

**COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR – CNEN
CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA TECNOLOGIA NUCLEAR – CDTN**

MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DAS RADIAÇÕES, MINERAIS E MATERIAIS

**OBTENÇÃO DE MATRIZES BIOABSORVÍVEIS À
BASE DE HIDROXIAPATITA PARA APLICAÇÃO
EM BRAQUITERAPIA.**

Kássio André Lacerda

Belo Horizonte – MG

MAIO – 2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR – CNEN
CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA TECNOLOGIA NUCLEAR - CDTN

MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DAS RADIAÇÕES, MINERAIS E MATERIAIS

**OBTENÇÃO DE MATRIZES BIOABSORVÍVEIS À BASE DE
HIDROXIAPATITA PARA APLICAÇÃO EM BRAQUITERAPIA.**

KÁSSIO ANDRÉ LACERDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia da Radiações, Minerais e Materiais, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre

Área de Concentração: Ciências e Tecnologia dos Materiais

Orientador: Prof. Dr. Fernando Soares Lameiras

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Viviane Viana Silva

Belo Horizonte – MG

MAIO - 2005



MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DAS
RADIÇÕES, MINERAIS E MATERIAIS

A presente dissertação de mestrado, intitulada “*Obtenção de matrizes bioabsorvíveis à base de hidroxiapatita para aplicação em braquiterapia*”, de autoria de **KÁSSIO ANDRÉ LACERDA**, foi defendida e aprovada em 02 de maio de 2005 pela Banca Examinadora abaixo assinada.

Belo Horizonte, 02 de maio de 2005

Prof. Dr. Fernando Soares Lameiras

CDTN – Orientador

Profª. Drª. Viviane Viana Silva

UNINCOR/CDTN – Co-orientadora

Prof. Dr. Wander Luiz Vasconcelos

UFMG/Escola de Engenharia

Profª. Drª. Adelina Pinheiro Santos

CDTN

Dedico à Prof^a. Dr^a. Viviane Viana Silva, por sua orientação desde a minha graduação, por confiar no meu espírito científico e, principalmente, por me ajudar a abrir várias portas do mundo acadêmico.

AGRADECIMENTO

Primeiramente a Deus por mais esta oportunidade de realização profissional.

Ao Prof. Dr. Fernando Soares Lameiras, pelo trabalho ofertado e pela confiança em mim depositada.

Em especial aos Professores Dr. Wilmar Barbosa Ferraz e Dr^a. Ana Maria Matildes dos Santos, aos Dr. Ricardo Alberto Neto Ferreira e Dr. Armino Santos, aos Mestres Sérgio Carneiro Reis, Gino de Assis, Jeferson Arlen Freitas, aos Técnicos Sebastião Luiz Machado, Moacir Moreira Pio e Estefânia Mara do Nascimento Martins, todos do Laboratório de Materiais e Combustível Nuclear, onde desenvolvi meu trabalho. Ao Sr. Ivan Dionizio Braga, por me auxiliar no uso do método de Penetração e Imersão em xilol na determinação da porosidade aberta dos corpos cerâmicos.

Ao Geólogo Walter de Brito, do Serviço de Tecnologia Mineral do CDTN, pela realização e análise de Difração de Raios X.

Ao Técnico Renato César Santos Furtado, do Laboratório de Fluorescência de Raios X do CDTN, por sua contribuição nas análises de fluorescência de raios X.

À Prof. Dr^a. Maria Ângela de Barros C. Menezes e ao Mestre Geraldo Frederico Kastner, do Serviço de Reator e Irradiações do CDTN, pela realização das análises por ativação neutrônica, bem como pelos esclarecimentos correlatos à técnica. À Prof. Dr^a. Ester Figueiredo de Oliveira, pelo seu empenho nos estudos dirigidos sobre a técnica de análise por ativação neutrônica.

Ao Dr. Max Passos Ferreira, por contribuir na concepção das técnicas analíticas para determinação de iodo.

Ao Dr. Carlos Malamut e ao Físico Fernando Pereira de Faria, por suas contribuições na área de física-médica, no assunto de braquiterapia.

Agradeço à Dr^a. Maria Irene Yoshida, do Laboratório de Análise Térmica do Departamento de Química da UFMG, por conduzir as análises térmicas.

Agradeço ao Dr. Luiz Rodrigues Armoa Garcia e ao técnico Willian Tito Soares, do Laboratório de Microscopia Eletrônica e Microanálises (LMA), do consórcio Física, Geologia, Química -UFMG/ CDTN-CNEN.

Agradeço o CDTN/CNEN pela oportunidade de cursar este programa de pós-graduação, e ao CNPq, pela concessão de uma bolsa de estudos.

Agradeço a todos os professores do programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais, em especial ao Prof. Dr. Teógenes Augusto da Silva, Prof. Dr. Luiz Oliveira de Faria e a Prof. Dr^a. Edésia Martins Barros de Souza .

À secretária da Divisão de Serviço de Materiais e Combustível Nuclear, Vânia Maria Ramos Barbosa, por seu profissionalismo e sua amizade nas horas boas e difíceis durante estes dois anos.

À secretaria da Pós-graduação, pelo o empenho com os assuntos oriundos do mestrado.

Às Bibliotecárias Lenira Lúcia Santos Passos Ferreira, Virgínia Lúcia Rodrigues e Nívia de Almeida Lima, por estarem sempre dispostas a ajudar na execução de nossas tarefas acadêmicas.

Aos amigos Enio da Silva Fonseca, Jorge Nunes Filho, Antônio Lula dos Santos, José Roberto Ferreira , Pablo Andrade Grossi, Vlamir Caio Estanislau de Almeida, Paulo Rogério Gerken, Flávio Ribeiro Alves, Robson Lage Silva, Ronaldo Bittar e Helvécio Gonçalves de Lima, que aqui encontrei.

Aos amigos Adriano Ribeiro dos Santos, Fábio Sebastião Duarte Melo, Aldo Márcio Fonseca Lages, Daniel Cristian Fonseca Soares e Eduardo Henrique de Martins Nunes, pelo companheirismo durante esta jornada.

Agradeço a Alexandre Rodrigues Farias, representante do corpo discente deste mestrado, por lutar junto ao colegiado por melhorias.

E destaco o espírito científico do aluno Renato de Mendonça, por estar presente nos momentos de extrema dificuldade, sempre pronto a ajudar.

Em especial ao amigo Willian Mesquita de Oliveira (*in memoriam*), que esteve sempre me apoiando nas decisões.

E a todos os colegas da turma de 2003 e 2004.

Agradeço imensamente a todos os funcionários, bolsistas e terceirizados do CDTN.

Aos sócios e funcionários da Gelatt Brasil Indústria e Comercio Ltda, que souberam lidar com minha ausência de maneira eficiente e democrática.

À minha família, por sempre cooperar com minha formação, apoiando e incentivando minha caminhada profissional.

À minha namorada Adriana Aparecida Gomes, agradeço por seu amor e carinho e por ter suportado minha ausência com muito humor.

“PODE-SE IMAGINAR, PODE-SE CONSEGUIR”

Albert Einstein (1879-1955) – Prêmio Nobel da Física em 1921

OBTENÇÃO DE MATRIZES BIOABSORVÍVEIS À BASE DE HIDROXIAPATITA PARA APLICAÇÃO EM BRAQUITERAPIA.

Kássio André Lacerda

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi a síntese e a caracterização físico-química e microestrutural de matrizes cerâmicas porosas à base de hidroxiapatita de cálcio, bem como a avaliação de um pó de hidroxiapatita comercial, com potencialidade para atuarem como matrizes para incorporação de radionuclídeos de fontes radioativas para uso em braquiterapia. Pós de hidroxiapatita de cálcio foram sintetizados por via co-precipitativa de soluções precursoras de cálcio e fosfato em meio básico. As matrizes correspondentes foram obtidas a partir da compactação axial dos pós à baixa pressão e sinterizadas ao ar. Difração de raios X, fluorescência de raios X, espectrofotometria de infravermelho, análise BET, análise térmica TG-DTA e microscopia eletrônica de varredura foram realizadas para caracterização dos pós e matrizes. O iodo foi incorporado nas matrizes através de uma impregnação de solução aquosa de iodeto de sódio. Foi realizada a quantificação de iodo (simulador de radionuclídeo) nas matrizes através da técnica de análise por ativação neutrônica.

Verificou-se que as hidroxiapatitas sintetizada e comercial têm características de hidroxiapatitas bioabsorvíveis.

As matrizes de hidroxiapatita apresentaram uma baixa densificação. A porosidade total é da ordem de 55%, e a porosidade aberta de 54%.

Comparações feitas entre os resultados de incorporação de iodo e as atividades das fontes de braquiterapia comerciais mostram que as matrizes bioabsorvíveis à base de hidroxiapatita têm grande potencial, porque elas podem ser carregadas com uma ampla faixa de atividade.

OBTENÇÃO DE MATRIZES BIOABSORVÍVEIS À BASE DE HIDROXIAPATITA PARA APLICAÇÃO EM BRAQUITERAPIA.

Kássio André Lacerda

ABSTRACT

The aim of this work was the synthesis and physico-chemical and microstructural characterization of porous ceramic matrices of calcium hydroxyapatites, and also the evaluation of a commercial hydroxyapatite powder, and both with the potency do in view of their possible use act as matrices for radionuclide incorporation of bioresorbable radioactive sources for the use of brachytherapy. Calcium hydroxyapatite powders were synthesized by co-precipitation of precursor solutions of calcium and phosphate in basic environment. The corresponding matrices were obtained for uniaxial compaction of powders at low pressure and sinterized in air. X-rays diffraction and fluorescence, infrared spectrophotometry, surface area (BET), thermal analysis (TG-DTA), and scanning electron microscopy were carried out to characterize the powders and the matrices. Iodine was incorporated in the matrices through impregnation of sodium iodine aqueous solution. The amount of incorporated iodine (radionuclide simulator) was done by neutron activation.

Both hydroxyapatites have characteristics for bioabsorption.

The matrices showed a low densification with total porosity of about 55%, and open porosity of about 54%.

Through comparisons done between the results of incorporated iodine and the activities of the commercial brachytherapy sources show that the bioresorbable matrices of hydroxyapatites have great potential.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplo de uma Semente de I^{125} para braquiterapia	16
Tabela 2 – Classificação das biocerâmicas.....	21
Figura 2 – Estrutura cristalina da hidroxiapatita.....	22
Figura 3- Diagrama da ilustração de uma reação tipicamente (n,γ)	31
Figura 4 – Fluxograma mostrando as etapas envolvidas na técnica de AANI	36
Figura 5 - Diagrama para os dois tipos de rotas usadas em Ativação Neutrônica.....	37
Figura 6- Configuração do espectrômetro de raios gama para uso na técnica de AAN.....	41
Figura 7– Fluxograma do desenvolvimento do trabalho experimental.....	44
Figura 8 – Fluxograma da obtenção dos pós de HA	45
Tabela 6 – Ficha técnica dos reagentes	45
Figura 9 – Fluxograma da caracterização dos pós da hidroxiapatita sintetizada e comercial.....	47
Figura 10 – Fluxograma de obtenção das matrizes cerâmicas.....	48
Figura 11 – Prensa hidráulica para compactação de matrizes cerâmicas	50
Figura 12 – Sistema para compactação.....	50
Figura 13 – Causa da ocorrência de laminação e solução para evita-lá.....	51
Figura 14– Perfis de densidade ao longo das matrizes compactadas com e sem duplo efeito e conseqüências na matrizes após a sinterização.	51
Figura 15 – Esquema do processo de sinterização.....	53
Figura 16 – Fluxograma da caracterização das matrizes.....	53
Figura 17 – Bandeja para impregnação de pastilha com xilol.....	54
Figura 18 – Sistema para impregnação de pastilha com xilol.....	55
Figura 19 –Bandeja dupla para medição da densidade e porosidade aberta de pastilhas.	56
Figura 20 - Medição da altura da matriz para determinar a sua densidade.	59
Figura 21 – Fluxograma obtenção das matrizes impregnadas.....	60
Figura 22 – Difratomogramas dos pós de HA (a) e HACL (b).....	65
Figura 23 – Espectros de absorção no infravermelho para os pós de HA (a) e HACL (b).....	66
Figura 24 – Curvas de TG (preta) e DTA (azul) para os pós de HA (a) e HACL (b)	68
Figura 25 – Matrizes de HAp.....	70
Figura 26 – Micrografias eletrônica de varredura das matrizes sinterizadas de HA tiradas do topo: (a) aumento de 10.000 vezes e (b) 20.000 vezes.....	73
Figura 27 - Micrografias eletrônica de varredura das matrizes sinterizadas de HA tiradas da fratura transversal: (a) aumento de 10.000 vezes e (b) 20.000 vezes.	73
Figura 28 – Micrografias eletrônica de varredura das matrizes sinterizadas de HACL tiradas do topo: (a) aumento de 10.000 vezes e (b) 20.000 vezes.....	74
Figura 29 – Micrografias eletrônica de varredura das matrizes sinterizadas de HACL tiradas da fratura transversal: (a) aumento de 10.000 vezes e (b) 20.000 vezes.	74

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Aplicações clínicas dos biomateriais.....	20
Tabela 2 – Classificação das biocerâmicas.....	21
Tabela 3 – Características químicas das apatitas naturais e sintéticas.....	23
Tabela 4 – Fontes de braquiterapia intersticial.....	26
Tabela 5 - Aplicações de AAN.....	43
Tabela 6 – Ficha técnica dos reagentes	45
Tabela 7 – Resultados da difração de raios X para as amostras de HCA e HA	64
Tabela 8 – Dados experimentais dos pós e matrizes de HA e HACL	69
Tabela 9 – Dados da quantificação de iodo.....	75
Tabela 10 – Radiofármacos e descrições.....	76
Tabela 11 – Atividades estimadas para fontes de braquiterapia	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- HAp – Hidroxiapatita
- SLD – Sistema para Liberação de Drogas
- CFC – Cerâmicas de fosfato de cálcio
- LDR – (Low dose-rate) Braquiterapia de baixa taxa de dose
- HDR – (High dose-rate) Braquiterapia de alta taxa de dose
- HA – Hidroxiapatita de cálcio
- HACL – Hidroxiapatita comercial
- XRD – Difração de raios X
- XRF – Espectroscopia por fluorescência de raios X
- IV – Espectrofotometria de infravermelho
- BET – Análise de área superficial específica
- TG–DTA – Análise térmica gravimétrica-diferencial termoanalítica
- MEV – Microscopia eletrônica de varredura
- AAN – Análise por ativação neutrônica
- AANI - Análise por ativação neutrônica instrumental
- ARAN - Análise radioquímica por ativação neutrônica
- AQAN - Análise química por ativação nêutronica
- PMMA – Poli(metil metacrilato)
- TCP – fosfato de tricálcio
- DCPD - fosfato de dicálcio hidratado
- DCPA – fosfato de dicálcio
- EC – Captura eletrônica
- Ca/P – razão molar cálcio/fosforo
- $A_{pó}$ – Área superficial do pó
- $A_{sólido\ poroso}$ – Área superficial do sólido poroso
- $A_{sólido\ denso}$ – Área superficial do sólido denso
- KBr – Brometo de potássio
- LiF – Fluoreto de lítio
- EDDT – Ditartarato de etileno amina
- S_{BET} – Área superficial específica
- ρ_{PI} – Densidade medida pelo método penetração/imersão

ρ_G – Densidade medida pelo método geométrico
PA – Porosidade aberta
PT – Porosidade total
DT – Densidade teórica
3-D – Estrutura em três dimensões
 α - Radiação alfa
 β - Radiação beta
 γ - Radiação gama
n – Nêutrons
 ν - Neutrinos
p – Prótons
 ${}_1D^2$ – Deutério
 ${}_1T^3$ – Tritio
 λ - Constante de decaimento
 σ - Seção de choque
 ϕ - Fluxo de nêutrons
 $t_{1/2}$ – Meia vida
A – Atividade
N – Número de átomos radioativos
t – Tempo
 N_0 – número de átomo radioativos em $t=0$
 A_0 – Atividade inicial no tempo zero
p – Gama “prompt”
d – Gama de decaimento
M - Massa atômica do elemeto
a – Abundância isotópica
m – Massa do elemento na amostra
V – Velocidade do nêutron incidente
 A_∞ - Constante de proporcionalidade
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
ICEx – Instituto de Ciências Exatas
DQ – Departamento de Química
CDTN – Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVO	15
2	BIOMATERIAIS	19
2.1	BIOCÊRAMICAS	20
2.2	BIOCERÂMICAS DE FOSFATO DE CÁLCIO.....	21
2.3	HIDROXIAPATITA	21
3	BRAQUITERAPIA.....	25
4	ANÁLISE POR ATIVAÇÃO NEUTRÔNICA	28
4.1	INTRODUÇÃO	28
4.2	DECAIMENTO RADIOATIVO.....	28
4.2.1	<i>Reações nucleares com nêutrons.....</i>	<i>29</i>
4.3	TEORIA DA ANÁLISE POR ATIVAÇÃO NEUTRÔNICA	30
4.3.1	<i>Ativação</i>	<i>31</i>
4.3.2	<i>Interação de nêutrons com a matéria.....</i>	<i>32</i>
4.3.3	<i>Fontes de nêutrons.....</i>	<i>33</i>
4.3.4	<i>Reatores nucleares.....</i>	<i>34</i>
4.3.5	<i>Isótopos radioativos.....</i>	<i>34</i>
4.3.6	<i>Aceleradores de partículas</i>	<i>35</i>
4.4	METODOLOGIA DA TÉCNICA DE AAN	35
4.4.1	<i>Análise quantitativa</i>	<i>37</i>
4.5	CARACTERÍSTICA E SENSIBILIDADE DA TÉCNICA.....	38
4.6	VANTAGENS E DESVANTAGENS DA TÉCNICA.....	39
4.6.1	<i>Determinação de núclídeos.....</i>	<i>39</i>
4.6.2	<i>Interferências e erros em AAN.....</i>	<i>40</i>
4.7	SISTEMA DE CONTAGEM	41
4.7.1	<i>Detecção da radiação nuclear.....</i>	<i>42</i>
4.7.2	<i>Medida da radiação.....</i>	<i>42</i>
4.8	APLICAÇÕES E USUÁRIOS	42
4.9	PONTOS FORTES DA TÉCNICA AAN.....	43
4.10	PONTOS FRACOS DA TÉCNICA AAN	43
5	METODOLOGIA	44

5.1	OBTENÇÃO DOS PÓS	44
5.1.1	<i>Síntese dos Pós</i>	45
5.1.2	<i>Secagem dos precipitados</i>	46
5.1.3	<i>Calcinação dos pós</i>	46
5.2	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DOS PÓS	46
5.2.1	<i>Fluorescência de raios X</i>	47
5.2.2	<i>Difração de raios X</i>	47
5.2.3	<i>Espectrofotometria de infravermelho (IV)</i>	47
5.2.4	<i>Análise Térmica</i>	47
5.2.5	<i>Avaliação da área superficial específica pelo método BET</i>	48
5.3	METODOLOGIA DE OBTENÇÃO DAS MATRIZES CERÂMICAS	49
5.3.1	<i>Compactação dos pós</i>	50
5.3.2	<i>Sinterização das Matrizes</i>	52
5.4	CARACTERIZAÇÃO DAS MATRIZES.....	53
5.4.1	<i>Determinação da densidade pelo método imersão e penetração em Xilol</i>	54
5.4.2	<i>Determinação da densidade pelo método geométrico</i>	58
5.4.3	<i>Microscopia eletrônica de varredura (MEV)</i>	59
5.5	OBTENÇÃO DE MATRIZES IMPREGNADAS	60
5.5.1	<i>Impregnação</i>	60
5.5.2	<i>Análise do iodo por ativação neutrônica (AAN)</i>	61
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
6.1	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PÓS.....	63
6.2	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MATRIZES.....	70
6.3	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MATRIZES IMPREGNADAS	75
7	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	78

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVO

Os avanços tecnológicos, aliados ao aumento de expectativa de vida do homem, impõem mudanças de hábitos, que demandam novos materiais para atender necessidades cada vez mais desafiadoras.

