivo* como *in vitro* (BAYRAKTAR, 1999; GITTINGS, 2008).

A célula unitária deste biocerâmico, representada na Figura 3, pertence ao sistema hexagonal, com grupo espacial $\text{P63}/\text{m}$, e apresenta como parâmetros de rede $a=b=9.432\text{Å}$ e $c=6.881\text{Å}$. A estrutura cristalina da HAp consiste numa rede de dimensões nanométricas de íons hidroxila (OH^-) localizados no centro de triângulos de Ca^{2+} junto ao eixo c da célula unitária hexagonal, encontrando-se os íons OH^- alinhados em colunas paralelas ao eixo c , juntamente com os íons Ca^{2+} e PO_4^{3-} (FEKI, 2000; GITTINGS, 2008).

Figura 3 : a) Estrutura da hidroxiapatita – célula unitária; b) Estrutura da hidroxiapatita ao longo do eixo c.



Fonte: [Monte, 2003].

Sabe-se que, na realidade, a composição química da hidroxiapatita biológica, embora seja variável ao longo da vida, não possui a fórmula estequiométrica descrita anteriormente ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), sendo uma apatita deficiente em cálcio, habitualmente enriquecida com outros íons devido à sua facilidade em acomodar uma ampla variedade de substituições (BAYRAKTAR, 1999; GITTINGS, 2008).

A ocorrência de substituições iônicas na hidroxiapatita estequiométrica leva a alterações na sua rede, influenciando a simetria apresentada pelos cristais. Existem duas fases distintas dos cristais de HAp: a simetria hexagonal com grupo espacial $P63/m$, típica da hidroxiapatita sintética e da fluoroapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$, e a simetria monoclinica com grupo espacial $P21/b$, típica da cloroapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$. Apesar da transição de fase da estrutura monoclinica para a hexagonal ocorrer por volta dos 480 K (GITTINGS, 2009; TOFAIL, 2005), a simetria hexagonal é estável mesmo à temperatura ambiente, uma vez que a simetria monoclinica exige uma exata composição estequiométrica, encontrando-se esta diferença entre as fases, hexagonal e monoclinica, relacionada com a ordem/desordem dos prótons em torno dos íons OH^- (TANAKA, 2010).

O papel de proteínas específicas na formação de cristais de HAp tem sido intensamente estudado e a sua influência no processo de biomineralização foi demonstrada tanto *in vivo* como *in vitro* (PLANEIX, 2003; ZHANG 2010).

Características como a sua bioatividade, biocompatibilidade e osteocondução fazem com que a HAp seja considerada um material de eleição no campo da substituição/reparação óssea (GITTINGS, 2009; KHERADMANDFARD, 2010). Entende-se por biocompatibilidade a ausência de reações adversas por parte do hospedeiro à HAp, o que resulta numa resposta adequada que, efetivamente, melhora a força de ligação entre este biomaterial e o tecido ósseo e/ou dentina. Por sua vez, bioatividade, de acordo com a definição de Kokubo e Takadama (KOKUBO, 2006), é a capacidade que um material tem de formar, seletivamente, hidroxiapatita semelhante à existente no osso após imersão do mesmo numa solução simuladora de fluido corporal (BOHNER, 2009). Finalmente, osteocondução é a capacidade da HAp para adsorver fatores de crescimento osteogénico e criar condições adequadas ao local, permitindo a fixação e proliferação de vários tipos de células, bem como a formação de novo osso à sua superfície, promovendo a adesão da matriz (ZHANG, 2010).

As propriedades biofuncionais e biomecânicas do local de implantação são também importantes fatores a considerar na reabsorção/biodegradação dos biomateriais. De fato, investigadores utilizando modelos animais, demonstraram que um mesmo biomaterial, colocado em zonas sujeitas à ação de diferentes forças mecânicas, têm comportamentos diferentes, apresentando as áreas sujeitas a maiores forças mecânicas uma maior, e mais rápida, reabsorção, a par de uma extensa remodelação óssea. Finalmente, também a temperatura de sinterização e os mecanismos de esterilização a que foram sujeitos os biomateriais podem influenciar a sua reabsorção/biodegradação (MERKX, 1999).

4.6.2 Fosfato Tricálcico – TCP

O fosfato tricálcico – TCP, que contém fórmula $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ com razão Ca/P de 1,5, também pode ser denominado de fosfato tricálcico anidro, onde o adjetivo anidro é utilizado para distinguir este composto dos precipitados hidratados que possuem razão Ca/P parecida. Podem ocorrer em 4 formas alotrópicas, são elas α -TCP, β -TCP, γ -TCP e α' -TCP.

As principais propriedades apresentada pelo TCP incluem a possibilidade de substituições catiônicas a forma alotrópica β -TCP possibilita que até cerca de 15% dos íons Ca^{2+} sejam trocados por Mg^{2+} sem mudanças significativas em sua estrutura, originando o composto denominado de β -TCP substituído por magnésio; As formas alotrópicas α e β -TCP exibem a mesma habilidade de osteocondução, porém a fase α -TCP apresenta maior bioatividade, sendo este fato atribuído ao arranjo estrutural desta fase que possibilita que maior quantidade de íons Ca^{2+} e PO_4^{3-} sejam trocados com o meio biológico; A utilização do TCP juntamente com a HA tem sido uma alternativa viável para aumentar a velocidade de reabsorção da HÁ. Nestes casos, a velocidade de dissolução da mistura HA/TCP é controlada pela quantidade de TCP utilizado. Devido ao seu comportamento biodegradável, o TCP nas formas alotrópicas α e β tem se tornado objeto de interesse na área de biomateriais, sendo utilizado na ortopedia e odontologia como material de preenchimento de cavidades e defeitos ósseos e fixação de tecidos moles (KAWACHI et. all, 2000).

4.6.3 Fosfato Tetracálcico –TTCP

As principais propriedades apresentada pelo TCP incluem:

- possibilidade de substituições catiônicas: a forma alotrópica b-TCP possibilita que até cerca de 15% dos íons Ca^{2+} sejam trocados por Mg^{2+} sem mudanças significativas em sua estrutura, originando o composto denominado de b-TCP substituído por magnésio;
- bioatividade e osteocondutividade: as formas alotrópicas a e b-TCP exibem a mesma habilidade de osteocondução, porém a fase a-TCP apresenta maior bioatividade, sendo este fato atribuído ao arranjo estrutural desta fase que possibilita que maior quantidade de íons Ca^{2+} e PO_4^{3-} sejam trocados com o meio biológico;
- biodegradação: a utilização do TCP juntamente com a HA tem sido uma alternativa viável para aumentar a velocidade de reabsorção da HA. Nestes casos, a velocidade de dissolução da mistura HA/TCP é controlada pela quantidade de TCP utilizado. Devido ao seu comportamento biodegradável, o TCP nas formas alotrópicas a e b tem se tornado objeto de interesse na área de biomateriais, sendo utilizado na

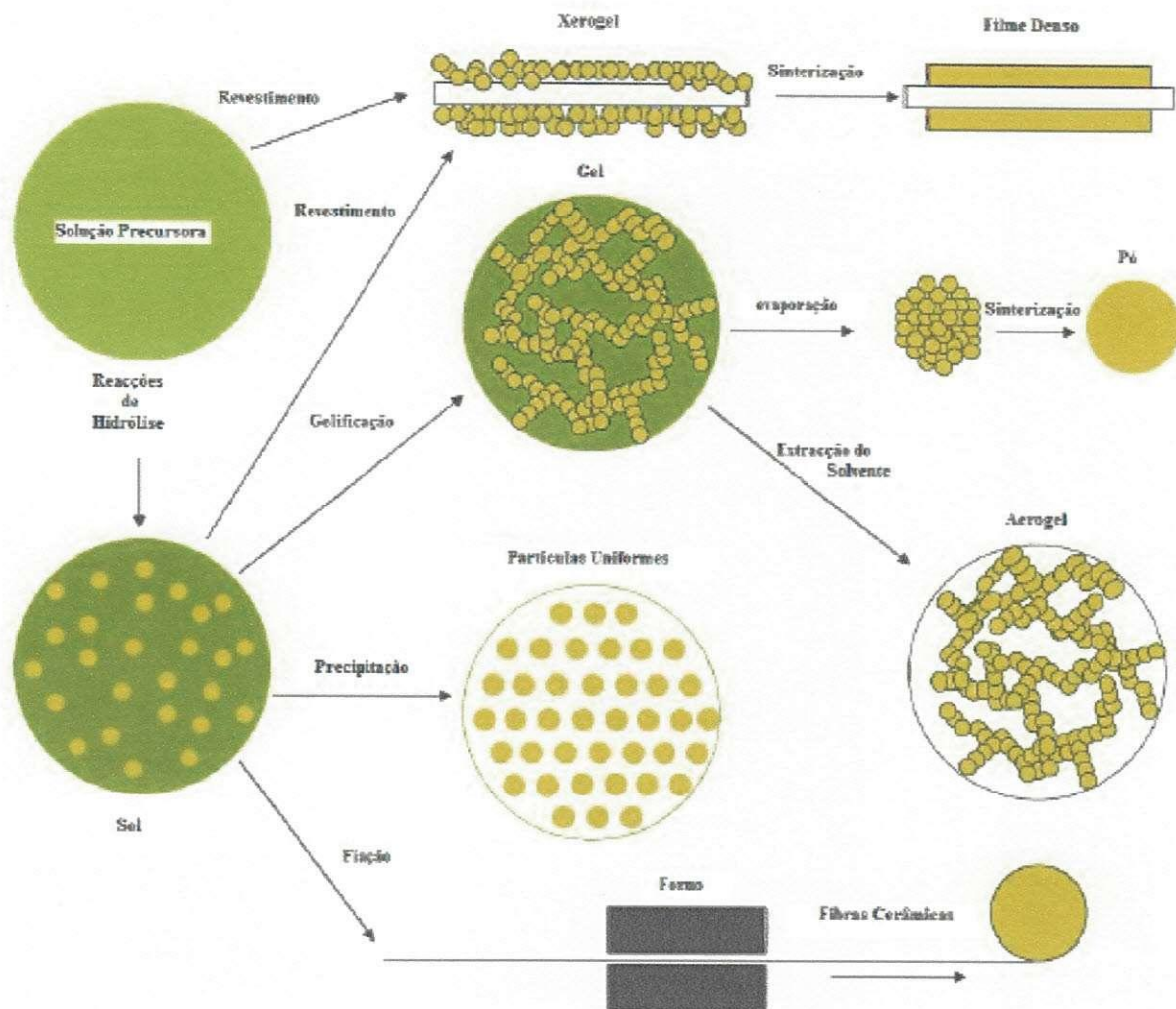
ortopedia e odontologia como material de preenchimento de cavidades e defeitos ósseos e fixação de tecidos moles. (XIN, R.; LENG, Y.; CHEN, J.; ZHANG, Q.; *Biomaterials* 2005).

Fosfato tetracálcico monoclinica (TTCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$), também conhecido pelo nome mineral hilgenstockite, é formado no sistema (CaO- P_2O_5) a temperaturas > 1300 ° C. TTCP é o único com fosfato de cálcio com uma relação Ca / P superior a hidroxiapatita (HA). A figura-se como um sub-produto no revestimento pulverizado de plasma de HA e mostra reatividade moderada e solubilidade simultâneo quando combinados com fosfatos ácidos, tais como o fosfato de dicálcico anidro (DCPA, monetite) ou fosfato dicálcico di-hidratado (DCPD, brushite). Por isso, é amplamente utilizado nos cimentos ósseos de fosfato de cálcio de auto-ajuste, que formam HA em condições fisiológicas. (CAMPBELL, 2003; KWON ; JUN; HONG; KIM, 2003).

4.7 Método Sol-Gel

Como referido anteriormente, a hidroxiapatita sintética é um biomaterial de extrema importância para aplicações médicas. Por esta razão, numerosos métodos foram desenvolvidos para sintetizar pós de HAp de tamanho submicron a nano, dos quais se destacam as reações de estado sólido, a precipitação úmida, as reações hidrotérmicas, o sol-gel e a decomposição térmica (FENG, 2005; SILVA, 2009). Apesar dos inúmeros métodos alternativos, tem sido a síntese de hidroxiapatita pelo método sol-gel que tem recebido, atualmente, maior atenção (FATHI, 2007). Este método, esquematizado na Figura 4, é um método químico aquoso que, devido à alta reatividade do pó obtido, não necessita de um valor elevado de pH, nem de elevada temperatura de sinterização, para que ocorra a formação de hidroxiapatita, o que resulta na ausência de fenômenos de degradação durante a sinterização. O método sol-gel proporciona uma mistura molecular de cálcio e fósforo capaz de melhorar a homogeneidade química e permite a preparação de pós altamente puros, devido à possibilidade de um cuidadoso controle dos parâmetros do processo. Deste processo resultam cristais de tamanho submicron a nano que favorecem a reação de contato e a estabilidade da interface osso artificial/osso natural.

Figura 4: Método sol-gel



Fonte: CENTEXBEL.

Tipicamente, o método sol-gel realiza-se em cinco principais etapas:

- i) Formação da solução inicial/sol;
- ii) Formação do gel;
- iii) Envelhecimento;
- iv) Secagem;
- v) Sinterização ou densificação.

4.7.1 Formação da Solução Inicial/Sol

A primeira etapa do processo sol-gel consiste na formação do sol, suspensão coloidal onde a fase dispersa é constituída por partículas de tamanhos compreendidos entre 1nm e 1 μ m, podendo a solução que lhe dá origem ser preparada com uma composição variada de compostos metalo-orgânicos, polímeros e soluções iônicas.

4.7.2 Formação do Gel

Nesta etapa, a estrutura de sol passa para uma estrutura de gel, que consiste numa rede tridimensional porosa sólida. O processo de gelificação ocorre por intermédio de reações químicas entre as moléculas precursoras, mudanças químicas na solução ou por evaporação do solvente e resulta numa mudança no comportamento viscoelástico. No decorrer deste processo, a dispersão homogênea inicial torna-se rígida, perdendo a sua homogeneidade e estabilidade. O sol, ou solução de partida, é então, transformado num gel coloidal ou polimérico, consoante ocorra agregação de partículas coloidais por modificação das condições físico-químicas da suspensão ou ocorra a formação de estruturas tridimensionais com base em ligações covalentes de cadeias poliméricas lineares. Caso existam reações químicas incompletas no final da formação do gel, elas continuarão na etapa seguinte (envelhecimento) reforçando, deste modo, a rede.

4.7.3 Envelhecimento

Formado o gel, torna-se necessária a evaporação do solvente do interior dos poros do gel, denominando-se esta etapa de envelhecimento. No decorrer do envelhecimento é comum a ocorrência de processos de hidrólise responsáveis pela quebra das cadeias e diminuição do seu peso médio. Durante esta etapa, mecanismos como a polimerização, espessamento e transformação de fase podem alterar as propriedades físicas do gel.

4.7.4 Secagem

No processo de secagem remove-se o solvente do gel, geralmente de caráter amorfo, resultando numa contração do material. Tal remoção pode ser efetuada por diversos métodos, que levam ao aparecimento de diferentes tipos de microestruturas, de entre as quais se destacam os aerogéis (que têm lugar quando ocorre extração do solvente) e os xerogéis (quando da evaporação natural do solvente). No decorrer deste processo o gel encolhe numa proporção igual ao volume de líquido que evapora, permanecendo a interface líquido/vapor na superfície exterior do corpo do cerâmico. Devido à diminuição do líquido no interior, o material torna-se rígido e os poros próximos da superfície enchem-se de ar, provocando a contínua entrada de ar na estrutura um fluxo contínuo de um filme líquido para o exterior, continuando a evaporação na superfície do material. Porém, o líquido pode ficar individualizado em bolsas verificando-se secagem apenas por evaporação do líquido de dentro do material ocorrendo, simultaneamente, difusão do vapor para o exterior.

4.7.5 Sinterização

Finalmente, na última etapa do processo sol-gel realiza-se a sinterização, processo impulsionado pela energia interfacial, onde o material se desloca num fluxo viscoso ou por difusão em cristais. Como os géis são amorfos, o principal mecanismo nesta etapa é o fluxo viscoso, que consiste num processo mais rápido que a difusão em cristais. Os processos de desidroxilação estrutural e relaxamento que ocorrem durante a sinterização levam a aquecimentos mais rápidos permitindo, por sua vez, sinterizações a temperaturas mais baixas. A baixas temperaturas ($\approx 150^{\circ}\text{C}$), o solvente, normalmente água adsorvida fisicamente e moléculas fracamente ligadas, evapora. Por sua vez, a temperaturas acima dos 250°C , a rede molecular decompõe-se por pirólise (ruptura da estrutura molecular original por ação do calor), ocorrendo libertação de compostos voláteis responsáveis pela perda de peso.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Local da Pesquisa

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Certificação, Desenvolvimento e Avaliação de Biomateriais – CERTBIO, localizada na UAEMA - Laboratório de Engenharia de Materiais, na Universidade Federal de Campina Grande – UFCG.