Neste contexto, surgem os biomateriais, que são empregados em implantes ou dispositivos para tratamento de doenças. Esses materiais devem apresentar propriedades compatíveis com os tecidos vivos hospedeiros e não devem produzir substâncias tóxicas.

Um dos segmentos em ascensão na área de biomateriais é o desenvolvimento de estruturas cerâmicas à base de fosfato de cálcio, tendo em vista a sua biocompatibilidade, características físico-químicas e microestruturais e propriedades mecânicas similares aos dos tecidos duros (HSU, 2002; IVANOVA et al, 2001). Matrizes sintéticas de hidroxiapatita de cálcio (HAp), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, principal fosfato de cálcio constituinte dos tecidos ósseos e dentários, vêm a sendo alvo de investigações, tendo em vista sua potencialidade para aplicações como material para implantes (KINARRI & GROSS, 2004; MILEV et al., 2003; SILVA et al, 2001), sistemas para liberação de drogas (BARRALET 2004; ITOKAZU 1998), fontes radioativas para braquiterapia (IBT TECHNOLOGY PARTNERS 1997; NATH et al, 1997; FOCAL, 1997) e engenharia de tecidos (CHEN, 2004). As HAp's sintéticas vêm sendo estudadas desde a década de 80 para fins de implantes e outras aplicações.

Uma aplicação de materiais para tratamento de câncer é a braquiterapia. O código de prática para física médica e procedimento clínico da braquiterapia (NATH et al, 1997) trata do uso de pequenas fontes radioativas para tratamento *in situ* de câncer em diferentes locais do corpo, como cérebro, cabeça, pescoço, colo uterino, endométrio e próstata. As vantagens da braquiterapia, quando comparada à terapia de feixe externo (teleterapia), são várias. A localização da dose no volume tumoral, os gradientes de dose em torno do implante e a homogeneidade da dose dentro do tumor são melhores que aqueles da teleterapia.

Ao contrário da teleterapia fracionada, na braquiterapia de baixa dose (LDR - low-dose rate), a radiação é continuamente aplicada por um período de tempo maior e suas taxas de doses estão compreendidas entre 0,4 a 0,8 Gy/h. Já a braquiterapia de alta dose (HDR - high-dose rate), possibilita a irradiação de tumores a taxas da ordem de 0,5 Gy/min (uma taxa comumente administrada com aceleradores lineares para teleterapia). As doses podem ser em seqüências, contínuas ou pulsadas, utilizando-se aplicadores remotos. Procedimentos ambulatoriais adicionais também podem facilitar tratamentos em muitos casos.

Quanto ao posicionamento e a colocação das fontes, as técnicas de braquiterapia podem ser classificadas como intracavitária, intraluminal e intersticial. A braquiterapia intracavitária consiste na colocação de fontes radioativas por um aplicador, que posiciona a fonte implantada em uma cavidade do corpo (p. ex. útero, vagina, etc). Nessa modalidade são empregadas as técnicas de braquiterapia de LDR e HDR. A braquiterapia intraluminal se baseia na colocação temporária de um implante radioativo ou um arranjo de fontes dentro do lúmen (vasos ou canais), sendo utilizada para tratamento de tumores que obstruem as aberturas dos brônquios pulmonares, dutos biliares, estômago e outros. A braquiterapia intersticial consiste na implantação temporária ou permanente de agulhas (ou sementes) radioativas dentro dos tumores. A partir das técnicas de braquiterapia intersticial LDR ou HDR pode-se tratar o câncer de próstata, ginecológico ou localmente recorrente.

Na atualidade, as fontes de braquiterapia são compostas de um material onde são incorporados os radionuclídeos, marcadores radiopacos (para torná-las visíveis na radiografia), e um encapsulamento metálico biocompatível, conforme Figura 1. Este dispositivo recebe o nome de “semente”.

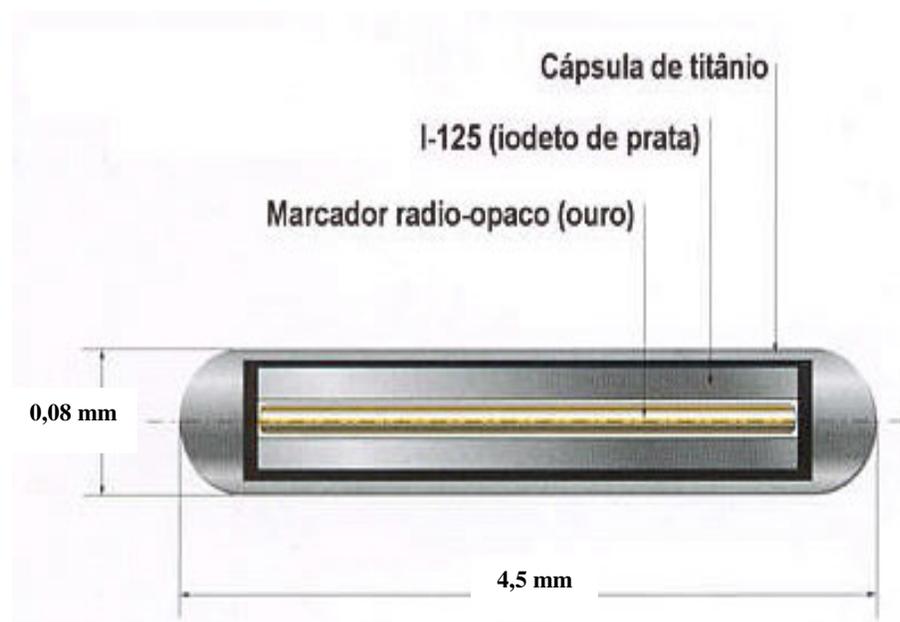


Figura 1 – Exemplo de uma Semente de I^{125} para braquiterapia

As sementes de braquiterapia metálicas vêm apresentando alguns problemas e limitações. Os principais problemas são a atenuação da radiação, a não homogeneidade da dose e em alguns casos, a necessidade de remoção das sementes do paciente depois do tratamento.

Novas técnicas e dispositivos de elevada eficiência já são utilizados para a terapia *in situ* de tumores cancerígenos. Um tipo de dispositivo para tal aplicação, conhecido como um sistema para liberação controlada de drogas (SLD), consiste de um carregador ou veículo, que, contendo um fármaco de interesse, permite que ele seja liberado no local do tratamento sem destruir a integridade do seu princípio ativo. Materiais como polímeros e cerâmicas biocompatíveis podem ser utilizados para a obtenção de matrizes porosas capazes de incorporar não apenas drogas ou fármacos, mas também radionuclídeos, funcionando, neste segundo caso, como fontes radioativas implantáveis. A proposta de uma fonte de braquiterapia bioabsorvível se baseia num SLD onde o papel do fármaco é exercido por um radionuclídeo.

As cinéticas de degradação da matriz e da liberação da radiação ionizante na região tumoral são parâmetros de controle imprescindíveis em estudos e investigações pertinentes à utilização de fontes radioativas bioabsorvíveis em tratamentos de câncer por braquiterapia. O processo de degradação da matriz deve se iniciar somente no final da atividade do radionuclídeo, ou seja, após transcorridas 10 meias vidas. Isso é de suma importância, porque o radionuclídeo não deve ser liberado dentro do corpo do paciente.

O processo de biodegradação dos cerâmicos de fosfatos de cálcio (CFC) tem sido bastante estudado (ITOKAZU et al, 1998; OONISHI & OOMAMIUDA, 1998; LEGEROS, 1993). A composição química desses materiais representada pela razão molar Ca/P, é um dos fatores que determinam o grau de degradação nos meios fisiológicos. Quando esta razão for diferente de 1,67 (valor estequiométrico), ocorre degradação em meio biológico (NARASARAJU & PHEBE, 1996; SILVA, 1996).

Investigações feitas em cerâmicos e polímeros demonstram que os mesmos apresentaram características de bioabsorção. A avaliação da interação da radiação ionizante com os polímeros e cerâmicos apresentaram resultados satisfatórios para fins da braquiterapia.

Esta dissertação tem como objetivo a síntese e a caracterização físico-química e microestrutural de matrizes cerâmicas porosas à base de hidroxiapatita de cálcio (HA), bem como a avaliação de uma HAp comercial (HACL), com potencialidade para atuar como

matrizes para incorporação de radionuclídeos para tratamento de tumores cancerígenos por braquiterapia.

Este trabalho foi sistematizado em sete capítulos. Após esta introdução, no capítulo 2 é feita uma revisão de biomateriais, biocerâmicos e cerâmicas à base de fosfato de cálcio, bem como do seu uso. No capítulo 3 é feita uma apresentação da braquiterapia como uma técnica alternativa no tratamento de câncer. O capítulo 4 apresenta as técnicas de caracterização utilizadas, em especial a técnica de análise por ativação neutrônica (AAN).

A metodologia está apresentada no capítulo 5. Os resultados e discussões estão apresentados no capítulo 6. As conclusões estão apresentadas no capítulo 7.

No anexo encontra-se um glossário com os principais termos técnicos utilizados neste trabalho.

2 BIOMATERIAIS

A História da civilização tem sido marcada pelos processos de separação e recombinação de diferentes tipos de materiais. Evidências do uso de materiais com aplicação em seres humanos datam de 32.000 anos atrás, em múmias que foram suturadas (RATNER & BRYANT, 2004). Os povos romanos, chineses e astecas usavam ouro em processos odontológicos há mais de 2.000 anos. Fatos históricos recentes revelaram que o uso de olhos de vidro e dentes de madeira era uma prática comum (RATNER et al, 1996).

Em 1890, Dr Lane's documentava o uso de placas metálicas para imobilização de ossos fraturados. Desde o início da década de 1920, materiais metálicos, como ligas de cobalto-cromo e aço inoxidável, foram desenvolvidos para uso em sistemas esqueléticos (SUH, 1998). Estudos realizados no século XX possibilitaram a síntese de plásticos, tornando-os disponíveis para novas aplicações. A facilidade de fabricação do plástico proporcionou a realizações de vários experimentos importantes, contribuindo para condenar um grande número de materiais que apresentavam toxicidade. Em 1937, o polimetimetacrilato (PMMA) foi introduzido na odontologia (RATNER et al, 1996).

Durante a 2ª Guerra Mundial foram investigados estilhaços de plásticos do tipo PMMA nos olhos dos pilotos ingleses "Spitfire". Esses corpos estranho não provocavam reações. Após a guerra surgiram os implantes de lentes oculares de PMMA, que foram utilizadas em pessoas que sofriam de cataratas. O primeiro implante foi realizado em 1949. Este tipo de implante revolucionou o tratamento de cataratas, com um milhão de olhos humanos implantados (RATNER et al, 1996; RATNER & BRYANT, 2004). Ao passo que as inovações nas lentes intra-oculares foram sendo desenvolvidas, outros dispositivos começaram aparecer, como implantes de quadril, implantes de artéria, o uso de materiais empregados em hemodiálise e implantes de válvulas cardíacas (RATNER & BRYANT, 2004).

Em 1960, um grupo de pesquisadores introduziu o conceito de biocompatibilidade (RATNER, B.D. & BRYANT, S. J., 2004). Nessa mesma época, materiais cerâmicos chamavam a atenção por produzirem uma quantidade menor de reações com o tecido hospedeiro.

A nova geração de biomaterias são baseados em conhecimentos de biologia, onde o corpo promove o reparo do dano causado, através da liberação controlada de drogas e/ou células. Os implantes da nova geração de biomateriais podem ser elaborados de forma controlada, buscando características e potencialidades para cada aplicação. Materiais com

cinética de degradação controlada, propriedades macroscópicas adaptadas, superfícies modificadas, “design” sofisticado e arquitetura 3-D servem de padrões em engenharia de tecidos, bem como materiais biológicos que mimetizam processos naturais.

2.1 Biocerâmicas

A utilização de cerâmicas como biomateriais remonta a 1894, quando Dreesman relatou o uso de gesso ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$) como um possível substituto para ossos. Entretanto, a baixa resistência mecânica e o fato deste material ser absorvido pelo organismo, provocando uma rápida degradação e fragmentação, torna seu uso inviável para implantes ósseos (KAWACHI et al, 2000).

A década de 1970 marcou o início do uso sistemático de materiais cerâmicos como biocerâmicos. A alumina densa ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) foi a primeira biocerâmica com uso muito difundido neste período, por se apresentar bioinerte e com elevada resistência mecânica (KAWACHI et al, 2000).

Outras cerâmicas, como a zircônia (ZrO_2), o dióxido de titânio (TiO_2), os fosfatos de cálcio e as vitrocerâmicas de sílica/fosfato de cálcio, têm seu uso muito difundido atualmente.

A

Tabela 1 apresenta algumas características destas biocerâmicas (KAWACHI et al, 2000).

Tabela 1 – Aplicações clínicas dos biomateriais

Biocerâmicas	Vantagens	Aplicações
Alumina	Boa biocompatibilidade,	Ossos, juntas, dentes,
Zircônia	resistência à corrosão, inércia, alta	válvulas, tendões, vasos
Fosfato de Cálcio	resistência a compressão	sangüíneos e traquéias
Porcelana		artificiais

Na Conferência da Sociedade Européia para Biomateriais realizada na Inglaterra em 1986, os biomateriais foram classificados como bioinertes e bioativos (KAWACHI et al, 2000). Os dados disposto na Tabela 2 apresenta uma classificação para os biocerâmicas, de acordo com a resposta desenvolvida na interface tecido vivo/implante.

Tabela 2 – Classificação das biocerâmicas

Biocerâmica	Interações com os tecidos	Exemplos
Inertes	Não há interações químicas nem biológicas	Alumina
Bioativas	Ocorre uma forte ligação na interface osso-implante	Biovidros, hidroxiapatitas e vitro-cerâmicas
Bioabsorvíveis	As cerâmicas são degradadas e substituídas pelos tecidos	Gesso, fosfato tricálcio e hidroxiapatita não-estequiométrica

2.2 Biocerâmicas de Fosfato de Cálcio

As biocerâmicas de fosfato de cálcio têm merecido lugar de destaque entre as cerâmicas com propriedades biológicas, por apresentarem ausência de toxicidade local ou sistêmica e aparente habilidade em se ligar com o tecido hospedeiro. Tais características são explicadas pela natureza química do material, formado basicamente por íons cálcio e fosfato, que participam ativamente do equilíbrio entre os fluídos biológicos e a cerâmica.

Dentre as biocerâmicas de fosfato de cálcio, a hidroxiapatita vem sendo a mais estudada e aplicada com finalidades clínicas. Em 1926, De Jong já observava a semelhança entre padrões de raios X de fases minerais dos ossos e a hidroxiapatita (KAWACHI et al, 2000). Entretanto, a fase mineral dos ossos não possui uma composição muito bem definida, além de mostrar variações durante os estágios de maturação e envelhecimento dos tecidos duros (KAWACHI et al, 2000).

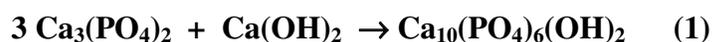
Hidroxiapatita

A hidroxiapatita (HAp) é um importante mineral da família das apatitas, sendo as apatitas de cálcio, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}_2$, ($\text{X} = \text{F}^-, \text{Cl}^-, \text{OH}^-, \text{Br}^-, \text{O}^{2-}$) a classe predominante desta família, evidenciadas na natureza como constituintes de rochas ígneas e metamórficas (SILVA, 1998).