5.2 MATERIAIS

- Nitrato de CálcioTetrahidratado, Sigma-Aldrich, PA;
- Pentóxido de Fósforo, Sigma-Aldrich, PA;
- Etanol Absoluto, Sigma Aldrich, PA;

5.3 MÉTODOS

5.3.1 Preparação da Solução de Cálcio

- Pesaram-se X gramas de Nitrato de Cálcio Tetrahidratado num copo de vidro de 100mL de acordo com a tabela 4;
- Adicionou-se 50mL de Etanol Absoluto;
- Deixou-se solubilizar com agitação magnética;

5.3.2 Preparação da Solução de Fósforo

- Pesou-se Y gramas de Pentóxido de Fósforo num copo de vidro de 50mL;
- Adicionou-se 50mL de Etanol Absoluto;
- Deixou-se solubilizar com agitação magnética;

5.3.3 Formação de Sol-Gel

Com ambas soluções dissolvidas e homogêneas;

- Colocou-se sob a placa de aquecimento à temperatura de 80°C;
- Colocou-se um vidro de relógio sobre o copo, deixando uma pequena parte descoberta para permitir evaporação;
- Deixou-se evaporar o etanol até formação do pó sólido;

5.3.4 Secagem e Sinterização do Gel de Fosfato de Cálcio

- Colocou-se o pó sólido em estufa a 80°C e deixou-se secar até peso constante;
- Colocou-se no forno e aqueceu-se até 600°C, com taxa de 10°C/min, e patamar de 30min;
- Deixou-se arrefecer no forno;
- Repetiu-se o mesmo procedimento para as amostras A, B e C de acordo com a tabela 4;

Tabela 4. A quantidades de reagente precursor para cada fosfato de cálcio

Amostra	Razão Molar		
	Ca/P		
		X=Ca(NO ₃) ₂ (g)	Y=P ₂ O ₅ (g)
A	1,5	7,08	2,83
B	1,67	2,36	0,85
C	2	9,44	2,83

5.4 Caracterização – ASTM F1185-03 “Especificação Padrão para Composição de Hidroxiapatita para Implantes Cirúrgicos”.

As técnicas de caracterização dos diferentes fosfatos de cálcio foram selecionadas de acordo com a norma referente à caracterização da hidroxiapatita e utilizou-se as técnicas a seguir:

5.4.1 Difração de Raios X (DRX)

A técnica DRX será realizada a fim de cumprir o requisito 4.2 da ASTM F1185-03. O referido requisito demanda que o pó produzido possua uma composição em Hidroxiapatita mínima de 95%. A metodologia a aplicar para o ensaio e para a análise do resultado será feita de acordo com a ASTM F2024 “Standard Practice for X-ray Diffraction Determination of Phase Contento Plasma-Sprayed Hydroxyapatite Coatings”

A caracterização por Difração de Raios X foi realizada afim de observar as fases semi-cristalinas dos Fosfatos de Cálcio (Hidroxiapatita, Fosfato Tricálcico e Fosfato Tetracálcico. As amostras foram submetidas à análise por difração de raios X (DRX) em um difratômetro SHIMADZU modelo XRD 7000 (CERTBIO/UFCG) com varredura angular $20^{\circ} < 2\theta < 60^{\circ}$, na montagem de Bragg-Brentano, sistema θ - θ , utilizando-se radiação de Cu ($\lambda = 1,54$) com varredura no passo de 0,02 (θ), com intervalo de 0,5 segundo para cada amostra.

5.4.2 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os pós de fosfato de Cálcio foram caracterizadas por espectroscopia na região do infravermelho com Transformada de Fourier em um espectrômetro. Os espectros na região do infravermelho (FTIR) foram registrados em um espectrofotômetro Spectrum 400, FT-IR/ FT-NIR Spectrometer Perkin Elmer (CERTBIO/UFCG), na região de 400 a 4000 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} e 20 varreduras, e com varredura de 1600 a 650 cm^{-1}

5.4.3 Microscopia Eletrônica de Varredura / Energia Dispersiva de Raios X (MEV/EDS)

A técnica MEV/EDS foi realizada a fim de cumprir o requisito 4.1 da ASTM F1185-03. O referido requisito demanda a identificação do elemento Cálcio e do elemento Fósforo no pó de hidroxiapatita. A mesma técnica poderá ser utilizada para observar a aparência dos aglomerados de hidróxiapatita.

O microscópio eletrônico de varredura (MEV) é um equipamento capaz de produzir imagens de alta ampliação (até 300.000 X) e resolução. A microscopia eletrônica fornece informação morfológica e topográfica sobre superfícies de sólidos, necessária para se entender o comportamento de superfícies. Os pós de fosfato de cálcio foram caracterizados morfológicamente por microscopia eletrônica de varredura utilizando um microscópio eletrônico de bancada, modelo TM 1000 HITACHI (CERTBIO/UFCG), sem necessidade de recobrimento adicional, uma vez que se trata de um equipamento de baixa voltagem.

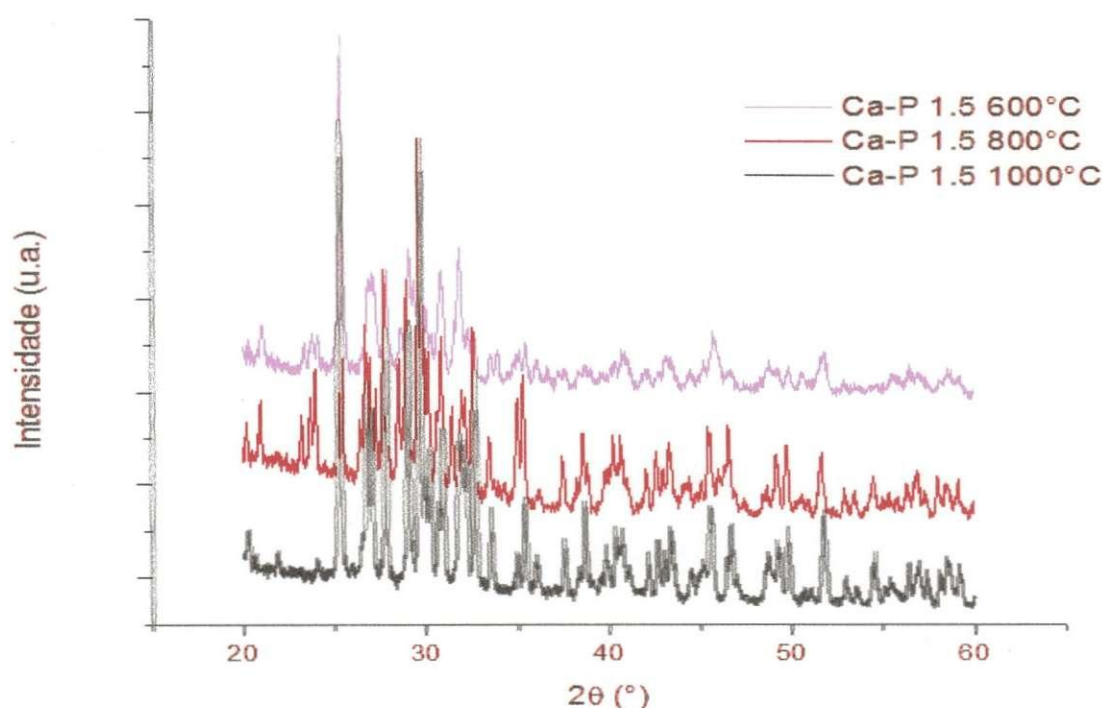
O EDS é um acessório essencial no estudo de caracterização microscópica de materiais, no qual os elementos químicos presentes numa amostra podem ser identificados através do espectro de raios X emitido pela amostra. O diâmetro reduzido do feixe permite a determinação da composição mineral em amostras de tamanhos muito reduzidos ($< 5 \mu\text{m}$), permitindo uma análise quase que pontual. Os pós de fosfato de Cálcio foram caracterizados utilizando um microscópio eletrônico de bancada, modelo TM 1000 HITACHI (CERTBIO/UFCG).

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 Difração de Raios X

O difratograma de raios X (DRX) obtido do pó dos fosfatos de cálcio em três variáveis, ilustrando os difratogramas dos Fosfatos de cálcios nas temperaturas de sinterização de (600 °C, 800 °C e 1000 °C). Nos difratogramas abaixo, Figura 5 ilustra os do Fosfato de cálcio-tricálcico (com relação CaP de 1,5) nas temperaturas de sinterização três variantes (600 °C, 800 °C e 1000 °C).