As apatitas são a maior fonte natural de fosfatos e de fósforo do planeta (KOHN et al, 2002). A estrutura química das apatitas é bem conhecida e permite inúmeras substituições, incluindo íons metálicos (K, Na, Mn, Ni, Cu, Co, Zn, Sr, Ba, Pb, Cd, Sb, Y, U e elementos de terras raras) no sítio do Ca e complexos ânionicos (AsO_4^{3-} , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} , SiO_4^{4-} , etc) no sítio do PO_4^{3-} . Essas substituições são encontradas na ordem de traços. Os complexos apresentam variáveis químicas e são utilizados em todas as áreas de pesquisa das apatitas (KOHN et al, 2002). Minerais como sais de cálcio, magnésio, fósforo, sódio, cloro e potássio são essenciais

para o corpo humano. Alguns destes minerais têm como função a constituição do esqueleto, outros são sais solúveis e ajudam a manter a composição dos fluídos corporais, juntamente com as enzimas e proteínas. Cerca de 20 - 30% do cálcio ingerido na dieta vai para o corpo, na forma de fosfato de cálcio, que é confinado ao tecido ósseo e aos dentes (KOHN et al, 2002).

A HAp é um biocerâmico, de fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Trata-se de um duplo sal de fosfato tricálcio e do hidróxido de cálcio, conforme equação (1).



A Figura 2 apresenta a estrutura cristalina da hidroxiapatita no modelo de esfera rígidas. O arranjo atômico consiste de uma célula hexagonal, na qual os íons hidroxilas (esferas vermelhas) estão localizados nos cantos da célula, rodeados por dois grupos de átomos de Ca_{II} (esferas cinzas) e por dois grupos de PO_4^{3-} tetraédricos (esferas azuis, o fósforo não está visível), ambos arranjados em posições triangulares. Os átomos de Ca_{I} (esferas pretas) estão mais afastados segundo um arranjo hexagonal. A existência de dois sítios de íons cálcio traz consequências importantes para as hidroxiapatitas que contêm impurezas catiônicas, pois suas propriedades estruturais podem ser modificadas dependendo do sítio ocupado pelo cátion da impureza.

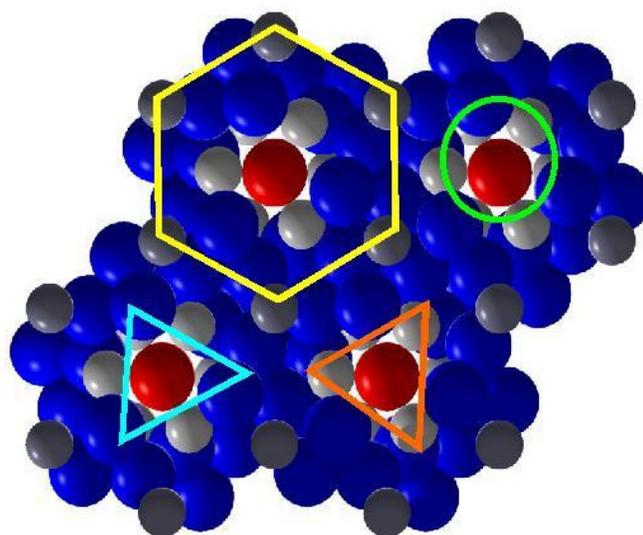


Figura 2 – Estrutura cristalina da hidroxiapatita

As HAp's despertam um grande interesse biológico, uma vez que o principal constituinte mineral de ossos e dentes são microcristais de HAp de cálcio (SILVA, V.V, 1998), com composição química modificada por sódio, potássio, magnésio, zinco e, em especial, carbonato, conforme Tabela 3 (KOHN et al, 2002). Basicamente, podemos dizer que o tecido ósseo é constituído por três componentes: água, colágeno e uma fase inorgânica. Esse componente inorgânico da matriz óssea é composto fundamentalmente de cálcio e fosfato. Inicialmente o cálcio e o fosfato são depositados como sais amorfos, para mais tarde serem rearranjados numa estrutura cristalina semelhante à hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Devido à grande superfície de troca iônica da microestrutura cristalina da matriz mineral, muitos outros íons, como Na^+ , K^+ , Mg^{2+} e CO_3^{2-} , também podem ser encontrados em diferentes proporções. Dependendo da ingestão de flúor, quantidades variáveis de fluorapatita também podem estar presentes. Esta é a diferença da hidroxiapatita sintética para a hidroxiapatita natural. Na hidroxiapatita sintética e estequiométrica (razão molar = 1,67), tem-se 39,9% em peso de cálcio, 18,5% de fosfato e 3,38% de hidroxila (OH) (GOMIDE, 2005).

Tabela 3 – Características químicas das apatitas naturais e sintéticas

(tabela extraída e modificada KOHN et al, 2002)

	Ossos	Hidroxiapatita
Contituíntes (p/p %)		
Cálcio	24,50	39,60
Fósforo	11,50	18,50
Razão Ca/P	1,65	1,67
Carbonato	5,80	-
Sódio	0,70	-
Magnésio	0,55	-
Cloro	0,10	-
Potássio	0,03	-
Fluor	0,02	-
Elementos Traços (Max)		
Estrôncio	0,02	
Bário	0,10	
Chumbo	0,08	
Ferro	0,10	
Zinco	0,04	
Cobre	0,10	
Silício	0,05	

A habilidade da HAp de aceitar íons estranhos em sua estrutura e na sua superfície é bem explorada, conforme mostrado na Tabela 3. O tratamento de reumatismo em articulações, como nos joelhos, são feitos com microesferas (diâmetro 20-40 μm) de hidroxiapatita para a incorporação de radionuclídeos como samário e rênio (KOHN et al, 2002).

As HAp's porosas vêm sendo aplicadas em diversos procedimentos, por exemplo, preenchimento de ossos defeituosos, reconstrução facial, implantes orbitais nos olhos, cirurgias nas mãos e sistemas de liberação de drogas. Propriedades, tais como tamanho e distribuição de poros e solubilidade, são importantes aspectos para promover a osteocondução e/ou condução de fluídos (KOHN et al, 2002).

A biodegradação de um material é uma importante propriedade para sua aplicação. Estudos realizados em longos períodos de tempo demonstraram que a hidroxiapatita estequiométrica só é reabsorvida após 4 a 5 anos de implante. De forma geral, as biocerâmicas de fosfato de cálcio degradam com uma velocidade dada pela ordem: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O} > \text{CaHPO}_4 > \text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O} > \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 > \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. A reabsorção do material é causada pela dissolução, que depende do produto de solubilidade do material, do pH local no meio fisiológico, da desintegração física em partículas menores e ainda de fatores biológicos, como a fagocitose, a presença de leucócitos e de mediadores químicos, que causam a redução do pH local e a porosidade do material. “A velocidade de reabsorção pode aumentar em função do aumento da área superficial ($A_{\text{pó}} > A_{\text{sólido poroso}} > A_{\text{sólido denso}}$), com decréscimo da cristalinidade”.

A cinética de decomposição da HAp não-estequiométrica em uma temperatura de 37°C (simulação do corpo humano) obedece a uma reação de primeira ordem. Estudos do equilíbrio da solubilidade da HAp obtidas de ossos e dentes de animais caracterizam as fases comumente formadas como resultados das reações ocorridas na superfície das amostras. O fosfato octacálcio $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaHPO}_4$, formado durante o processo de dissolução da HAp, controla o processo de solubilidade. Há ocorrência de formação de camadas na superfície da HAp sintética para o controle da solubilidade. Mas não houve uma investigação da composição química destas camadas (NARASARAJU & PHEBE, 1996).

3 BRAQUITERAPIA

A braquiterapia é uma modalidade de tratamento que utiliza a radiação ionizante nos tumores malignos. Para isso, faz uso de pequenas fontes radioativas seladas, posicionadas a uma curta distância em relação ao volume do alvo (tumor). Estas fontes contêm radioisótopos, cujas radiações, ao penetrarem no tecido de interesse, deposita toda ou parte de sua energia *in situ*, levando à morte as células tumorais (CALCINA et al, 2001). Ela pode ser empregada em diferentes locais do corpo como cérebro, cabeça, pescoço, colo uterino, endométrio e próstata (NATH et al, 1997).

Os primeiros estudos envolvendo a técnica de braquiterapia (o termo “braqui” , de origem grega, significa “curta distância”) se iniciaram na Europa na última década do século XIX, com a descoberta do ^{226}Ra radioativo. As primeiras aplicações do rádio em lesões de pele mostraram a efetividade dessa técnica de tratamento (NATH et al, 1997).

Desde a sua descoberta até os anos 60, o rádio foi utilizado no tratamento de doenças (em alguns países, até nos anos 70). Entretanto, as fontes de ^{226}Ra apresentam um problema ambiental, que é a geração de um gás radioativo (^{222}Rn radônio) durante o decaimento radioativo. Verificações na qualidade das fontes seladas contendo rádio são imperativas, visando analisar a deterioração da fonte ao longo do tempo. A perda das sementes ou a ruptura do encapsulamento, colocando a material em contato com o meio externo ou permite o escape de gases do interior das sementes, provocam danos ambientais. A ocorrência destes fatos torna-se ainda mais grave devido ao longo tempo de meia vida do rádio, 1620 anos (NICKERS et al, 1997). Assim, o rádio leva um grande tempo para sua atividade tender a zero (após 10 meias vidas).

Em 1950, o desenvolvimento dos aceleradores lineares de alta energia possibilitou a aplicação externa (teleterapia) de doses de alta energia com segurança em tumores. Com isso, o uso de braquiterapia declinou (NICKERS et al, 1997).

O primeiro implante de fontes radioativas em tumores intracranianos por cirurgia estereotáxica foi realizado em 1953 por Talairach (BOUZA, 1994).

Passados 20 anos, viu-se uma expansão no uso da braquiterapia com o surgimento das fontes de ^{137}Cs (césio) e ^{192}Ir (irídio). “Estas fontes possibilitavam uma alta atividade e uma diminuição nas dimensões das fontes de radioativas (NICKERS et al, 1997)”.

Em 1980 surge a moderna braquiterapia de próstata, com o desenvolvimento da ultrasonografia. Pode-se implantar as sementes radioativas com precisão dentro da próstata. Isso havia sido tentado anteriormente sem muito sucesso (LANGLEY & LAING, 2004).

Com os avanços alcançados foi possível, em 1992, a realização dos primeiros casos de braquiterapia intracoronária em quatro pacientes, que foram submetidos a um procedimento de angioplastia femoral percutânea (SABATÉ, 2001).

As sementes usadas como fontes de braquiterapia estão descritas na Tabela 4. As sementes radioativas implantadas diretamente dentro do tumor são particularmente adequadas para o tratamento de câncer de próstata, ginecológico ou localmente recorrente. A braquiterapia intracavitária é sempre temporária e usualmente dura de um a quatro dias. Por outro lado, a braquiterapia intersticial pode ser temporária ou permanente (NATH et al, 1997).

Os aplicadores remotos, que se tornaram populares nos últimos anos, possibilitaram a irradiação de tumores em uma grande faixa de taxa de dose, desde altas taxas a taxas convencionais, em seqüências contínuas ou pulsadas. Aplicadores remotos para braquiterapia de alta taxa de dose possibilitaram procedimentos ambulatoriais em muitos casos (NATH et al, 1997).

Tabela 4 – Fontes de braquiterapia intersticial

Fontes	Emissor	Energia média do fóton (MeV)	Meia vida (dias)	Atividade
Paládio ¹⁰³ Pd	EC/Raios X	0,021	17,00	2 mCi
Iodo ¹²⁵ I	γ	0,028	59,40	5 – 40 mCi
Írídio ¹⁹² Ir	γ	0,370	73,83	7 – 10 Ci

Na braquiterapia de baixa dose (LDR - low-dose rate), a radiação é continuamente aplicada por um período de tempo maior e suas taxas de doses estão compreendidas entre 0,4 a 2,0 Gy/h. Já a braquiterapia de alta dose (HDR – high-dose rate) possibilita a irradiação de tumores a taxas >12 Gy/h (NICKERS et al, 1997), uma taxa comumente administrada com aceleradores lineares para teleterapia. As doses podem ser em seqüências contínuas ou pulsadas, utilizando-se aplicadores remotos.

Fontes metálicas comerciais apresentam o inconveniente de absorverem parte da radiação emitida pelo radionuclídeo (NATH et al, 1997). Esse efeito de absorção de energia

resulta na emissão de raios X (cerca de 14% no caso do ^{125}I e 40% para o ^{103}Pd). Na interação da radiação com o encapsulamento são criados campos de radiação não uniformes devido à espessura efetiva não homogênea do metal ao longo da cápsula. Desta maneira, a dose de radiação pode ser insuficiente para matar células tumorais em algumas direções e regiões (ELMAN, 1997), comprometendo a eficiência do tratamento.

Fontes radioativas poliméricas bioabsorvíveis apresentam vantagens, como a flexibilidade de se poder trabalhar com vários radionuclídeos de meias vidas diferentes e o controle da intensidade e a duração da exposição, que pode ser acelerada ou retardada. Além disso, a atenuação da dose é baixa, devido à sua menor interação com a radiação. Entretanto, para tratamentos que envolvam altas doses, estas fontes podem se tornar inviáveis, uma vez que alguns materiais poliméricos são fotossensíveis e capazes de liberar radicais livres quando degradados.

Por sua vez, fontes radioativas à base de materiais cerâmicos biodegradáveis atenuam a dose com menor intensidade que os metais e blindam a radiação com mais eficiência intermediariamente entre metais e polímeros, e também possibilitam a utilização tanto de baixas como altas doses de radiação.

Existem atualmente quatro modelos de fontes de ^{125}I disponíveis no mercado. Em todos os modelos, o radionuclídeo, na forma de iodeto de sódio (NaI), é impregnado em um “carregador”. O conjunto é colocado dentro de um material de encapsulamento. Este último é necessário para evitar a difusão do iodo radioativo para outras partes do corpo.

4 ANÁLISE POR ATIVAÇÃO NEUTRÔNICA

4.1 Introdução

A análise por ativação neutrônica (AAN) foi originalmente usada em 1936 por von Hevesy e Levi para detectar a atividade do disprósio e európio em misturas de terras-raras sem separação química (IAEA, 1990). Esta análise é baseada no princípio de que, quando um material é irradiado por partículas nucleares, alguns núcleos presentes no material interagem com estas partículas e são convertidos em diferentes isótopos, dependendo da natureza das partículas incidentes. Em muitos casos, os isótopos produzidos são radioativos, chamados de radioisótopos (MENEZES, 2002).

Com o desenvolvimento dos reatores nucleares na década de 40 e os cintiladores de iodeto de sódio em 1950, foi possível analisar elementos traços com o uso da AAN. Posteriormente, com o desenvolvimento dos detetores de germânio-lítio nos anos 60 e com o avanço da informática no decorrer dos anos 70 e 80, foi possível a utilização da técnica em estudos e pesquisas em um número significativo de amostra. Assim, o método assumiu importante papel na determinação de elementos traços em uma ampla variedade de materiais.

4.2 Decaimento radioativo

Quando um núcleo do átomo instável emite partículas alfa (α), beta (β) ou radiações gama (γ), ele perde energia. Este processo é chamado decaimento radioativo, sendo que a palavra decaimento se refere a um decréscimo em energia.

A atividade A de uma população de átomos radioativos é definida em função do número de desintegrações por unidade de tempo e é expressa por:

$$A = - \frac{dN}{dt} = \lambda N \quad (2)$$

onde:

N = número de átomos radioativos de um tipo de partícula na amostra,

λ = constante de desintegração para o radioisótopo,

t = tempo.

A integração desta equação em um intervalo de tempo $t_i = 0$ e $t_f = t$ leva a:

$$N = N_0 e^{-\lambda t} \quad (3)$$

onde:

N_0 = número inicial de átomos radioativos.

A equação 3 pode ser escrita como:

$$A = A_0 e^{-\lambda t} \quad (4)$$

onde:

A = atividade do radionuclídeo,

A_0 = atividade inicial no tempo zero.

Como a medida direta da constante de desintegração é difícil, utiliza-se outra grandeza de medida mais fácil, a meia vida:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (5)$$

onde:

$t_{1/2}$ = meia vida; tempo durante o qual o número de átomos radioativos decresce à metade do número de átomos originalmente presentes.

4.2.1 Reações nucleares com nêutrons

Uma reação nuclear acontece quando um núcleo é posto em contacto com uma partícula ou radiação. A radiação pode ser do tipo alfa (α), beta (β) ou gama (γ); a partícula pode ser um próton, um nêutron ou um outro núcleo. Quando a partícula envolvida é um nêutron, diversas são as reações possíveis: espalhamento ou difusão, captura radioativa, emissão de partícula carregada, emissão de nêutrons e fissão nuclear.

No espalhamento elástico ou difusão, reação do tipo (n,n), há colisão elástica entre o nêutron e o núcleo. O resultado é simplesmente transferência de energia cinética de um para o outro. O nêutron se desvia com energia menor do que antes. Esta interação pode ser tratada pelas leis da mecânica clássica, baseada nos princípios da conservação de energia e momento linear.

No espalhamento inelástico, reação do tipo (n,n) , o processo é análogo ao espalhamento elástico, diferenciando-se quanto ao estado final do núcleo que, após a colisão, fica em estado excitado. Esta interação só ocorre se o nêutron tiver energia suficiente para levar o núcleo ao seu primeiro estado de excitação.

Há ainda reações de absorção, com a captura radioativa (n,γ) , ou aquelas em que uma partícula carregada é produzida após a captura do nêutron (n,α) ou (n,p) .

Em um reator nuclear, que produz nêutrons, pode-se obter uma variedade enorme de reações nucleares, utilizadas na análise por ativação neutrônica.

Estas reações nucleares incluem reações do tipo (KELLER, 1981):

(n,γ) = reação nêutron, gama,

(n,α) = reação nêutron, alfa,

(n,p) = reação nêutron, próton,

$(n,2n)$ = reação nêutron, 2 nêutrons,

(n,f) = reação de fissão nuclear.

A utilização de uma dessas reações em ativação neutrônica depende de fatores tais como: tipo de amostra, secção de choque, fluxo e energia disponível de nêutrons, propriedades químicas e físicas do material.

Os nêutrons de mais alta energia são chamados de nêutrons rápidos. Os nêutrons em processo de moderação, com energias intermediárias, são chamados de nêutrons térmicos. Há também os nêutrons de energia mais baixa, chamados de nêutrons epitérmicos.

As reações com nêutrons térmicos (n,γ) , nêutrons com energia de aproximadamente 0,0025 eV até 1 eV, são as mais freqüentemente produzidas em reatores nucleares. Isto acontece devido ao intenso fluxo destes nêutrons e à secção de choque favorável que muitos núclídeos estáveis apresentam, obedecendo um comportamento crescente, com o inverso da velocidade dos nêutrons, na região de nêutrons térmicos.

4.3 Teoria da Análise por Ativação Neutrônica

Grande parte das reações nucleares decorre da formação de um núcleo intermediário, chamado de núcleo composto, e este, por sua vez, perde energia de excitação e passa para o estado fundamental através de emissão de raios gama ou partículas alfa e beta, prótons ou nêutrons, conforme mostrado na Figura 3.

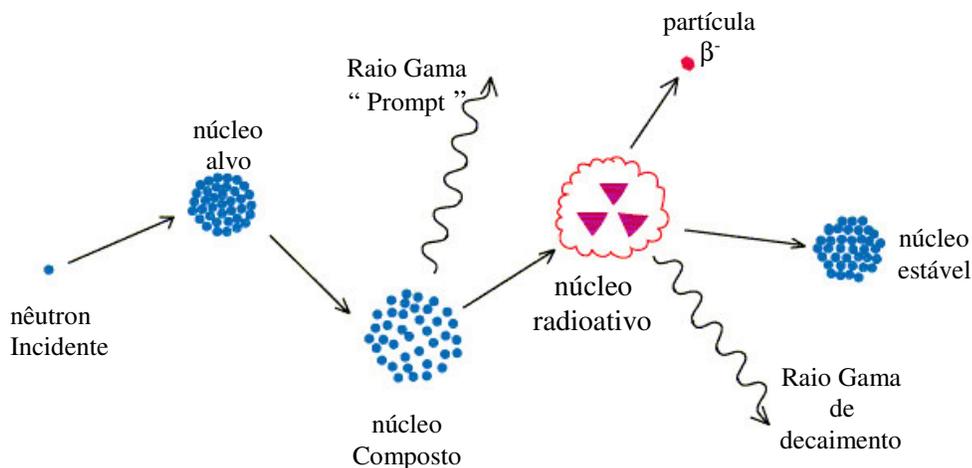


Figura 3- Diagrama da ilustração de uma reação tipicamente (n,γ)

Fonte: www.elementalanalysis.com/aan - 15/10/2003.

O tempo de vida do núcleo composto é tipicamente de 10^{-16} a 10^{-14} s. Este tempo é longo o bastante para identificar o processo de formação de partículas. Contudo é curto o suficiente para que o núcleo possa passar por uma de-exitação e alcançar um estado mais estável. Diferentes trajetórias passam por emissões de partículas nucleares ou raios gama. Os raios gama gerados são identificados como gama "prompt" (p) ou gama de decaimento (d) e ambos podem ser detectados. Em muitos casos é formado um novo núcleo radioativo, que irá emitir um raio gama de decaimento e se tornar um núcleo estável. A técnica de AAN é baseada nas medidas de p (gama "prompt") ou d (gama de decaimento) para identificar e determinar o teor de elementos na amostra (SKOOG et al., 2002).

4.3.1 Ativação

A equação fundamental da análise por ativação neutrônica, por definição, pode ser expressa de uma maneira geral como:

$$A = \frac{0,6023am}{M} \left[\int_0^{\infty} \sigma(v)\phi(v)dv \right] (1 - e^{-\lambda t}) \quad (6)$$

onde:

A = atividade obtida no final da irradiação,

M = massa atômica do elemento de interesse,

a = abundância isotópica do isótopo radioativo,

m = massa do elemento analisado presente na amostra,

V = velocidade do nêutron incidente,

ϕ = fluxo de nêutrons,

σ = secção de choque para nêutrons.

A Equação (6) mostra uma relação de proporcionalidade direta entre a atividade no final da irradiação (A) e a massa do elemento químico de interesse presente na amostra (m). A constante de decaimento (λ), a massa atômica (M) e a abundância isotópica (a) são constantes naturais, que se conhecem com bastante exatidão, para cada isótopo. A atividade no final da irradiação (A) e o tempo de irradiação (t) são parâmetros que são medidos experimentalmente, com exatidão e precisão, nos trabalhos quantitativos.

A Equação (6) pode ser escrita na seguinte forma:

$$A = A_{\infty} m(1 - e^{-\lambda t}) \quad (7)$$

onde:

A = atividade do radionuclídeo

m = massa do nuclídeo na amostra

t = tempo de irradiação

λ = constante de desintegração radioativa

A_{∞} = constante de proporcionalidade, que inclui o fluxo de nêutrons (potência do reator), a secção de choque, a massa atômica, a abundância isotópica do nuclídeo-alvo e o número de Avogadro.

A secção de choque nuclear é a probabilidade ou a eficiência de interação entre um núcleo e uma partícula incidente. A seção de choque representa a probabilidade de um núcleo ser atingido por uma partícula, dando início a uma reação. A dimensão da seção de choque é dada pelo Barn (equivalente a 10^{-24} cm^2). A seção de choque é função direta da energia da partícula incidente, que atravessa uma barreira coulombiana e, ao se chocar contra o núcleo, inicia uma reação nuclear. A seção de choque é representada pela letra σ .

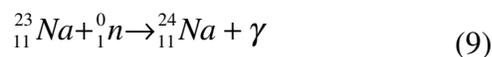
4.3.2 Interação de nêutrons com a matéria

O nêutron é uma partícula instável, com uma meia-vida de aproximadamente 10,3 minutos, decaindo em um próton (p^+), um elétron (e^-) ou uma partícula beta (β^-) e um neutrino (ν), conforme a equação abaixo:



Entretanto, os nêutrons livres não subsistem tempo suficiente para se desintegrar dessa forma, por causa da sua forte tendência em reagir com os materiais do meio ambiente. A alta reatividade dos nêutrons se origina de sua carga elétrica nula, que permite a sua aproximação a núcleos carregados sem interferência de forças coulombianas.

A captura de nêutrons é a reação mais importante para o método de ativação neutrônica. Um nêutron é capturado pelo núcleo do analito para dar um isótopo com mesmo número atômico, mas com um número de massa maior de uma unidade. O novo nuclídeo está em estado altamente excitado, porque adquiriu cerca de 8 MeV de energia por sua ligação com o nêutron. Esse excesso de energia é liberado por emissão de raios gama ou emissão de uma ou mais partícula nucleares, tais como nêutrons, prótons, partículas alfa ou beta . Um exemplo de uma reação que produz raios gama induzidos é



Comumente, as equações desse tipo são escritas de forma abreviada, como:



A probabilidade de interação entre o nêutron e um núcleo é inversamente proporcional à energia do nêutron. Este pode ser detectado apenas por meio de colisão com outras partículas.

Devido à sua vida curta, o nêutron livre é muito raro na natureza e deve ser produzido artificialmente .

4.3.3 Fontes de nêutrons

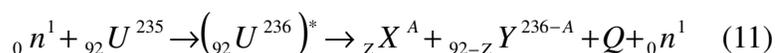
Existem três tipos de fontes de nêutrons utilizadas no método da ativação neutrônica:

- Reatores nucleares
- Isótopos radioativos
- Aceleradores de partículas

4.3.4 Reatores nucleares

Os reatores nucleares são dispositivos contendo combustível nuclear, capazes de manter uma reação controlada em cadeia, baseada na fissão nuclear. Esta fissão se dá quando um núcleo captura um nêutron térmico, ou nêutron de baixa energia, produzindo vários fragmentos.

Um dos elementos naturais capazes de manter e sustentar uma reação de fissão em cadeia é o Urânio-235. A equação abaixo representa a reação de fissão do U^{235} :



onde:

n = número médio de nêutrons produzidos (aproximadamente 2,4),

X e Y = produtos de fissão(com números atômicos somando 92),

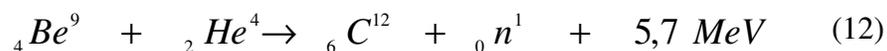
Q = energia liberada sob a forma de calor (aproximadamente 200 MeV).

4.3.5 Isótopos radioativos

Isótopos radioativos são também denominados radioisótopos, podendo ser naturais ou artificiais. Os radioisótopos naturais são, na sua quase totalidade, elementos de massa atômica muito elevada, ou seja, de “estrutura complicada” e facilmente sujeita a instabilidade. Existem na natureza três famílias radioativas, cujos “pais” são, respectivamente, os isótopos radioativos ${}^{235}U$, ${}^{232}Th$ e ${}^{238}U$. Os radioisótopos artificiais são isótopos tornados radioativos, por exemplo, sob irradiação de um fluxo de nêutrons em um reator nuclear.

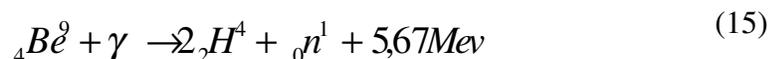
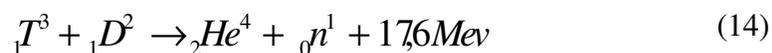
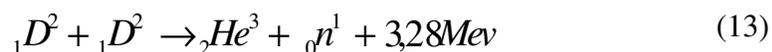
Isótopos radioativos são fontes de nêutrons para análise por ativação neutrônica. A densidade do fluxo de nêutrons alcança, aproximadamente, 10^5 a 10^8 n $cm^{-2} s^{-1}$. O exemplo mais comum deste tipo de fonte é o califórnio-252, que tem meia vida de 2,6 anos. Perto de 3% deste radionuclídeo decai através de fissão espontânea liberando 3,8 nêutrons por fissão.

Os nêutrons também podem ser produzidos por preparação de uma mistura de um emissor alfa, como plutônio, amerício ou cúrio, com um isótopo do berílio. Uma fonte comum usada neste tipo de produção é baseada na reação:



4.3.6 Aceleradores de partículas

Os aceleradores produzem nêutrons rápidos a partir da reação nuclear entre uma partícula e um núcleo alvo. Algumas das reações nucleares que ocorrem nos aceleradores são:



Os aceleradores em questão consistem de uma fonte de alta tensão controlável, onde se localizam a fonte de íons e circuitos eletrônicos associados, um tubo, onde os íons positivos são focalizados e acelerados, e o suporte do alvo, além do equipamento de vácuo, sistemas de orientação e pulsação de feixe.

Os aceleradores podem ser agrupados em duas classes:

- Aceleradores de íons positivos: máquina de van de Graaff e a máquina de Cockcroft-Walton,
- Aceleradores de elétrons: sistema de Ciclotron.

4.4 Metodologia da técnica de AAN

A Análise por Ativação Neutrônica (AAN) é um método nuclear que determina parte da composição elementar da matriz estudada. A maioria dos elementos com $Z > 8$ são passíveis de serem dosados com esta técnica.

AAN é geralmente classificada em três categorias:

- Análise por Ativação Neutrônica Instrumental (AANI), na qual não há nenhum tipo de processamento químico da amostra, antes ou depois da irradiação. As outras duas categorias apresentam necessidade de processamento químico;
- Análise Radioquímica por Ativação Neutrônica (ARAN), se a separação dos elementos interferentes ocorre depois da irradiação;
- Análise Química por Ativação Neutrônica (AQAN), quando a separação se dá antes da irradiação (MIGUEL, 2003).

Na AANI, a amostra é bombardeada por uma fonte de nêutrons, produzindo uma reação do tipo (n,γ) em muitos dos elementos presentes. A fonte de nêutrons utilizada é um reator nuclear, com fluxo da ordem de $[10^{11} \text{ n cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}]$ a $[10^{14} \text{ n cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}]$. Os espectros de radiação γ dos isótopos radioativos produzidos são medidos com auxílio de um detector semicondutor e eletrônica associada. Uma placa multicanal acoplada a um software específico é capaz de separar os diferentes níveis de energia de radiação (100 a 2000 keV), bem como quantificar, para cada energia, a sua atividade específica. A Figura 5 apresenta o fluxograma das etapas envolvidas na AANI (MIGUEL, 2003).

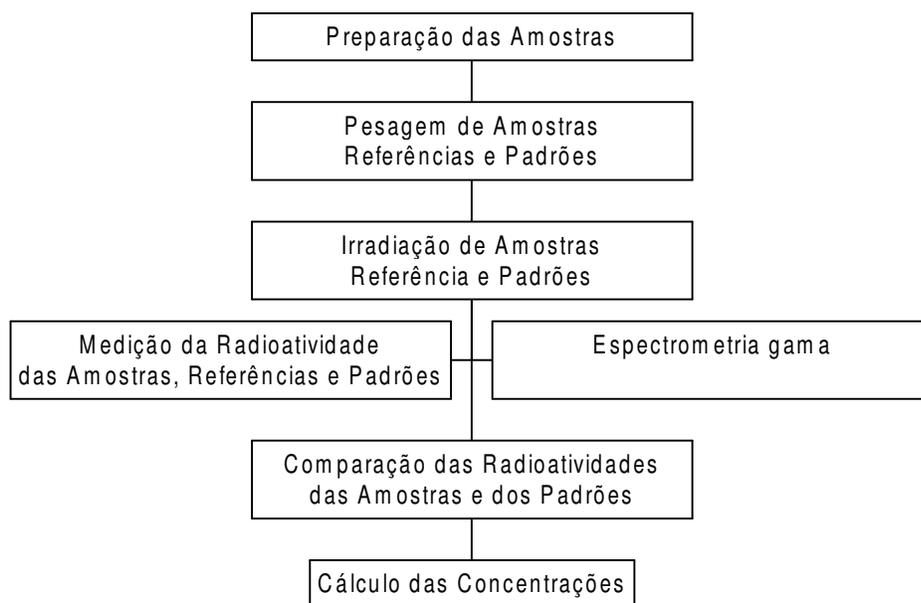


Figura 4 – Fluxograma mostrando as etapas envolvidas na técnica de AANI

4.4.1 Análise quantitativa

A análise por ativação neutrônica pode ser destrutiva ou não destrutiva, permitindo a determinação de vários elementos simultaneamente. Neste caso, as amostras devem ser homogêneas, para evitar erros relativos à amostragem.

Os teores dos elementos nas amostras são obtidos por comparação com padrões, sendo necessário, por isto, que ambos sejam de natureza a mais próxima possível. Os padrões e as amostras são colocados em tubos de polietileno e irradiados simultaneamente, sob o mesmo fluxo de nêutrons e o mesmo período de tempo. A determinação dos tempos de irradiação e de espera (decaimento radioativo) dependem do teor do elemento na amostra, da sua meia-vida e das possíveis interferências. A medida da atividade final é feita por espectrometria gama. A Figura 5 apresenta um diagrama de bloco mostrando as etapas envolvidas nos tipos destrutivos e não-destrutivos da técnica AAN.



Figura 5 - Diagrama para os dois tipos de rotas usadas em Ativação Neutrônica

4.5 Característica e Sensibilidade da Técnica

AAN é um importante suporte na investigação de elementos traços devido a várias importantes vantagens:

- Livre de erros sistemáticos, o processo físico é bem compreendido, o crescimento e o decaimento radioativo é rigorosamente exponencial, o número de reações energeticamente possíveis por núclídeos alvos é pequeno, mas todas podem ser verificadas na tabela de radionúclídeos, a espectroscopia de raios gama de alta resolução propicia a identificação e qualificação dos núclídeos presentes, bem como suas quantificações;
- Usada para complementar outros métodos, diferentes séries de elementos são medidas usando reações químicas nucleares apropriadas, sendo os limites de detecção quantitativamente diferentes;
- Não precisa de branco analítico;
- Grande precisão quantitativa;
- Capacidade análise multi-elementar simultânea;
- Grande sensibilidade, AAN tem se mostrado muito útil na análise de elementos traços de ordem de sub-picograma ($<10^{-12}$ g);
- Independência do estado do elemento químico. AAN é baseada em um fenômeno nuclear dos elementos. A forma química não influencia nos resultados analíticos;

AANI é uma técnica de análise química elementar não destrutiva. As amostras a serem analisadas podem ser sólidos, líquidos, suspensões, pastas ou gases.

O limite de detecção depende do tempo de irradiação, condições de contagem e decaimento radioativo, situações interferentes como radiação de fundo (background) e espalhamento compton (IAEA, 2001).

Se for usado o método destrutivo, a amostra e os padrões são submetidos a uma separação analítica, logo após a irradiação (separação radioquímica). Esta separação pode ser feita por precipitação, extração, troca iônica ou cromatografia, seguida da medida da atividade do elemento de interesse.

4.6 Vantagens e desvantagens da técnica

Entre as principais características positivas da ativação neutrônica instrumental destacam-se:

- Baixa ocorrência de interferências: por possibilitar diversas combinações de tempo de irradiação, decaimento e contagem, bem como seleção de diferentes energias gama para a espectrometria gama e aplicação de separações radioquímicas e/ou químicas, minimizando as possíveis interferências;
- Impossibilidade de contaminação após a irradiação: uma vez irradiada a amostra, os seus componentes estão nuclearmente marcados, não havendo possibilidade de posterior contaminação;
- Sensibilidade: a técnica apresenta excelente sensibilidade para inúmeros elementos, sendo este um dos motivos de sua grande aplicabilidade, podendo chegar até sub-picograma.
- Seletividade: a seletividade é devido às propriedades nucleares diferentes para elementos com propriedades químicas iguais.
- Quantidade de amostra: devido à sensibilidade, pequena quantidade de amostra é requerida, algumas vezes alguns miligramas são suficientes. Isto é uma grande vantagem no caso de amostras preciosas ou de difícil obtenção.

É uma importante ferramenta analítica na determinação de elementos traços em diversas matrizes; no caso da técnica ser instrumental, significa que a amostra é irradiada sem preparo químico prévio, como, por exemplo, dissolução ácida da amostra. É uma vantagem sobre outras técnicas analíticas que exigem tratamento químico prévio, pois não há perda de constituintes da amostra devido a reações químicas durante o preparo químico ou em etapas de tratamento físico como filtração. Além disso, não há contaminação proveniente de reagentes químicos, nem há qualquer outra alteração da composição química do material.