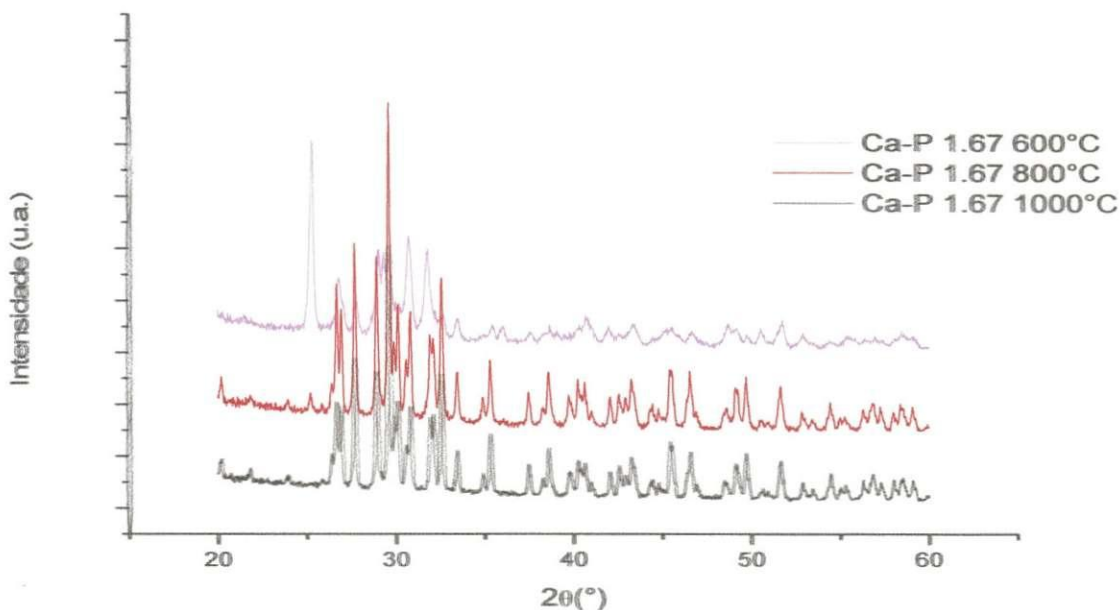
Figura 5 - Difratograma do pó do fosfato de cálcio- tricálcico



A partir dos padrões de DRX foi possível identificar as fases cristalinas do fosfato de cálcio ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$), onde apresenta simetria tetragonal e grupo espacial P41 e fosfato de cálcio (CaP_2O_6) com simetria Monoclínico e com o grupo espacial P21/a ou c. Onde o fosfato a 600°C foi encontrado 66% de Fosfato de tricálcico, na temperatura em 800°C ocorreu a presença de 41% de Fosfato de tricálcico e em 1000°C foi encontrado 12% Fosfato de tricálcico, estas fases foram através do software X'PertHighScore Plus da Philips.

No difratograma de Raios X, a Figura 6 ilustra os Fosfatos de cálcio – apatita (com relação CaP de 1,67), e temperaturas de 600 °C, 800 °C e 1000 °C.

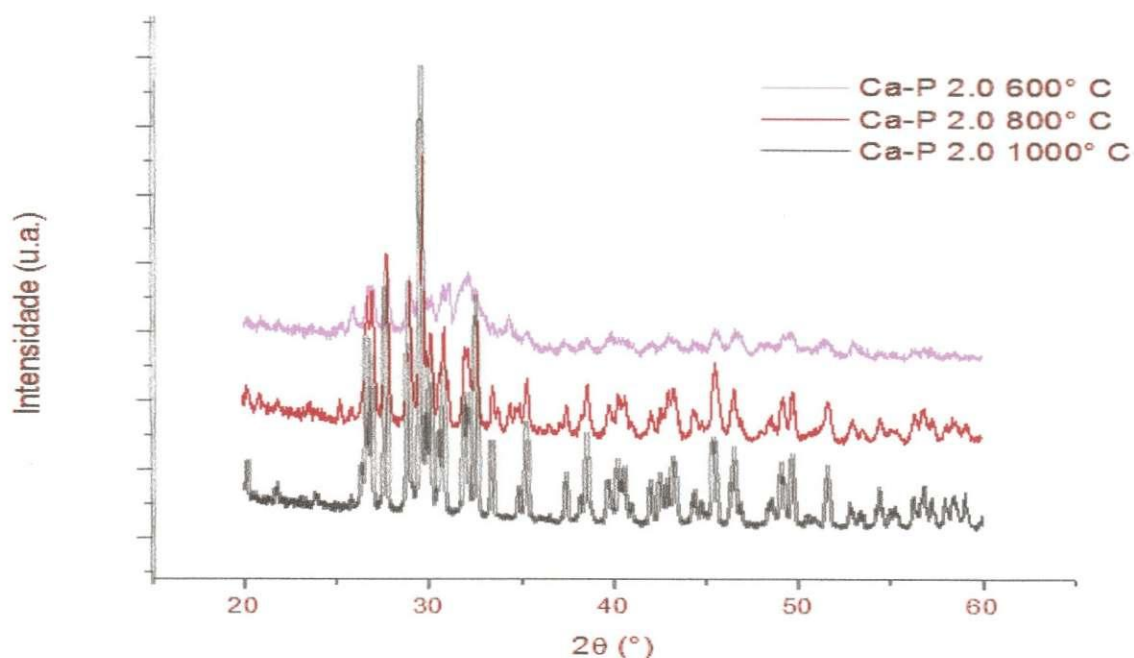
Figura 6- Difratograma do pó do fosfato de cálcio – Hidroxiapatita



Através dos padrões de DRX foi possível identificar a presença das fases cristalinas de fosfato de cálcio ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$), com simetria tetragonal e grupo espacial P41 e fosfato de cálcio $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ com simetria Hexagonal e grupo espacial P63/m e fosfato de cálcio ($\text{Ca}_9\text{FeH}(\text{PO}_4)_7$) numa quantidade de 44%, com simetria romboédrica e grupo espacial R3C (LAZORYAK; KHASANOV, 1994). Para o fosfato a 600°C foi encontrado 38% de hidroxiapatita, há 800°C foi encontrado 15% de hidroxiapatita e a 1000°C foi encontrado 14% hidroxiapatita, estas fases foram através do software X'PertHighScore Plus da Philips.

Na análise do pó como podemos observar na Figura 7 o difratograma de raios X (com relação CaP de 2,0) apresenta os seguintes resultados.

Figura 7 - Difratoograma do pó do Fosfato de Cálcio- Tetracálcico



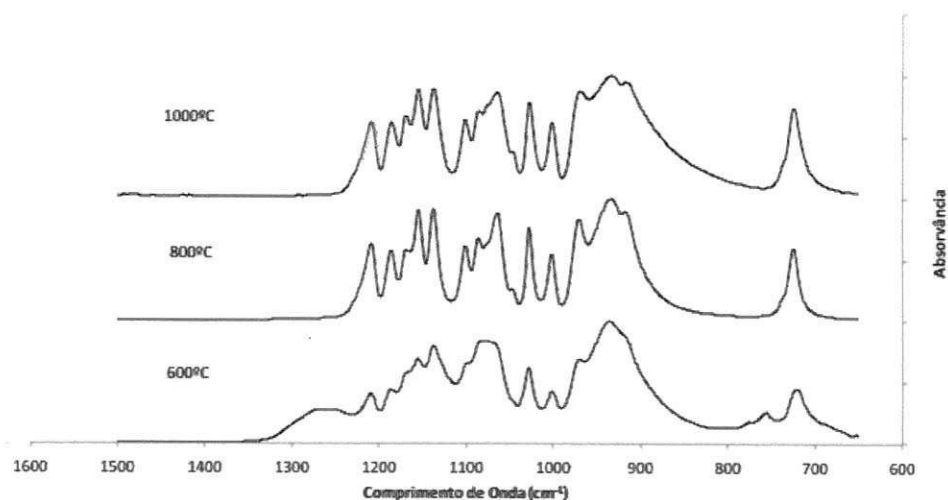
Nos padrões obtidos pelo Difratorômetro de Raios X foi possível identificar a presença de fases cristalinas do Fosfato de Cálcio ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$), onde a simetria apresentada foi a Tetragonal e com grupo espacial P41, como também o Fosfato de Cálcio ($\text{Ca}_4\text{O}_9\text{P}_2$) apresentando uma simetria Monoclínico com um grupo espacial P21. Nas diferentes temperaturas realizadas o fosfato a 600°C foi obtido 8% de Fosfato de Tetracálcico, nos 800°C foi encontrado 7% de Fosfato de Tetracálcico, em 1000°C ocorreu à presença de 3% de Fosfato de Tetracálcico, onde estas fases foram obtidas através do software X'PertHighScore Plus da Philips.

6.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A técnica de Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) foi utilizada com o objetivo de avaliar a presença espectros dos grupos funcionais da hidroxiapatita sintetizada a temperaturas de 600°C, 800°C, 1000°C.