Uma das vantagens da análise por ativação é que impurezas inativas, introduzidas após ativação, não afetam a determinação. Assim, nenhum cuidado especial é necessário na purificação de ácidos para a dissolução de amostras irradiadas, ou no preparo de reagentes para a radioquímica. Somente contaminantes radioativos podem afetar o resultado.

4.6.1 Determinação de núclídeos

A ativação neutrônica visa a determinação de núclídeos. No entanto, não fornece qualquer informação a respeito do seu estado químico. Esta é a principal limitação da técnica.

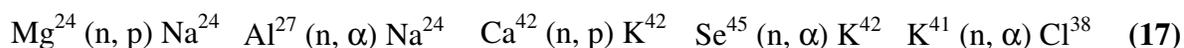
Por exemplo, a análise por ativação pode ser usada para determinar ferro total em uma amostra de solo, mas não distingue entre ferro (II), ferro (III) ou compostos de ferro.

4.6.2 Interferências e erros em AAN

Os principais erros da análise por ativação são devidos a autoblindagem. Fluxo de nêutrons desiguais sobre a amostra e padrão, incertezas na contagem e erros de contagem devido ao espalhamento, absorção e diferenças na geometria entre as amostras e os padrões. Os erros devido a essas causas podem ser reduzidos a menos de 10%. As incertezas obtidas estão no intervalo de 1 a 3% (SKOOG et al, 2002).

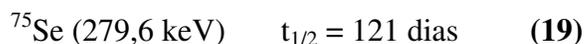
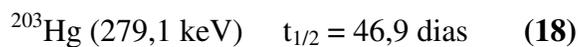
Podem haver interferências causadas por reações nucleares paralelas. Como deve ser considerado que, na maioria dos casos, a secção de choque para as reações (n,p), (n, α) e (n, β) é desprezível em termos de ativação neutrônica, essa interferência não é mensurável.

As interferências nucleares são aquelas devidas às reações secundárias ou paralelas, que ocorrem em um reator nuclear, como:



Isto significa, por exemplo, que um alto teor de Mg em uma amostra poderia interferir no resultado da determinação de sódio. Ocorre entretanto, que as secções de choque para reações de segunda ordem são pequenas, geralmente da ordem (10^{-5} a 10^{-6}) barn, fazendo com que estas interferências sejam desprezíveis, principalmente em reatores de baixa potência.

As interferências espectrais ocorrem nos casos em que os núclídeos têm energia gama tão próxima que não é possível a resolução pelos equipamentos disponíveis. Por exemplo:



Neste caso, é inviável determinar instantaneamente o mercúrio, utilizando o ^{203}Hg , em presença de selênio, sendo imprescindível proceder à separação radioquímica.

Outras interferências:

- Preparação das amostras: (i) a homogeneidade da amostra relacionada com a geometria; (ii) a volatilidade de alguns elementos como (Ag, As), que durante o processo podem ser perdidos devido ao aquecimento oriundo do processo; (iii) a quantidade de água composicional também poderá afetar as medidas;
- Processo de irradiação: (i) reações de primeira e segunda ordem; (ii) matrizes complexas - são matrizes feitas de materiais que dificultam as análises composicionais (ex.: radionuclídeos absorvedores de nêutrons);
- Sistema de contagem: (i) autoblindagem (pode ocorrer em amostras muito densas, inibindo a passagem de raios gama para o meio do detetor); (ii) a geometria de contagem (a geometria da amostra é diferente da geometria do padrão); (iii) tempo morto do detetor; (iv) sobreposição dos picos no espectro gama (ocorre quando as energias dos radionuclídeos analisados são próximas ou iguais, isto está relacionado com o limite de detecção do espectrômetro gama); (v) - Erros instrumentais devido a: processos eletrônicos, máquinas e instrumentos, softwares.

4.7 Sistema de Contagem

Um dos passos do procedimento AAN é medir a radioatividade induzida. A configuração básica de um espectrômetro de raios gama usado na AAN é mostrada na Figura 6:

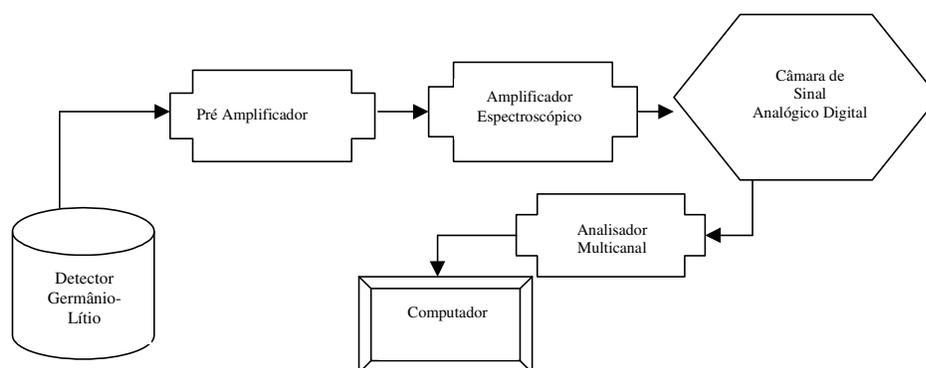


Figura 6- Configuração do espectrômetro de raios gama para uso na técnica de AAN

4.7.1 Detecção da radiação nuclear

O detector é componente fundamental do sistema de detecção, pois é o local no qual ocorrem as interações dos raios gama, cujos efeitos são observados ou medidos.

O detector Ge(Li), detector de estado sólido, é muito utilizado para medidas precisas das energias das radiações (espectrometria), pois possui alta resolução (grande capacidade em distinguir energias próximas) e grande tolerância a campos magnéticos. Este detector consiste de um diodo semiconductor, no caso, germânio. Sua característica principal é apresentar um sentido preferencial para a condução de corrente elétrica. No sentido oposto, funciona como isolante.

4.7.2 Medida da radiação

A espectrometria de raios gama consiste em medir a energia (keV) e a atividade da radiação gama (Bq) emitida pelo elemento ativado. Através da análise da energia e da altura do pulso no espectro, torna-se possível a determinação direta dos radionuclídeos emissores gama na amostra. Tais determinações são possíveis, pois o método fornece a base para a identificação de transições nucleares específicas e estas, por sua vez, são características de radionuclídeos específicos. A área integrada do pulso na energia gama característica do nuclídeo de interesse é proporcional à massa do elemento presente na amostra e, conseqüentemente, à sua concentração.

4.8 Aplicações e usuários

Recentes informações sobre a utilização AAN em vários seguimentos vêm sendo publicados. Como análise ambiental de poluição atmosférica, alimentos, ciência forense, geologia e materiais inorgânicos, assim como análise de água, conforme Tabela 5.

Tabela 5 - Aplicações de AAN

Usuários	Aplicações
Arqueologia	Ossos, artefatos de metal, pinturas
Biomedicina	Traços de atividade em tecidos humanos e animais, drogas, esmalte dos dentes
Ciências Ambientais	Determinação de partículas na atmosfera, combustível fóssil e seus resíduos, gás combustível
Ciências Forenses	Detecção de explosivos, fragmentos de vidros, bala de chumbo
Geologia/Geoquímica	Asbesto, amostra lunar, sedimentos de rocha
Produtos Industriais	Catalisadores, cerâmicos e refratários, materiais eletrônicos
Nutrição	Coloração de alimentos, composição dietas, Sementes, Segurança da qualidade e material
Referência	Intercomparação de composição química certificação de teste de homogeneidade de elementos, referência de materiais biológicos e ambientais

4.9 Pontos fortes da técnica AAN

- Análise de material de difícil solubilidade;
- Os resultados são seguros;
- Não depende de calibração ou da matriz;
- Serve como material de referência (Padrão);
- A análise pode ser repetida para se obter informações adicionais
- O material analisado pode ser reutilizado, para análise futuras;

4.10 Pontos fracos da técnica AAN

- Alto custo financeiro;
- Não analisa nuclídeos com seção de choque pequena;
- Tempo de análise muito variável;
- Requer normas de proteção radiológica.

5 METODOLOGIA

A execução do trabalho seguiu o fluxograma indicado na Figura 7.

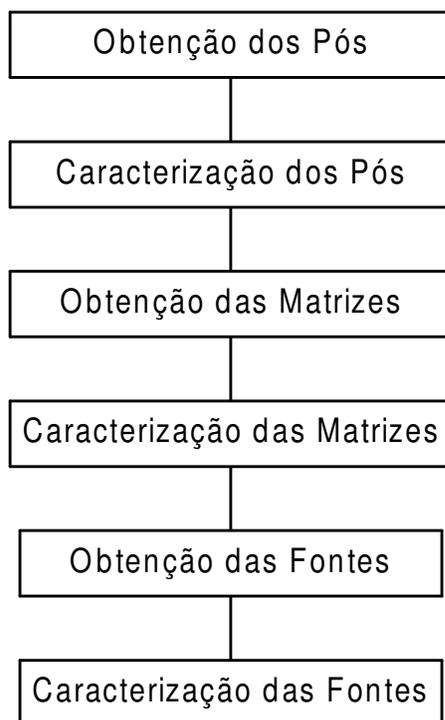


Figura 7– Fluxograma do desenvolvimento do trabalho experimental

5.1 Obtenção dos pós

A obtenção dos pós de HAp obedeceu o fluxograma mostrado na Figura 8 e está detalhado a seguir.

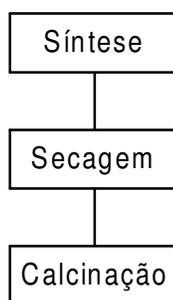
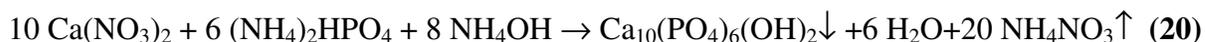


Figura 8 – Fluxograma da obtenção dos pós de HA

5.1.1 Síntese dos Pós

Pós de hidroxiapatita cálcio (HA) foram preparados a partir da co-precipitação (SILVA V.V., 1998) de volumes iguais (75,0 mL) de soluções aquosas de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ 1,0 M e $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ p.a. 0,6 M previamente ajustadas a pH 11 - 12. A síntese ocorreu em meio amoniacal (NH_4OH p.a.), à temperatura ambiente e sob agitação constante por 7 horas para homogeneização completa do precipitado. A solução permaneceu em descanso por 17 horas para a decantação do precipitado. Detalhes a respeito dos reagentes utilizados estão na Tabela 6. A reação que governa o processo de precipitação proposto é:



Após o precipitado ter decantado, o precipitado foi filtrado a vácuo (10^{-1} a 10^{-2} torr) com água deionizada a 70°C para uma rápida lavagem, seguido de uma filtração com acetona p.a. e éter de petróleo p.a., para evitar a formação de partículas e aglomerados grandes.

Tabela 6 – Ficha técnica dos reagentes

Produto	Formula	Fabricante	Lote
Fosfato de Amônio Dibásico P. A.	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	Vetec Química Fina Ltda	002752
Nitrato de Cálcio P. A. Tetrahidratado	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Vetec Química Fina Ltda	023916
Acetona P. A.	$(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	Vetec Química Fina Ltda	041454
Éter de Petróleo		Labsynth Produtos Laboratório Ltda	para 65407
Hidroxiapatita Comercial (HACL)	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	Vetec Química Fina Ltda	995051
Iodeto de Sódio	NaI	Riedel – De Haen AG Seelze Hanwoven	03129
Xilol P. A.	C_8H_{10}	Vetec Química Fina Ltda	021110
Hidróxido de Amônio	NH_4OH	F. Maia Indústria e Comércio Ltda	66315

O papel de filtro utilizado foi da marca Framex, com diâmetro de 15 cm, faixa branca de filtração média (140 segundos), seletivo a precipitado de sulfetos, carbonatos de terras alcalinas, sulfetos de chumbo, fosfato de magnésio e amônio, oxalato de cálcio e fosfomolibdato de amônio.

5.1.2 Secagem dos precipitados

Posterior à filtração do precipitado, o mesmo foi secado numa estufa FANEM, modelo ORION 515, a uma temperatura de 90°C, durante 24 horas. O precipitado seco foi desaglomerado em um gral de ágata, para obtenção do pó.

5.1.3 Calcinação dos pós

O tratamento térmico (calcinação) foi realizado para conferir cristalinidade ao pó. A calcinação foi realizada em um forno tipo mufla, da marca LAVOISIER, modelo 402 D, a uma temperatura de 800°C, durante 3 horas, com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min.

Juntamente com o pó sintetizado, um pó de hidroxiapatita comercial (HACL) também foi investigado (Tabela 6) para avaliar a viabilidade de diminuir etapas no processo de obtenção de sementes bioabsorvíveis.

5.2 Técnicas de Caracterização dos Pós

O fluxograma abaixo foi seguido para a caracterização físico-química e microestrutural dos pós.

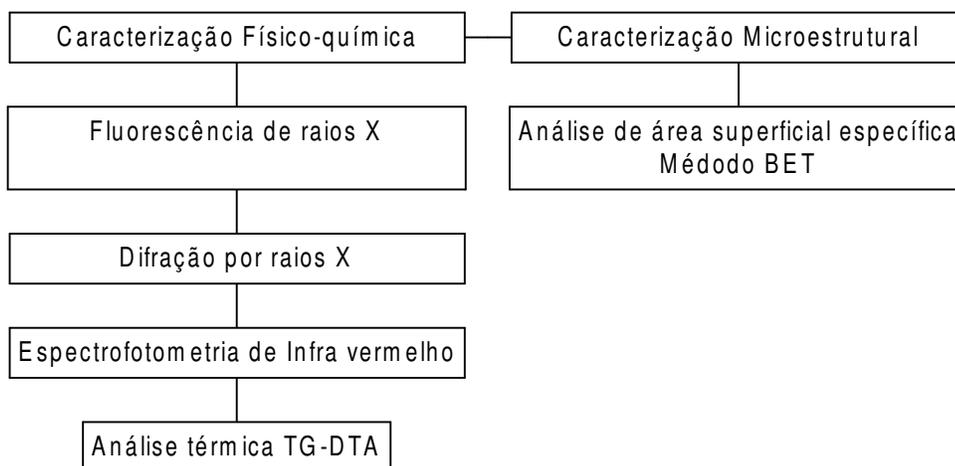


Figura 9 – Fluxograma da caracterização dos pós da hidroxiapatita sintetizada e comercial

5.2.1 Fluorescência de raios X

A composição química dos pós foi avaliada com auxílio de um espectrômetro de fluorescência de raios X, da marca RIGAKU, modelo 3134, com tubo de cromo e cristais analisadores de floreto de lítio (LiF) e ditartarato de etileno de amina (EDDT). Para tal procedimento foi utilizado um suporte de ácido bórico para as amostras.

5.2.2 Difração de raios X

Um difratômetro de raios X para policristais de varredura θ - 2θ , marca RIGAKU, modelo Geigerflex, semi-automático e tubo de cobre e radiação $\text{Cu}_{K\alpha}$ foi utilizado para determinação de fases e cristalinidade dos pós investigados.

5.2.3 Espectrofotometria de infravermelho (IV)

Um espectrofotômetro FTIR GALAXY-MATSON modelo 3020 foi utilizado para identificação de grupos funcionais típicos em compostos de fosfato de cálcio, sob a forma de pastilhas sólidas do pó com brometo de potássio (KBr).

5.2.4 Análise Térmica

As curvas TG-DTA foram obtidas utilizando-se um equipamento da NETZSCH (Laboratório de Termoanálise do Departamento de Química - DQ da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG), modelo STA 409EP, sob atmosfera dinâmica de N₂ (ultra puro), com fluxo de 100 mL/min, e taxa de aquecimento de 10 °C/min. Para avaliação da estabilidade térmica e as transformações de fases nos pós estudados.

5.2.5 Avaliação da área superficial específica pelo método BET

Valores de área superficial específica para os pós de hidroxiapatita foram determinados a partir de um analisador BET, modelo QUANTACHROME NOVA-1200 por adsorção de nitrogênio.

5.3 Metodologia de Obtenção das Matrizes Cerâmicas

O fluxograma abaixo descreve os passos utilizados para obtenção das matrizes cerâmicas.

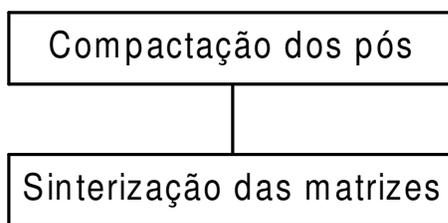


Figura 10 – Fluxograma de obtenção das matrizes cerâmicas

5.3.1 Compactação dos pós

A presagem dos pós de HAp foi realizada em uma prensa hidráulica (Figura 11), da marca CIOLA, modelo especial, capaz de exercer uma pressão máxima de 10 toneladas de força, utilizando matriz flutuante para simular a dupla ação, conforme Figura 12 . A prensa possui 2 punções (superior e inferior) e uma matriz (FERREIRA, 2000). O diâmetro da matriz é de 0,81cm.

O processo é feito sem aglomerante, sendo necessário uma lubrificação automática com óleo tipo Aral-Degussa 40 no orifício da matriz. Os pós de HAp são colocados manualmente dentro do orifício da matriz e a seguir prensados, obtendo-se uma pastilha cilíndrica, denominada de pastilha a verde, com diâmetro definido pelo diâmetro do orifício da matriz.

As prensagens foram realizadas sob uma pressão de 100 MPa (1000 kgf/cm^2) (SILVA 1998 ; ROSA et al, 2000). Para evitar a laminação do material prensado, a matriz cerâmica é extraída da matriz sob uma pressão reduzida na faixa de 10 a 20 MPa ($100 \text{ a } 200 \text{ kgf/cm}^2$), de modo a retardar a respiração que ocorre na pastilha quando a mesma sai do orifício da matriz, como mostrado na Figura 13. Este artifício, mais a conicidade existente na boca da matriz, gera uma simetria no gradiente de densidade ao longo da matriz, vide Figura 14 (FERREIRA, 2000). A cada prensagem foram utilizados 0,30 gramas do pó de HAp, obtendo-se pastilhas com altura média típica de cerca de 0,39 cm.

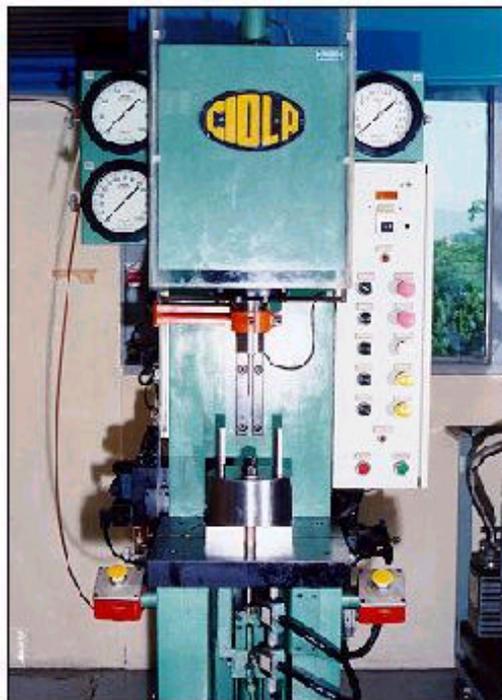


Figura 11 – Prensa hidráulica para compactação de matrizes cerâmicas

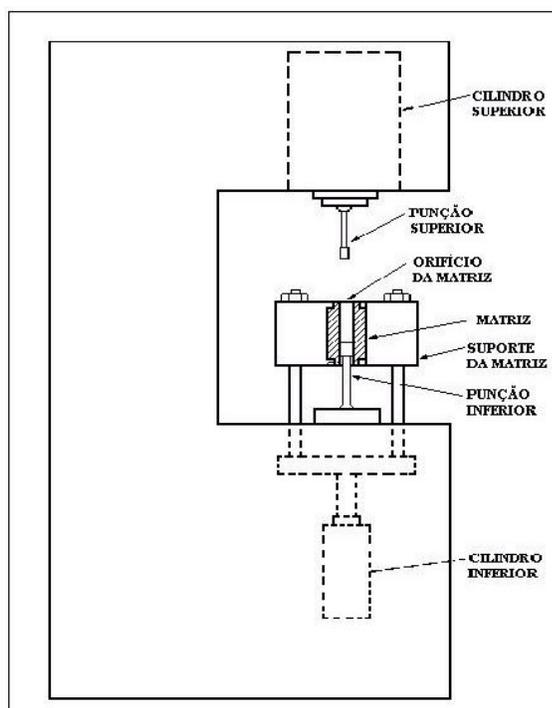


Figura 12 – Sistema para compactação

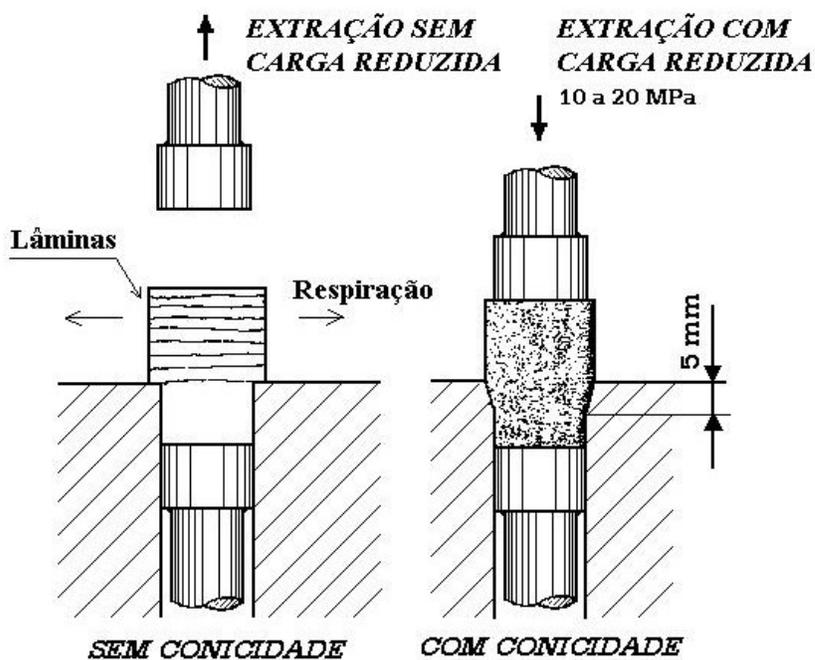


Figura 13 – Causa da ocorrência de laminação e solução para evita-lá.

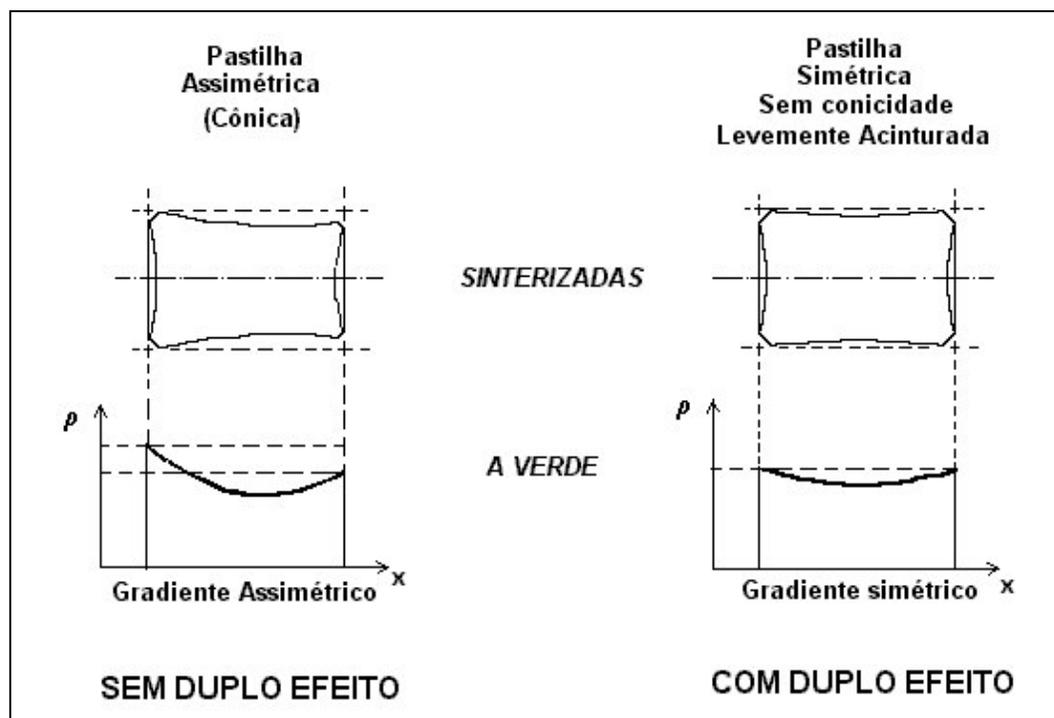


Figura 14– Perfis de densidade ao longo das matrizes compactadas com e sem duplo efeito e conseqüências na matrizes após a sinterização.

5.3.2 Sinterização das Matrizes

A sinterização é um tratamento térmico envolvendo altas temperaturas, que resulta na aglomeração e modificação das partículas do pó, através de difusão. Na etapa de sinterização ocorrem mudanças em parâmetros estruturais dos pós, como distribuição de tamanhos e formas das partículas, distribuição e tamanho de poros e arranjo de domínios de aglomerados. Variáveis específicas do processo são a taxa de aquecimento, temperatura e atmosfera de sinterização (SILVA, 1998).

O mecanismo da sinterização está ilustrado na Figura 15. Após a prensagem, muitas das partículas do pó se tocam umas nas outras. Durante o estágio inicial da sinterização, ocorre a formação de “pescoço” ao longo das regiões de contato entre as partículas adjacentes, formando-se um contorno de grão dentro de cada pescoço. Cada interstício entre as partículas se torna um poro. À medida que o processo de sinterização evolui, os poros se tornam menores e adquirem formas mais esféricas.

A densificação depende das variáveis do processo de sinterização para obtenção de corpos cerâmicos densos e é caracterizada por três estágios.

No primeiro estágio, ocorre o transporte de massa para a formação do “pescoço”, sob influência de tensões e excessos de lacunas. O crescimento de pescoço prossegue de acordo com lei da exponencial em função do tempo. Neste estágio, as partículas do pó ainda podem ser identificadas. Não se observa aproximação significativa das partículas, mas no primeiro estágio da sinterização apresenta uma densificação de 3-5%. No segundo estágio, ocorre uma redução significativa da área superficial, e o crescimento dos pescoços formados no primeiro estágio e as partículas começam a perder a sua identidade, que passam a ser denominados de “grãos”. A maior parte da sinterização ocorre neste estágio (cerca de 3-5% até 90-95% da densificação). Uma rede de poros interconectados se forma (porosidade aberta) e há o crescimento de grãos. No final do segundo estágio e no início do terceiro estágio da sinterização os poros se tornam isolados (porosidade fechada) e esferoidizados. No decorrer do terceiro estágio a densificação continua cada vez mais lenta, até a eliminação completa da porosidade, quando possível.

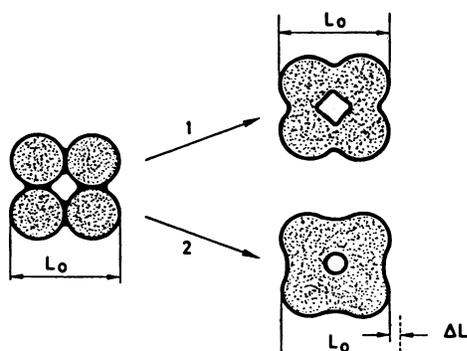


Figura 15 – Esquema do processo de sinterização

A sinterização das matrizes de HAp foi realizada ao ar em um forno tipo mufla, marca LAVOISIER, modelo 402 D, com controladora, a uma temperatura de 900°C, por um período de 1 hora, com taxas de aquecimento/resfriamento de 10°C/min. As matrizes foram arranjadas em um bote de alumina. Para os propósitos deste trabalho, a presença de porosidade aberta é importante para a incorporação de radionuclídeos. Assim, é importante que a sinterização das matrizes prossiga até o fim do primeiro estágio ou o início do segundo estágio, onde há um compromisso entre a boa resistência mecânica e alta porosidade aberta.

5.4 Caracterização das Matrizes

As matrizes sinterizadas foram caracterizadas de acordo com o fluxograma da Figura 16.

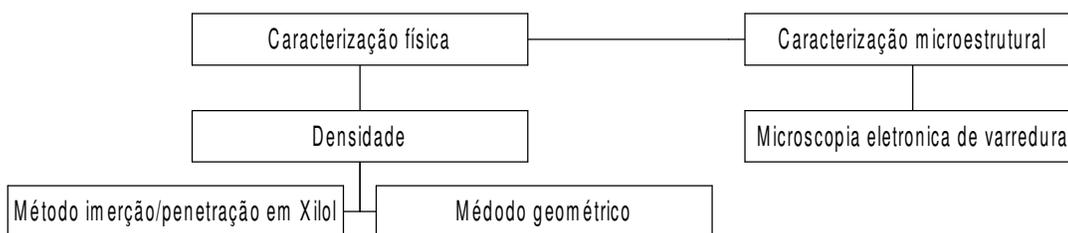


Figura 16 – Fluxograma da caracterização das matrizes

5.4.1 Determinação da densidade pelo método imersão e penetração em Xilol

Para medir a densidade e a porosidade aberta das matrizes foi utilizado o método de imersão e penetração em xilol (FERREIRA, 2000). Segue uma descrição da realização do método de penetração e imersão em xilol.

As matrizes são inicialmente secadas em estufa a 120°C por uma hora em uma bandeja como mostra a Figura 17. Após a secagem as matrizes são resfriadas sob vácuo (10^{-1} a 10^{-2} torr) durante 15 minutos e suas massas são determinadas em balança analítica.

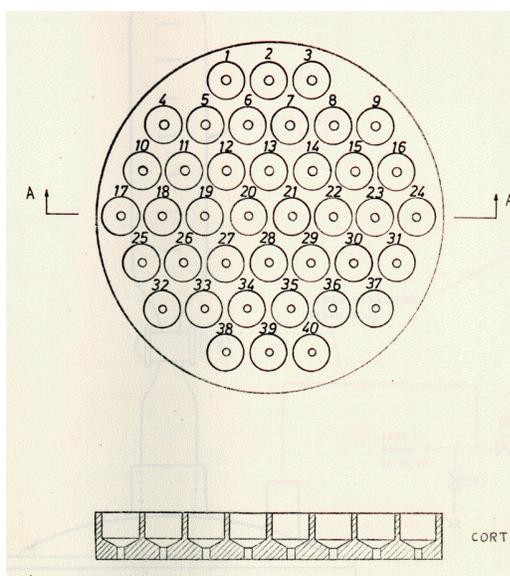


Figura 17 – Bandeja para imersão de pastilha com xilol

A bandeja com as matrizes é então colocada em um recipiente no interior de um dessecador onde é estabelecido um vácuo de 10^{-1} a 10^{-2} torr por duas horas para a retirada de ar de dentro da porosidade aberta das matrizes, como ilustrado na Figura 18.



Figura 18 – Sistema para impregnação de pastilha com xilol.

Decorrido esse tempo, o recipiente é inundado com xilol contido em um gotejador acoplado ao dessecador, o qual penetra na porosidade aberta. O recipiente é retirado do dessecador e aguarda-se uma hora para equalização da temperatura do xilol com a ambiente e para sua completa penetração na porosidade aberta.

A medição da massa da matriz na bandeja superior da balança ($M_{impr.}$), mostrada na Figura 19, fornece, então pela diferença entre a sua massa medida após a secagem (M), a massa do xilol contido na porosidade aberta.

Conhecendo-se a densidade do xilol (ρ_{xilol}), calcula-se então o volume de xilol correspondente a esta massa, que é igual ao volume da porosidade aberta da matriz ($V_{P\ aberta}$):

$$V_{Paberta} = \frac{M_{impr.} - M}{\rho_{xilol}} \quad (21)$$

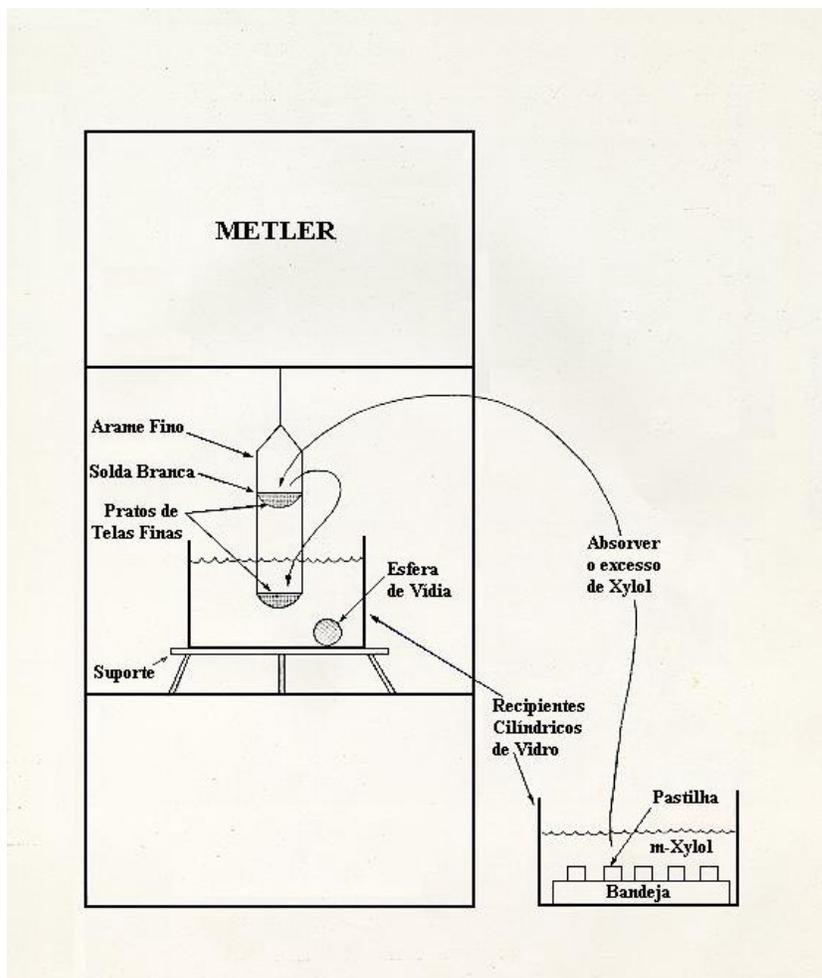


Figura 19 –Bandeja dupla para medição da densidade e porosidade aberta de pastilhas.