Analisando o espectro de infravermelho obtido nota-se que ele apresentou as absorções relativas, como o grupo característico PO_4 como pode ser observado na Figura 8 e na Tabela 5, corroborando os estudos de Oliveira (2009).

Figura 8 – Espectrograma de FTIR-ATR dos pós do Fosfato de Cálcio sintetizados a 600°C a 800°C e a 1000°C.



Os resultados da Figura 8 são referentes aos comprimentos de onda entre 650cm^{-1} e 1600cm^{-1} , uma vez que acima deste valor não foram detectados picos. Analisando os espectros obtidos, verifica-se que existe menor definição para o tratamento a 600°C , possivelmente devido ao fato da estrutura da hidroxiapatita não se encontrar bem consolidada, verificando-se ainda a presença de um pico a 1280cm^{-1} tipicamente associada ao estiramento C-O, sendo então possível que restos de álcool se encontrem presentes. Apesar de pouco intensa, verifica-se uma banda a 880cm^{-1} , que corresponde à vibração do grupo CO_3 , e notar que o grupo funcional NO_3^- possui absorção a 1380cm^{-1} , não tendo sido detectado em nenhum espectro. Outros picos presentes em todos os pós correspondem à absorção por estiramento e deformação do grupo PO_4^{3-} (1167cm^{-1} , 1065cm^{-1} , 1052cm^{-1} , 963cm^{-1}) (SANTOS, et al., 2005).

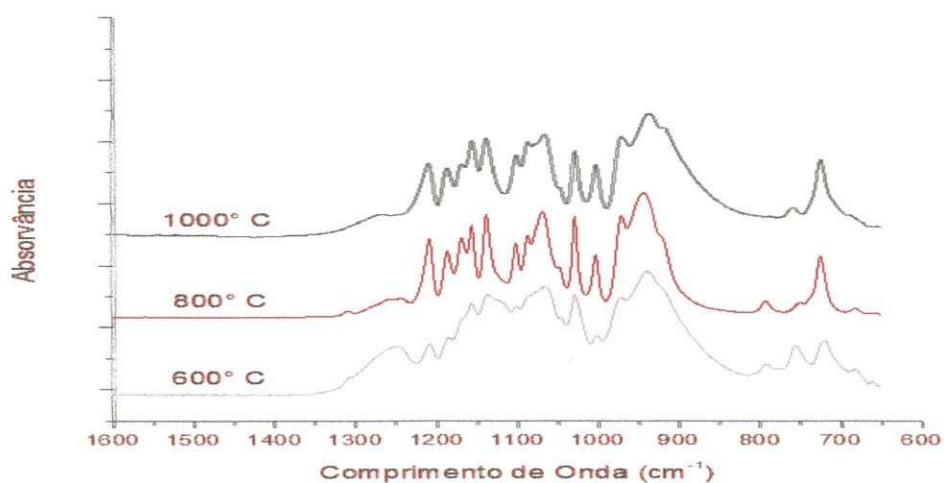
Tabela 5 - Bandas de absorção no FTIR dos Filmes de pó de Hidroxiapatita

Região de Absorção (cm^{-1})	Designação
128	Estiramento PO_4^- em HPO_4^{2-}
1100, 1093, 1047	Estiramento assimétrico de PO_4^{3-} ou Estiramento PO_3 em HPO_4^{2-}
965	Estiramento simétrico PO_4
918	Estiramento P-OH em HPO_4
884	Estiramento antissimétrico de CO_3
650	Vibrações OH de hidroxila
616, 581	Deformação

Fonte: FUKUMURA, 2009.

No espectrograma de FTIR-ATR da Figura 9 pode-se verificar os picos obtidos com relação Ca/P de 1,5 para uma sinterização 600°C, 800°C, 1000°C.

Figura 9 – Espectrograma de FTIR-ATR dos pós do Fosfato de tricálcico sintetizados a 600°C a 800°C e a 1000°C

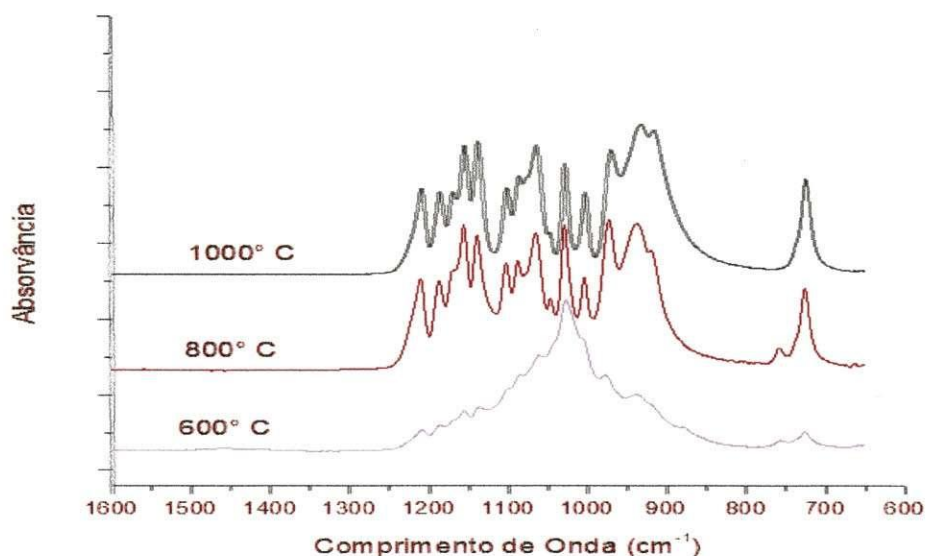


Nos comprimentos de onda obtidos entre 650cm^{-1} e 1600cm^{-1} foram apresentados os seguintes resultados, onde também acima destes valores não foram apresentados picos. A partir destes espectrogramas verificou-se que na

temperatura de 600 °C os picos não estão bem definidos, podendo ser que as estruturas do fosfato de tricálcico ainda não apresente bem definida. Podemos verificar em 1280 cm^{-1} um pico que pode ser proveniente ao estiramento do C-O, onde o álcool presente na amostra de acordo com o aumento de temperatura estar decrescendo. Nota-se também um pico em 900 cm^{-1} com pouca intensidade que representa vibrações do grupo CO_3 . Outros picos presentes em todos os pós correspondem à absorção por estiramento e deformação do grupo PO_4^{3-} (1167cm^{-1} , 1065cm^{-1} , 1052cm^{-1} , 963cm^{-1}) (SANTOS, et al., 2005).

Nos espectrogramas de FTIR-ATR apresentados na Figura 10 com relação ao Ca/P de 2,0 podemos então analisar as seguintes informações.

Figura10 – Espectrograma de FTIR-ATR dos pós do Fosfato de Tetracálcico sintetizados a 600°C a 800°C e a 1000°C.



Os resultados apresentados são referentes aos comprimentos de onda entre 650cm^{-1} e 1600cm^{-1} , igualmente aos outros fosfatos acima deste valor não foram detectados picos. Nota-se que neste caso na temperatura de 600 °C os picos começam a se apresentar, não estando bem definido. Podemos verificar que diferente dos outros fosfatos, este não apresentou picos em 1280 cm^{-1} onde o mesmo não apresentou estiramento de C-O, verificou-se também apesar de pouco intensa, alguma absorção a 880cm^{-1} , que corresponde à vibração do grupo CO_3 . Como também a presença de picos em todos os pós correspondem à absorção por

estiramento e deformação do grupo PO_4^{3-} (1167cm^{-1} , 1065cm^{-1} , 1052cm^{-1} , 963cm^{-1}). (SANTOS et al., 2005).

6.3 Microscopia Eletrônica de Varredura / Energia dispersiva de Raios X (MEV/EDS)

A partir das imagens obtidas pela Microscopia Eletrônica de Varredura / Energia dispersiva de Raios X (MEV/EDS) podemos analisar as Figuras 11e12 ilustrando as seguintes imagens dos Fosfatos de cálcio (1,5). Apresentando nas imagens abaixo, onde mostrou-se uma morfologia uniforme, esférica e com tamanho de partículas inferior a 150nm, como também apresentando os picos condizentes e sua porcentagem de Ca/P do Fosfato Tricálcico.