Após esta medição a matriz é colocada na bandeja inferior imersa no xilol, obtendo-se assim, pela diferença entre a massa da matriz (M) e a massa sob empuxo do (M_E), a massa do volume de xilol deslocado (Princípio de Arquimedes), volume este igual a $V_M + V_{p \text{ fechada}}$, onde V_M é o volume de material sem poros e $V_{p \text{ fechada}}$ e o volume da porosidade fechada, ou seja:

$$V_M + V_{p \text{ fechada}} = \frac{M - M_E}{\rho_{\text{xilol}}} \quad (22)$$

O volume da pastilha sinterizada é dado então por:

$$V_{Matriz} = V_M + V_{Pfechada} + V_{Paberta} = \frac{M_{impr.} - M_E}{\rho_{xilol}} \quad (23)$$

e a sua densidade (ρ_s):

$$\rho_s = \frac{M}{V_{Matriz}} = \frac{M}{M_{impr.} - M_E} \times \rho_{xilol} \quad (24)$$

A relação entre a porosidade aberta e o volume da matriz mais o volume de porosidade fechada ($P_{aberta, abs}$), é dada por:

$$P_{aberta, abs} = \frac{V_{Paberta}}{V_{Matriz}} \times 100\% = \frac{M_{impr.} - M}{M_{impr.} - M_E} \times 100\% \quad (25)$$

Sendo ρ_{th} a densidade teórica do material das matrizes:

$$V_M = \frac{M}{\rho_{th}} \quad (26)$$

tem-se:

$$V_{Paberta} + V_{Pfechada} = V_{Matriz} - V_M = \frac{M_{impr.} - M_E}{\rho_{xilol}} - \frac{M}{\rho_{th}} \quad (27)$$

Substituindo (21) e (28) em (26), obtém-se:

$$P_{aberta, rel} = \frac{M_{impr.} - M}{M_{impr.} - M_E - M \times \frac{\rho_{xilol}}{\rho_{th}}} \times 100\% \quad (28)$$

A densidade do xilol é determinada medindo-se, antes da medição da primeira matriz, o empuxo em uma esfera de vidro de elevado grau de esfericidade (esfera de rolamentos) cuja massa e diâmetro são conhecidos com precisão a partir de medição do seu diâmetro através de micrômetro e a massa através de balança analítica. Calcula-se a densidade do xilol através da seguinte equação:

$$\rho_{xilol} = \frac{M_{esf.} - M_{esf.EMP.}}{\frac{\pi \times D_{Esf.}^3}{6}} \quad (29)$$

onde:

ρ_{xilol} = densidade do xilol em g/cm³;

$M_{Esf.}$ = massa da esfera em gramas;

$M_{Esf.EMP.}$ = massa da esfera sob empuxo, imersa em xilol, em gramas;

$D_{esf.}$ = diâmetro da esfera em milímetros.

Terminadas as pesagens, as matrizes devem ser secadas e novamente terem as suas massas determinadas para efeito de controle.

Com os dados obtidos pode-se determinar o volume dos poros abertos das matrizes. Esta avaliação é importante para a determinação da quantidade de iodo que pode ser impregnado, através da imersão das matrizes em solução de iodeto de sódio (NaI), para a incorporação de iodo.

5.4.2 Determinação da densidade pelo método geométrico

Para calcular a densidade e a porosidade total das matrizes compactadas foi utilizado o método geométrico. Com este método podemos calcular a densidade aparente e a porosidade total (aberta + fechada) das matrizes sinterizadas. Segue descrição sobre a realização do método.

Com uso de um paquímetro ou um micrômetro, realizam-se as medidas das alturas e os diâmetros das matrizes conforme mostrado na

Figura 20.

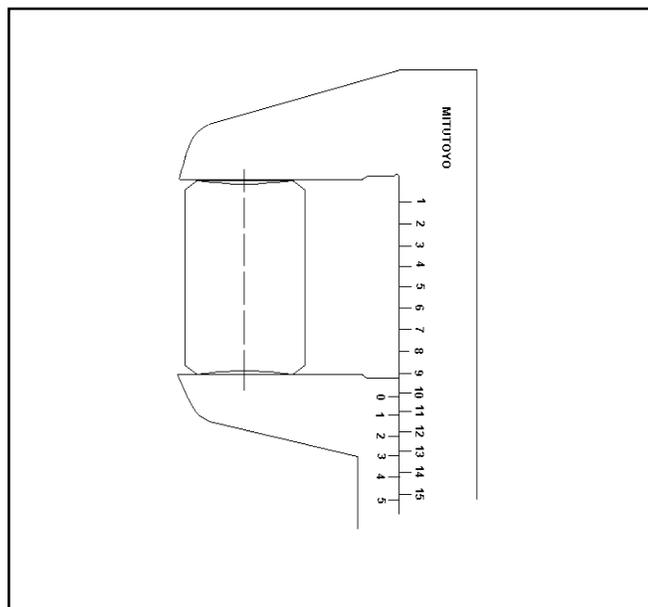


Figura 20 - Medição da altura da matriz para determinar a sua densidade.

Depois de obter os dados das matrizes e tendo forma geométrica cilíndrica, basta aplicar a Equação (30) para determinar a densidade.

$$\rho = 4 \times \frac{M}{\pi \times d^2 \times h} \quad (30)$$

M – massa das matrizes

d – diâmetro das matrizes

h – altura das matrizes

5.4.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Para a avaliação microestrutural dos corpos cerâmicos (forma e tamanho de partículas, poros, grãos, aglomerados) foi utilizado um microscópio eletrônico de varredura JEOL, modelo JSM-840A, do Laboratório de Microanálise do consórcio UFMG-CDTN.

As matrizes foram limpas e metalizadas com deposição de ouro. Foram feitas micrografias do topo e da fratura transversal com aumento de 10.000 e 20.000 vezes.

5.5 Obtenção de matrizes impregnadas

A obtenção das matrizes impregnadas seguiu o fluxograma ilustrado na

Figura 21.

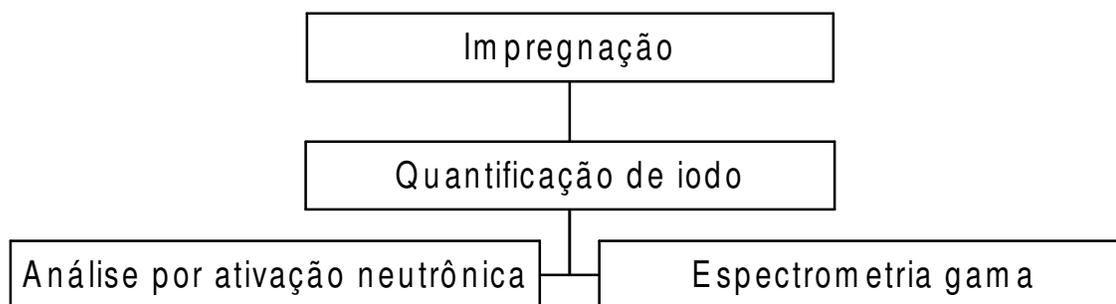


Figura 21 – Fluxograma obtenção das matrizes impregnadas

5.5.1 Impregnação

O processo de impregnação foi feito por imersão das matrizes cerâmicas em uma solução de NaI (iodeto de sódio), variando-se o tempo e a concentração dessa solução. Essa metodologia se baseia em estudos feitos em rochas do tipo zeólitas (FAGHIHIAN et al, 2002), que evidenciaram a sua capacidade de absorver iodo. A investigação foi feita para remover iodo contido na água residual de reatores nucleares resultante de produtos de fissão do urânio. Uma outra aplicação dessa metodologia é feita para impregnação de cloreto de cézio em vidros de sílica, controlando-se a concentração da solução, a temperatura e o tempo

de impregnação (SANTOS & VASCONCELOS, 2000). A quantificação do teor de iodo presente nas amostras foi determinada a partir da utilização da técnica de AAN.

O procedimento utilizado foi a colocação das matrizes em uma estufa FAMEN modelo ORION 515 durante 1 hora a 120°C, seguido de um resfriamento sob vácuo de (10^1 a 10^{-2} torr) durante 15 minutos. Logo após foi determinada a massa das matrizes a seco em balança analítica. As matrizes foram colocadas sob vácuo durante 2 horas em um recipiente apropriado, e em seguida vertida a solução de NaI. Após repouso de 2 horas, a massa das matrizes impregnadas foi determinada em balança analítica.

5.5.2 Análise do iodo por ativação neutrônica (AAN)

Para ser aplicada, é necessário que se disponha de um irradiador de nêutrons. Utilizou-se o reator de pesquisa TRIGA MARK I IPR-R1 do CDTN/CNEN. As matrizes impregnadas e padrões (descrito adiantes) foram irradiados na Mesa Giratória do reator, que é um dos dispositivos de irradiação especialmente apropriado para análises por ativação neutrônica, por apresentar um fluxo de nêutrons térmicos estável. O procedimento para esta análise, usual no caso da técnica ser aplicada de forma instrumental e ser comparativa, consistiu-se, inicialmente, em acondicionar as amostras em seus respectivos tubos de polietileno. Uma vez lacrados, eles foram inseridos em outros tubos, denominados “coelhos”, adequados para a inserção dos tubos de polietileno na Mesa Giratória do reator. Neste local, a uma potência de 100 kW, o fluxo de nêutrons térmicos é de $6,6 \times 10^{11}$ nêutrons.cm⁻².s⁻¹. A cada irradiação, as amostras foram acompanhadas por padrões do elemento de interesse, no caso, iodo. As amostras e padrões foram irradiados por 5 minutos.

Durante a irradiação ocorre a seguinte reação:



Após a irradiação foi esperado um tempo adequado para que decaíssem os radionuclídeos de meias vidas mais curtas, tais como o Na, que poderiam interferir na espectrometria gama. Como o sódio apresentava uma baixa concentração, não houve interferência.

Foi utilizada a técnica de espectrometria gama, para a contagem das amostras. Após um tempo de decaimento de duas horas. Cada amostra foi contada por um tempo de 200

segundos para que fosse alcançada uma boa estatística de contagem. A meia vida do ^{128}I é de 24 minutos.

O sistema de detecção gama consiste de detetor HPGe, modelo GC5019, eficiência nominal de 50%, marca CANBERRA, resolução de 1,9 keV para a energia de 1332 keV do ^{60}Co e eletrônica associada, interligado a microcomputador, com o programa de análise de espectros, Gennie 2000, CANBERRA. A geometria de contagem foi mantida constante para cada irradiação. De cada espectro levantado, foi obtida a área sob o pico de energia gama de 442 keV característico do ^{128}I .

Para o cálculo da concentração, foi corrigido o tempo de decaimento do ^{128}I para cada amostra e padrão. Com os dados dos padrões – área e concentração – foi construída a reta que descreve o comportamento da área em função da concentração. Nesta reta foram interpoladas as áreas do pico gama do iodo obtidas para as amostras, calculando-se as concentrações presentes. As concentrações também foram obtidas usando-se a equação da reta (MENEZES, 2002). Como foi uma análise comparativa, foram utilizados padrões do elemento em estudo, o iodo. O preparo dos padrões foi de acordo com o descrito a seguir:

Soluções Padrão Estoque:

- Esta solução foi preparada a partir do sal de iodeto de sódio, do qual foi pesado 14,989 g;
- Sob agitação manual, esta parte foi dissolvida com água deionizada;
- Seguindo da adição de 0,04 g de hidróxido de sódio para corrigir o pH para 12;
- Transferiu-se esta solução para um balão volumétrico de 0,1 L com água deionizada, obtendo-se uma solução de 1,0 molar;
- Esta solução foi armazenada em balão volumétrico identificado com informações sobre o padrão;
- Seguindo o mesmo procedimento foram preparados padrões de 0,5 molar;
- As soluções de impregnação das pastilhas seguiram o mesmo procedimento de preparo das solução usadas para os padrões;

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Obtenção e caracterização dos pós

Os resultados de difração de raios X revelaram que ambos os pós são cristalinos, com predominância de hidroxiapatita, embora exista a presença de fases amorfas. Os difratogramas apresentados na Figura 22, juntamente com os dados da Tabela 7, indicam a presença de fases mais solúveis como α e β TCP, DCPA, DCPD e CaCO_3 , em baixa quantidade (LACERDA et al, 2004).

Os pós de HA tiveram como precursor o nitrato de cálcio (CaNO_3) e como fase predominante a HAp de cálcio. A formação de hidroxiapatita carbonatada também foi observada. Este resultado pode ser atribuído ao fato de a síntese se passar em meio aberto na presença de CO_2 atmosférico, favorecendo a formação de grupos carbonatos (CO_3^{2-}). Esses grupos podem substituir grupos fosfato (PO_4^{3-}) no retículo cristalino, provocando uma diminuição no parâmetro de rede a da rede cristalina da hidroxiapatita, porque tetraedros de PO_4^{3-} são substituído por pequenos triângulos de grupos CO_3^{2-} . O balanço de cargas é feito por vacâncias negativas (IVANOVA et al, 2001).

Os pós de HA CL revelaram como fase predominante a hidroxiapatita carbonatada, conforme Tabela 7. Este fato pode estar relacionado ao método de síntese utilizado.

Os espectros de infravermelho correspondentes às amostras de HA e HA CL (Figura 23 a e b), mostram que ambos os materiais apresentam bandas típicas de hidroxiapatita carbonatadas. Bandas de estiramento O-H a 3640 cm^{-1} e de P-O (de grupos PO_4^{3-}) a $1078\text{-}1024\text{ cm}^{-1}$, bem como de água absorvida a 3440 cm^{-1} são observados no espectro da amostra HA (Figura 23 a). A presença de bandas de deformação P-O (de grupos PO_4^{3-}) a $1960, 610$ e 560 cm^{-1} , e de O-H (de grupos OH) a 640 cm^{-1} também estão presentes neste espectro.

Por sua vez, o espectro da amostra HA CL (Figura 23 b) exhibe, além das bandas acima, bandas adicionais de estiramento C-O a $1454, 1414, 875, 861\text{ cm}^{-1}$ típicas de grupos CO_3^{2-} devido à presença de hidroxiapatita que contém carbonatos (LACERDA et al, 2004; KINARRI & GROSS, 2004; MURUGAM & RAMAKRISHNA, 2004; SILVAKUMAR et al, 1996).

Tabela 7 – Resultados da difração de raios X para as amostras de HCA e HA

Amostra	Fases predominantes	Fases minoritárias	Comentários
HA	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}^{[1]}$	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2^{[3]}$ $\text{CaH}(\text{PO}_4) - 2\text{H}_2\text{O}^{[4]}$ $\text{CaHPO}_4^{[5]}$ $\text{CaCO}_3^{[6]}$	Hidroxiapatita sintetizada Não-estequiométrica
HACL	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4\text{CO}_3)_3\text{OH}^{[2]}$	$\text{CaH}(\text{PO}_4) - 2\text{H}_2\text{O}^{[4]}$ $\text{CaHPO}_4^{[5]}$ $\text{CaCO}_3^{[6]}$	Hidroxiapatita comercial Não-estequiométrica

[1] – Hidroxiapatita de cálcio; [2] – Hidroxiapatita carbonatada; [3] – Fosfato de tricálcio (TCP);

[4] – Fosfato de dicálcio hidratado (DCPD); [5] – Fosfato de dicálcio(DCPA); [6] – Carbonato de cálcio.

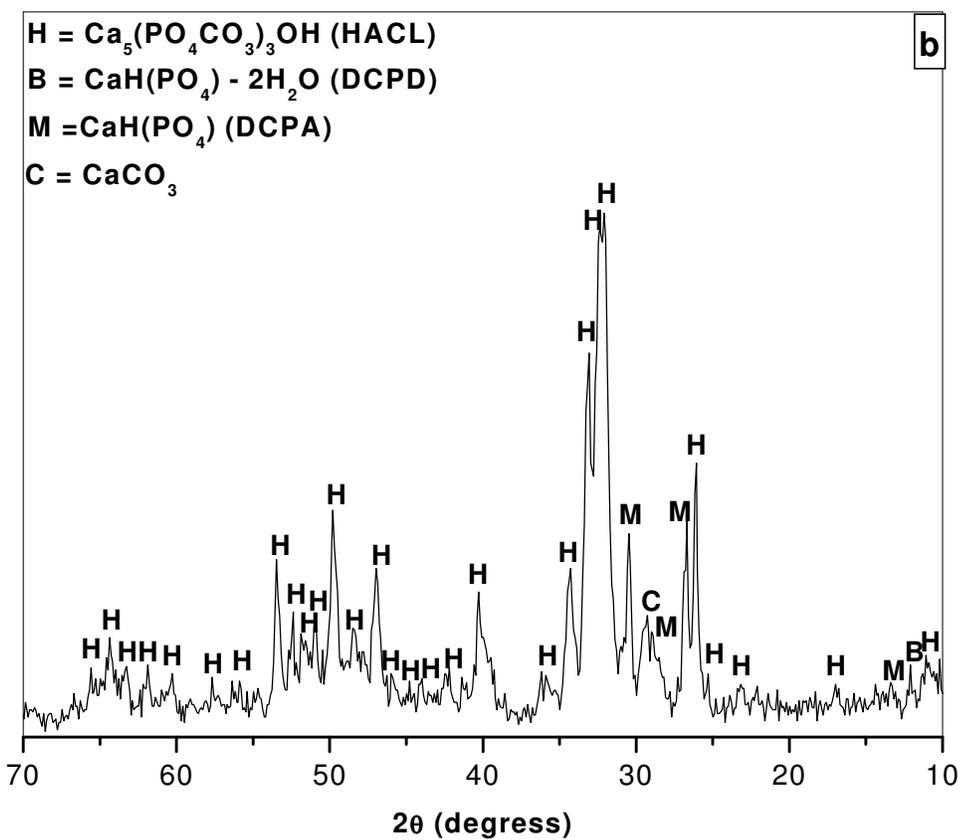
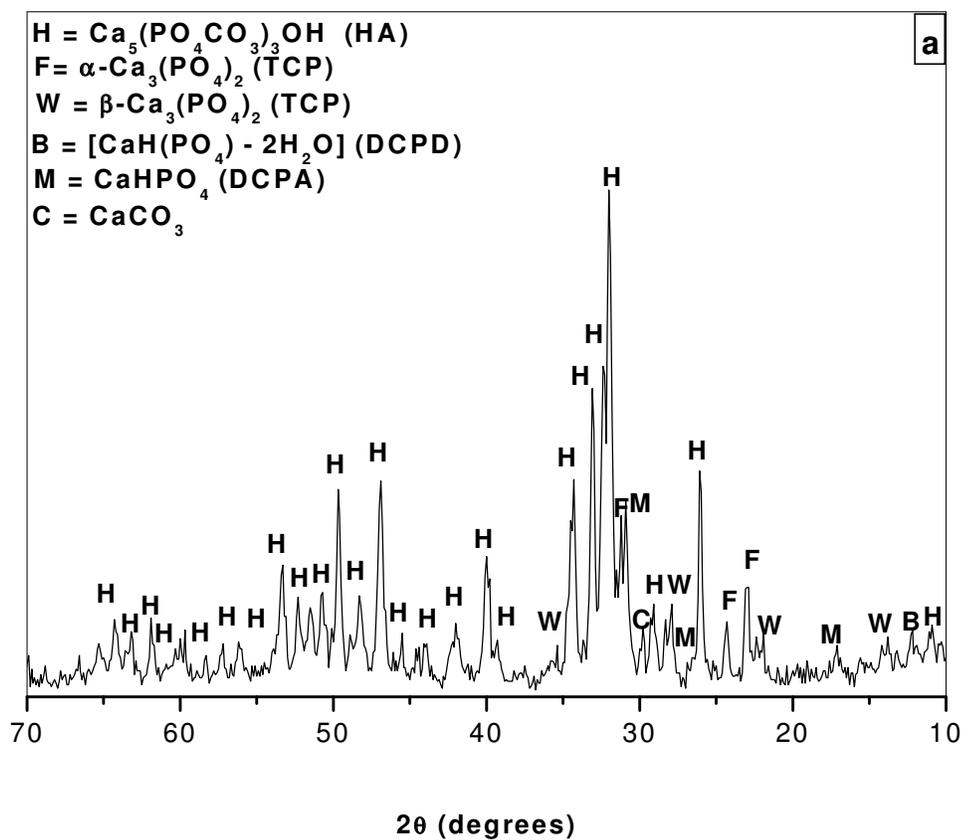