Figura11- (1, 5) - 600 °C,800 °C,1000 °C

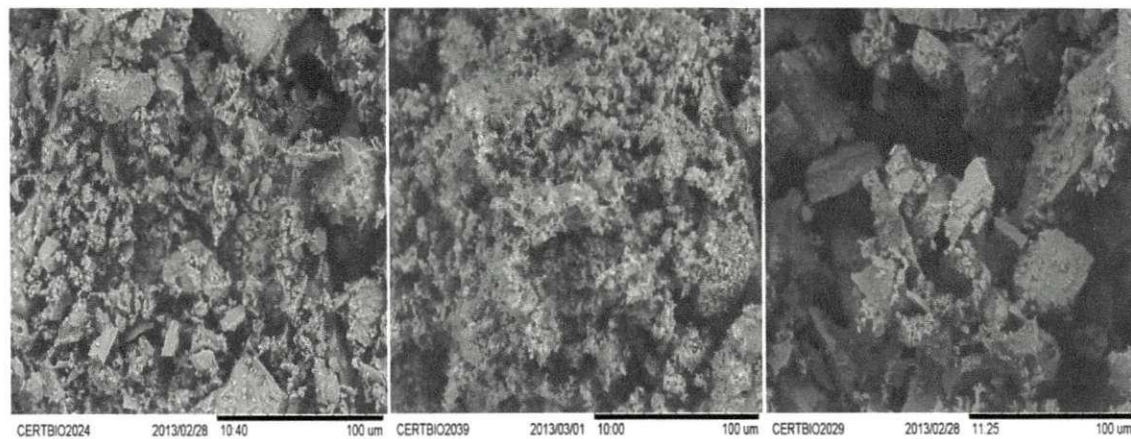
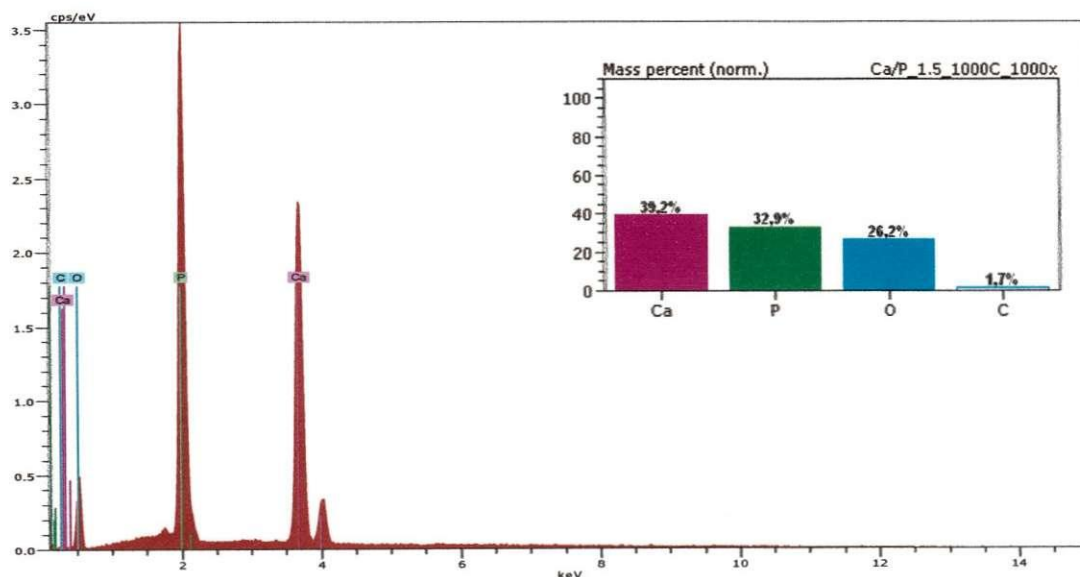


Figura12-(1,5) - 600 °C,800 °C,1000 °C



Na Figura13, observa-se a micrografia referente ao pó da apatita. Com uma ampliação de 1000x foi possível perceber uma heterogeneidade na estrutura do fosfato (morfologicamente há homogeneidade os cristais apresentam formatos irregulares). Por sua vez, os resultados das micrografias mostram que as partículas estão agrupadas na forma de aglomerados estes resultados corroboram com os estudos de Oliveira (2009).

Figura13-(1,67) - 600 °C,800 °C,1000 °C

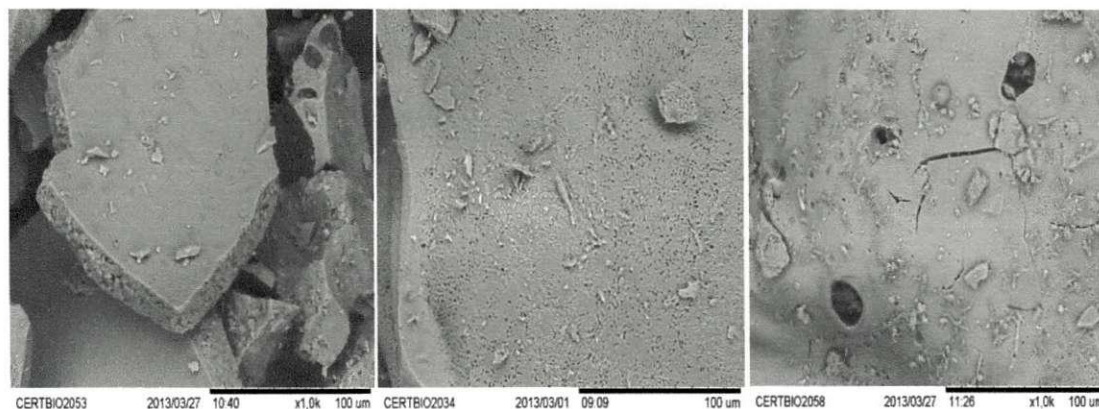
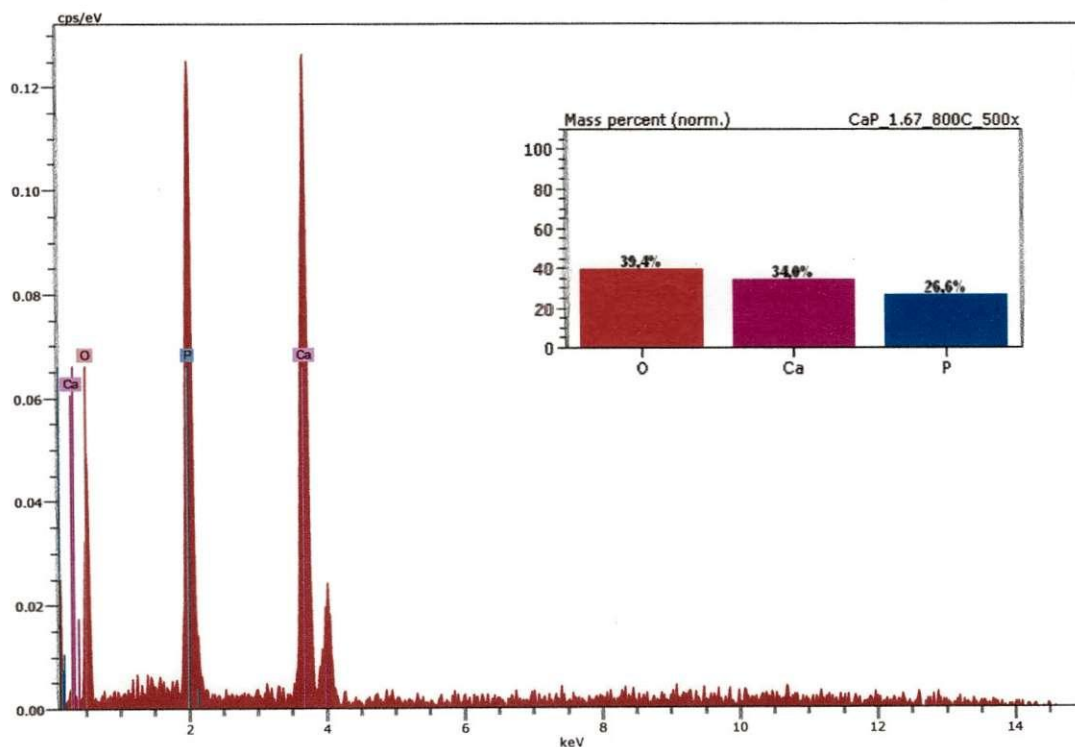


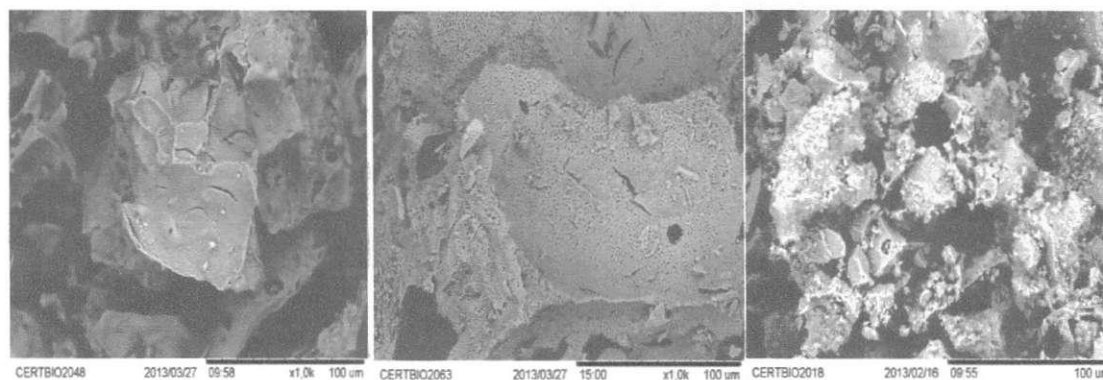
Figura14-(1,67)- 600 °C,800 °C,1000 °C



Ao analisar o espectro de EDS, Figura14, constatou-se a presença dos elementos O, Ca e P característicos fosfato de cálcio corroborando com KAYALI, ; GOLLER; AKIN, (2011).

A partir do ensaio de EDS representado na Figura 14 foram encontrados além Carbono e Oxigênio os elementos Cálcio e Fósforo característicos da apatita segundo RATNER (2004).

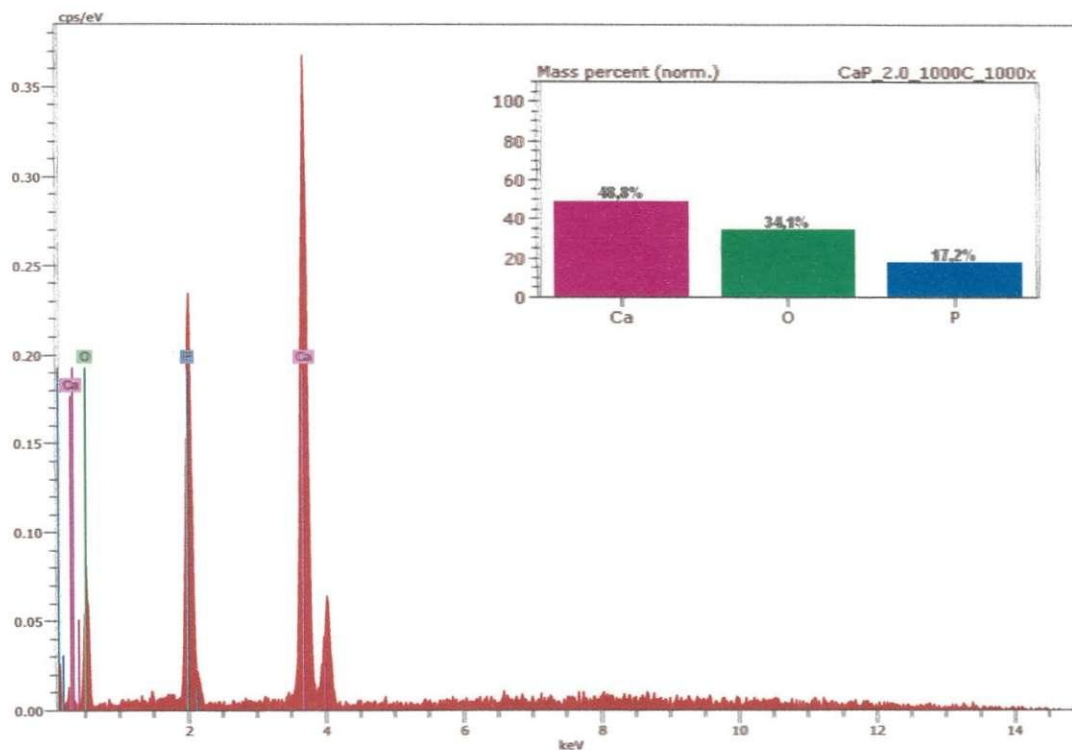
Figura15-(2,0) -600 °C,800 °C,1000 °C



As análises feitas por Microscopia Eletrônica de Varredura MEV na Figura 15, foi realizada em pós dos Fosfatos de Cálcio produzidos pelo método sol-gel e sintetizados a 600°C, 800°C, 1000°C. Nas quais as mesmas foram realizadas análises por EDS.

Nas imagens do MEV obtidas para os Fosfatos de cálcio, podemos verificar a existência de agregados de partículas nanométricas, apresentando áreas regulares.

Figura16-(2,0) -600 °C,800 °C,1000 °C



Analisando espectro de EDS na Figura 16, podemos verificar a presença de elementos químicos que constituem os referidos fosfatos de cálcio tais como; oxigênio, fósforo, e o cálcio, no qual o cálcio apresentou uma maior intensidade.

7 CONCLUSÕES

Após criteriosa análise dos dados obtidos neste trabalho pode-se concluir que o procedimento para a obtenção dos fosfatos de cálcio pelo método sol-gel foi possível conseguir os fosfatos destinados como a Hidroxiapatita, Fosfato Tricálcico e o Fosfato Tetracálcico.

Por fim, após todas as caracterizações apresentadas, podemos obter pelo Difrátômetro de Raios X - DRX tanto como o Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier - FTIR foi possível detectar através dos gráficos, picos característicos que comprovam a obtenção dos Fosfatos de Tricálcico, Hidroxiapatita e o Tetracálcico pelo método sol-gel. Nos resultados obtidos pela Microscopia Eletrônica de Varredura / Energia Dispersiva de Raios X (MEV/EDS), onde ambos apresentaram através das imagens características relacionadas dos Fosfatos de cálcio, como os Fosfatos de Tricálcico, Hidroxiapatita e o Tetracálcico, e a presença quantitativa das composições químicas detectadas pelo EDS da relação Ca/P objeto da pesquisa. No qual ela pode ser obtida e utilizada com eficaz para a regeneração óssea com a finalidade para as aplicações médicas.

REFERÊNCIAS

ASTM F748-06(2010) "Standard Practice for Selecting Generic Biological Test Methods for Materials and Devices".

ASTM F1185-03(2009) "Standard Specification for Composition of Hydroxylapatite for Surgical Implants"

ASTM F2024(2010) "Standard Practice for X-ray Diffraction Determination of Phase Content of Plasma-Sprayed Hydroxyapatite Coatings"

ISO/AAMI/ANSI 10993-1 "Biological Testing of Medical and Dental Materials and Devices - Part 1: Guidance on Selection of Tests"

ABUKAWA, H. et al. The Engineering of Craniofacial Tissues in the Laboratory: A Review of Biomaterials for Scaffolds and Implant Coatings. *Dent. Clin. North. Am.*, v.50, p.205-216, 2006.

ANSELME, K. Osteoblast adhesion on biomaterials. *Biomaterials*, V.21, n.7, p.667-681. 2000.

BAEHR, G.; DAY, J.; DIESKOW, L.; FAULISE, D.; OVEROCKER, E.; SCHWAN, J. J.; *Ceramics – Windows To The Future; Materials Science and Technology*, 1995.

BARBANTI, S.H., ZAVAGLIA, C., DUEK, E. A. R. Polímeros Bioreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, V.15, n.1, p.13-21, 2005.

BAYRAKTAR, D. T.; CUNEYT, A. (1999). Chemical Preparation of Carbonated Calcium Hydroxyapatite Powders at 37°C in Urea-Containing Synthetic Body Fluids. *Journal of the European Ceramic Society*, 19, 2573-2579.

BOHNER, M.; LEMAITRE, J. (2009). Can Bioactivity Be Tested In Vitro with SBF Solution? *Biomaterials*, 30, 2175-2179.

BOHNER, M., Calcium Orthophosphates in Medicine: from Ceramics to Calcium Phosphate Cements. *Injury International Journal of the Care of the Injury*, Vol. 31, S-D37-47. 2000.

BOSS JH, SHAJRAWI I, AUNULLAH J, MENDES DG. The relativity of biocompatibility. A critique of the concept of biocompatibility. *Isr J Med Sci.*; V.31, p.203-9, 1995.

BOWEN, C. R.; GITTINGS, J.; TURNER, I. G. et. al (2006). Dielectric and Piezoelectric Properties of Hydroxyapatite-BaTiO₃ composites. *Applied Physics Letters*, 89, 132906.

BURG, K.J.L.; PORTER, S.; KELLAM, J.F. Biomaterial developments for bone tissue engineering. *Biomaterials*, v.21, p.2347-2359, 2000.

BUSER D, DAHLIN C, SCHENK R.K. Guided bone regeneration in implant dentistry. Chicago: Quintessence Publ.; 1994.

CAMPBELL, A. A.; *MATERIALS TODAY* 2003, 26.

CUMMINGS, S.R., MELTON III, L.J. "Epidemiology And Outcomes Of Osteoporotic fractures". *Lancet*, 359: 1761-67. (2002).

CHOW, L.C. Next generation calcium phosphate-based biomaterials. *Dent. Mater. J.*, v.28, n.1, p.1-10, 2009.

DACULSI G, PASSUTI N. Effect of the Macroporosity for Osseous Substitution of Calcium phosphate Ceramics. *Biomaterials* v.11, p.86-7, 1990.

DOBLARÉ, M.; GARCIA, J. M.; GÓMEZ, M. J., 2004. Modeling bone tissue fracture and healing: a review. *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 71, pp. 1809 – 1840, 2004.

DOBRZÁNSKI, L. A. Significance of materials science for the future development of societies. *Journal of Materials Processing Technology*. v. 175, p. 133-145, 2006.

FATHI, M. H.; HANIFI, A. (2007). Evaluation and Characterization of Nanostructure Hydroxyapatite Powder Prepared by Simple Sol-Gel Method. *Materials Letters*, 61, 3978-3983.

FEKI, H. et. al (2000). Studies by Thermally Stimulated Current (TSC) of Hydroxy and Fluoro-Carbonated Apatites Containing Sodium Ions. *J. Phys.: Condens. Matter*, 12(3000), 8331-8343.

FENG, W.; MU-SEN, L.; YU-PENG, L.; YONG-XIN, Q. (2005). A simple sol-gel technique for preparing hydroxyapatite nanopowders. *Materials Letters*, 59, 916-919.

FOOK, M. V. L. Desenvolvimento de técnica de deposição de hidroxiapatita pelo método biomimético na superfície polietileno de ultra-alto peso molecular para aplicação como biomaterial. 2005. 128f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química. Araraquara, 2005.

GARTNER L.P.; HIATT J.L. Color textbook of histology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2007.

GITTINGS, J. et. al (2007). Characterisation of Ferroelectric-Calcium Phosphate composites and Ceramics. *Journal of the European Ceramic Society*, 27, 4187-4190.

GITTINGS, J. et. al (2009). Electrical Characterization of Hydroxyapatite-Based Bioceramics. *Acta Biomaterialia*, 5, 743-754.

GOUGH, J. E. Cartilage tissue engineering. In: *Tissue engineering using ceramics and polymers*. Ed. Boccaccini, A. R.; Gough, J. E. Taylor & Francis Books: B R, 2007.

GUTIERREZ, M. et. al (2006). Substituintes Ósseos: Conceitos Gerais e Estado Actual, ed. M. A. Lopes. Porto: *Arquivos de Medicina*, 19 (4), 153-162.

JUNQUEIRA LCU, CARNEIRO J. Basic histology : text & atlas. 11th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005.

KAYALI, E. S; GOLLER, G; AKIN, I. *BIOCERAMICS*, 23ed. Istanbul, Turkey: Trans Tech Publications 2011.

KWON, S-H.; JUN, Y. K.; HONG, S. H.; KIM, H. E.; *J. Eur. Ceram. Soc.* **2003**, 23, 1039.

KAWASHI E.Y.; BERTRAN, C. A.; REIS, R. R.; ALVES, O. L. *Biocerâmicas Tendência e Perspectiva de uma Área Interdisciplinar. Química Nova* 2000;v.23, n.4, p.518-522., 2000.

KHERADMANDFARD, M.; FATHI, M. (2010). Preparation and characterization of Mg-doped fluorapatite nanoparticles by sol-gel method. *Journal of Alloys and Compounds*, 504, 141-145.

KOKUBO, T.; TAKADAMA, H. (2006). How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?. *Biomaterials*, 27, 2907-2915.

LANGER, R. "Selected advances in drug delivery and tissue engineering", *Journal of Controlled Release*; 62: 7-11, 1999.

LEGEROS, R.Z. Properties of Osteoconductive Biomaterials: Calcium phosphates. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, v.395, p.81-98, 2002..

LI, L.; YANG, G. (2008). In situ Synthesis of Bone-Like Hydroxyapatite/polyamide 6 Nanocomposites. *Polymer International*, 57, 1226-1234.

LIFE – BONE; <http://www.life.uiuc.edu/csb/213/pdf/14.pdf>; acesso em 10 de dezembro de 2002.

MARX R.E; GARG AK. Bone structure, metabolism, and physiology: its impact on dental implantology. *Implant Dent.*; v.7, p. 267-76, 1998

MERKX, M. A. et. al (1999). Incorporation of Three Types of Bone Block Implants in the Facial Skeleton. *Biomaterials*, 20(7), 639-645.

PARK, J.; LAKES, R.S. *Biomaterials: an Introduction*. 3th Edition. New York: Springer, 2007. 561p.

PASCHOAL, A.L.; VANANCIO, E.C.; CANALE, L. C.; DA SILVA, O.L.; HUERTA, V. D.; MOTHEO A.D.E. Journal *Metallic biomaterials TiN-coated: corrosion analysis and biocompatibility*. *Artif Organs*. V. 27: p.461-4, 2003;

PALSSON, B. O.; BHATIA, S. N. *Tissue Engineering*. New Jersey: Prentice Hall. P.407, 2004.

PLANEIX, JEAN-MARC et. al (2003). A molecular tectonics–crystal engineering approach for building organic–inorganic composites. Potential application to the growth control of hydroxyapatite crystals. *Journal of Materials Chemistry*, 13, 2521-2524.

RATNER, B.D.; HOFFMAN, A .S.; SCHOEN F.J.; LEMONS, J.E.: *An introduction to materials in medicine*. Academic Press, San Diego, (2005).

REIS, R.L.; ROMÁN, J.S. *Biodegradable Systems in Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. Boca Raton: CRC PRESS, 2005.

RESTREPO LL, MARZOLA C, CONSOLARO A, COSTA PEREIRA AA, TOLEDO FILHO JL, ANDREO JC. Avaliação de implantes de osso bovino liofilizado “Osseobondá” e membrana reabsorvível de osso bovino liofilizado. *RevBrasImplant* n.4, p.8-15, 1998.

SANTOS JÚNIOR, A. R.; WADA, M. L. F. *Polímeros Biorreabsorvíveis como Substrato para Cultura de Células e Engenharia Tecidual*. São Paulo – Campinas. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 17, p. 308-317, 2007.

SANTOS, M. L. et. al (2005). Síntese de Hidroxiapatita pelo método sol-gel utilizando precursores alternativos: nitrato de cálcio e ácido fosfórico. *Ecl. Química* 3, volume 30, 29-35.

SERVICE R. F. *Tissue engineers build new bone*. *Science*. v.289, p.1498-500. 2000.

SILVA, C. et. al (2009). Structural and Electrical Study of Calcium Phosphate Obtained by a Microwave Radiation Assisted Procedure. *Physica B*, 404, 1503-1508.

SIMÕES, R. D; SJZENFELD, V. L.; ATRA, E.; RODRIGUES, L. G.; BARACAT, E.C., "Aspectos do Metabolismo Ósseo: Osteoporose". In: *Ginecologia Endócrina*, 1ª ed., São Paulo: Editora Atheneu, p. 272-282, 1995.

TAGA R, CESTARI TM, SILVA TL, STIIPP CM. Reparo de defeito ósseo perene em crânio de cobaia pela aplicação de osseobond. *Rev Bras Implant jan/fev v.3, n.1, p.13-20, 1997.*

TANAKA, Y. et. al (2010). Polarization and Microstructural Effects of Ceramic Hydroxyapatite Electrets. *Journal of Applied Physics*, 107, 014107.

TEN CATE AR. Oral histology : development, structure, and function. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1998.

VALLET-REGÍ, M.; GONZÁLEZ-CALBET, J. (2004). Calcium Phosphates as Substitution of Bone Tissues. *Progress in Solid State Chemistry*, 32, 1-31.

WAN, D.C.; NACAMULI, R.P.; LONGAKER, M.T. Craniofacial Bone Tissue Engineering. *Dent. Clin. N. Am.*, v.50, n.2, p.175-190, 2006.

WHITE, A.; BEST, S. (2007). Hydroxyapatite-Carbon Nanotube Composites for Biomedical Application: A Review. *Int. J. Appl. Ceram. Technol.*, 4(1), 1-13.

(XIN, R.; LENG, Y.; CHEN, J.; ZHANG, Q.; *Biomaterials* 2005).

YOON, D.M.; FISHER, J.P.. Polymeric Scaffolds for Tissue Engineering Applications. In: *Tissue Engineering*. (Bronzino, ed.) CRC Press, Boca Raton, 2007.

ZHANG, H. et. al (2010). Biocompatibility and Bioactivity of Hydroxyapatite Whiskers Reinforced bis GMA based Composites. 3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics, 1640-1644.

ZHANG, L.; WEBSTER, T. (2009). Nanotechnology and Nonomaterials: Promises for Improved Tissue Regeneration. *Nano Today*, 4, 66-80.