Figura 22 – Difractogramas dos pós de HA (a) e HACL (b)

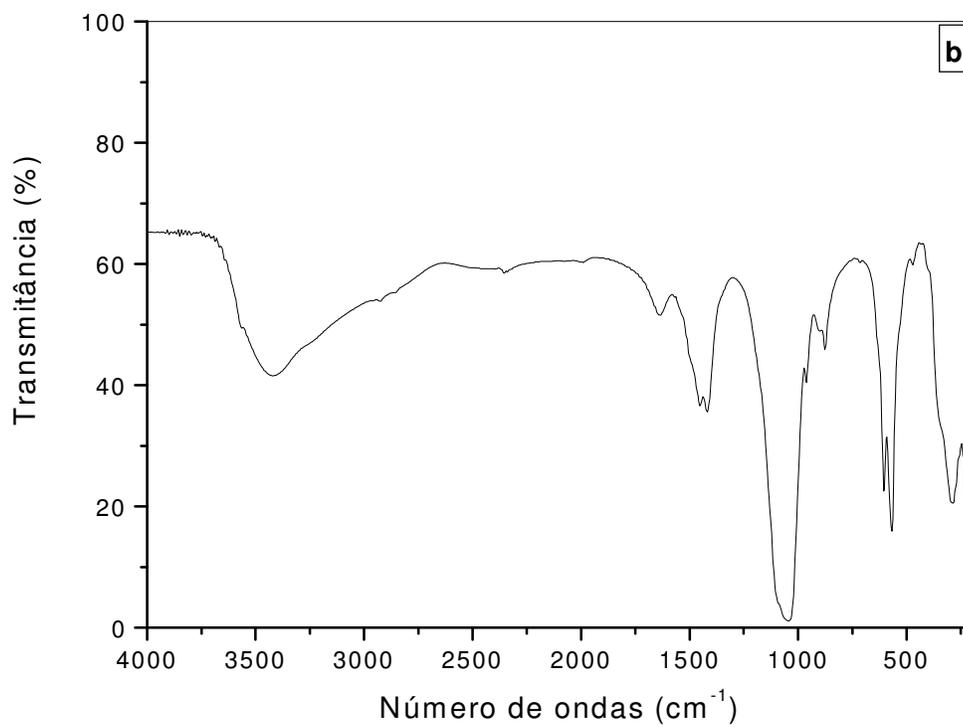
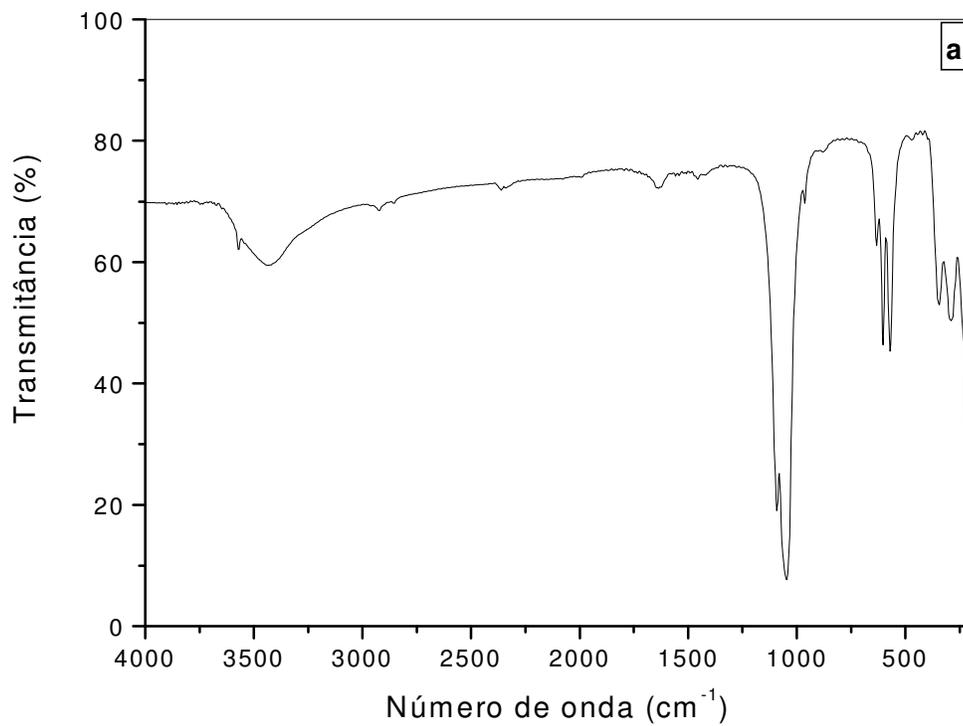


Figura 23 – Espectros de absorção no infravermelho para os pós de HA (a) e HACL (b)

Os termogramas apresentados nas Figura 24 a e b revelaram que esses materiais são termicamente estáveis na faixa de temperatura de 25-900°C, com perda de massa total da ordem de 1,0 % para a amostra HA e 9,0 % para a amostra HACL (LACERDA et al, 2004; LANDI et al, 2003). Uma perda de massa mais significativa (9%) observada para a amostra HACL (Figura 24 b) pode estar relacionada à maior área superficial das partículas do pó (LEITE et al, 1996), cujo valor está apresentado na Figura 24.

As curvas de DTA para ambas as amostras exibiram picos endotérmicos relativos à liberação de moléculas de água (abaixo de 100°C) e picos exotérmicos por volta de 400°C para a amostra HACL (Figura 24 b) e de 460°C para a amostra HA (Figura 24 a) associados à oxidação de solventes residuais e precursores inorgânicos e orgânicos (MILEV et al, 2003). Por outro lado, a curva DTA para a amostra HA (Figura 24 a) também apresenta um pequeno pico endotérmico por volta de 200°C correspondente à transformação da fase DCPD em DCPA.

A composição química dos pós da HA apresentaram um teor de cálcio e fósforo maior que os pós HACL. Os estudos da composição química dos pós foram realizados para avaliar a biodegradação dos mesmos em meio fisiológico. A degradação é função da estequiometria. Quando a razão molar Ca/P for diferente de 1,67 (NARASARAJU & PHEBE, 1996), o material degrada e é absorvido pelo corpo. A razão molar de ambos os pós ficou abaixo do valor estequiométrico, conforme apresentados na Tabela 8, que além dos dados de composição química, apresenta também os valores encontrados para área superficial, densidade e porosidade para os pós e corpos cerâmicos investigados.

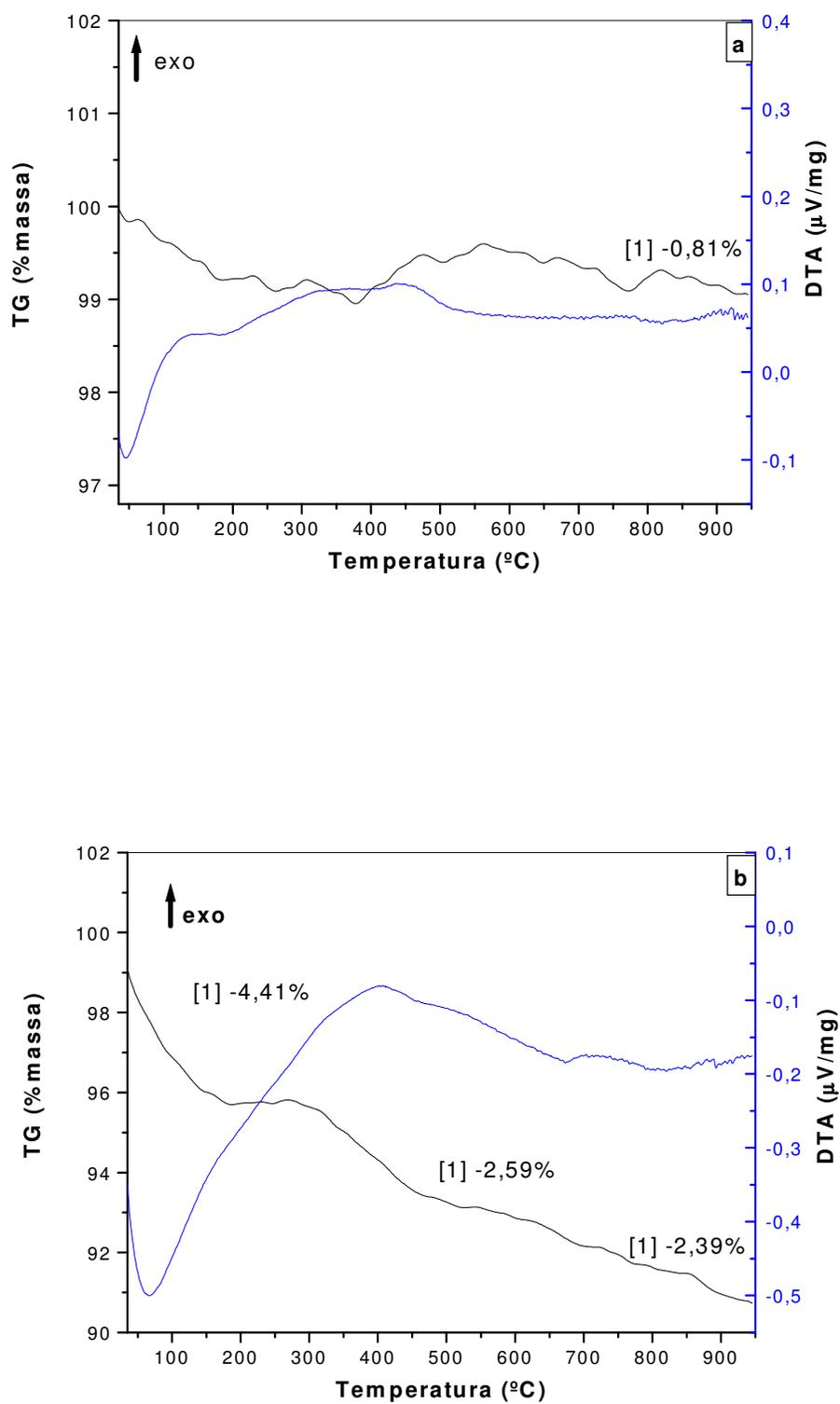


Figura 24 – Curvas de TG (preta) e DTA (azul) para os pós de HA (a) e HACL (b)

Tabela 8 – Dados experimentais dos pós e matrizes de HA e HA CL

Amostra	Dados dos Pós			Dados das Matrizes				
	Composição Química			S_{BET} (m^2/g)	ρ_{PI} (g/m^3)	ρ_G (g/m^3)	PA (%)	PT (%)
	Ca % _(p/p)	P % _(p/p)	Ca/P _(molar)					
HA	39,00 $\pm 0,90^*$	18,70 $\pm 1,07^*$	1,62 $\pm 0,13^*$	17,18 $\pm 3,88^*$	1,41 $\pm 0,05^*$	1,36 $\pm 0,01^*$	53,60 $\pm 0,20^*$	55,30 $\pm 1,35^*$
HA CL	37,10 $\pm 10,08^*$	18,40 $\pm 0,62^*$	1,61 $\pm 0,01^*$	31,31 $\pm 1,25^*$	1,44 $\pm 0,01^*$	1,41 $\pm 0,01^*$	52,60 $\pm 0,51^*$	54,40 $\pm 0,50^*$

S_{BET} – Área superficial específica, ρ_{PI} – Densidade método penetração e imersão, ρ_G – Densidade geométrica, PA – Porosidade aberta, PT – Porosidade total.

* nível de confiança = 95%

Foi observada uma diferença significativa entre os valores de área superficial específica dos pós. A área externa depende da porosidade, constituída pelos espaços existentes entre partículas, da forma e da distribuição, bem como dos tamanhos dos grãos do pó (COUTINHO et al, 2001).

A Tabela 8 mostra que o pó obtido por co-precipitação apresenta valores de densidade e área superfície específica menores que o pó comercial. O pó da HA CL apresenta granulometria mais fina que o pó da HA, facilitando a formação de aglomerados de grãos maiores (LEITE et al, 1996). O aumento da área superficial específica pode ser devido a partículas primárias de menor tamanho, bem como porosidade fechada dentro delas (LANDI et al, 2003). Outro fator é o tipo de precursor utilizado na obtenção dos pós, que pode influenciar na formação dos grãos. No caso do pó HA, o precursor utilizado é a base de nitrato ($Ca(NO_3)_2$). Já o pó de HA CL apresenta características de HAp carbonatada, indicados pela presença da fase predominante de hidroxiapatita carbonatada, vista na Tabela 7, nos difratogramas de raios X, espectros de infravermelho e nos termogramas.

A maior área superficial específica do pó da HA CL acarreta na maior perda de massa indicada no termograma. Enquanto a HA perde 1,0% a HA CL perde 9,0%. Estes dados favorecem a sua biodegradação em meio fisiológico. Estudos futuros sobre cinética de degradação e condições de degradação se fazem necessários para este material.

6.2 Obtenção e caracterização das matrizes

As matrizes de HAp foram obtidas após a realização dos processos de prensagem e sinterização dos pós de HA e HA₂Cl. A

Figura 25 mostra as matrizes obtidas. As matrizes verdes de HAp apresentaram bom acabamento externo (inspeção visual), ou seja, sem trincas ou quebras de bordas e com boa resistência mecânica à manipulação.



Figura 25 – Matrizes de HAp

Com auxílio do método de determinação de densidade geométrica (DG), foi possível determinar o valor médio da densidade geométrica dos corpos cerâmicos. O valor médio calculado para os corpos cerâmicos verdes foi de $1,43 \pm 0,01 \text{ g/cm}^3$ (nível de confiança = 95 %) e para os corpos cerâmicos sinterizados o valor médio medidos pelo método penetração e imersão (PI) foi de $1,42 \pm 0,03 \text{ g/cm}^3$ (nível de confiança = 95 %), demonstrando a baixa densificação dos corpos cerâmicos após o processo de sinterização. A densificação após a sinterização foi de 0,7 %. O processo de sinterização foi seguido de uma perda de massa média de 9,4 % para o pó de HA₂Cl, e 3,5 % HA. A baixa densificação das matrizes é atribuída a perda de massa no processo de sinterização dos corpos cerâmicos. As matrizes

apresentaram uma perda de massa durante o processo de sinterização, no cálculo da densidade geométrica vou visto e comprovado pelas curvas de TG-DTA apresentada na Figura 24.

Os resultados do processo de sinterização dos corpos cerâmicos de HAp demonstram que as matrizes geradas passam por uma baixa densificação, mas apresentam uma resistência mecânica regular. O cálculo da densificação linear foi empregada na investigação do estágio de sinterização dos corpos, sendo aplicado em duas dimensões da matriz, na altura e no diâmetro. A densificação linear média das pastilhas foi de $2,9 \pm 0,1$ % (nível de confiança = 95 %) na altura e $2,7 \pm 0,04$ % (nível de confiança = 95 %) no diâmetro. Com estes valores de densificação linear o material está no primeiro estágio da sinterização, onde a aproximação das partículas é pouco acentuada, mas um decréscimo da superfície se procede acentuadamente. O primeiro estágio da sinterização é caracterizado por uma densificação linear de 3-5% na altura ou no diâmetro.

Os métodos de penetração e imersão (PI) em xilol e densidade geométrica foram empregados para determinação da densidade, porosidade aberta e total dos corpos cerâmicos sinterizados.

O cálculo da porosidade total (porosidade aberta + fechada) foi feito pelo método da penetração/imersão em xilol, onde os pós apresentaram valores semelhantes e uma alta porosidade, da ordem de 55% da porosidade teórica das HAp. Com o auxílio do método PI podemos calcular a porcentagem de porosidade aberta das matrizes. O valor encontrado foi de aproximadamente 54% de porosidade aberta.

Com os dados obtidos no método PI em xilol podemos determinar o volume dos poros, bem como o volume das matrizes. Esta avaliação contribui para a determinação do carregamento das matrizes com uma solução de NaI, onde o foco é quantidade de iodo impregnada que vai estar relacionada a atividade da fonte.

Esta quantificação se faz importante em virtude do isótopo do iodo-131, que é utilizado para a irradiação dos tumores.

O volume médio das matrizes foi de $0,1065 \pm 0,0028$ cm³ (nível de confiança = 95 %) cm³ por matriz.

As micrografias referentes aos corpos cerâmicos de HA e HA-CL estão apresentadas nas Figura 26, Figura 27, Figura 28 e Figura 29. As micrografias foram realizados no topo das matrizes, bem como na fratura transversal e estão com aumento de 10.000 e 20.000 vezes. A fase mais escura representa a hidroxiapatita e a clara são pequenos grãos de HAp aderidos por atração física na superfície da matriz. As morfologias de ambas os matrizes são similares,

mesmo variando o pó precursor (MILEV, 2003). Nos corpos cerâmicos ocorre a formação de aglomerados com diferentes tamanhos, com contorno de grãos bem definidos, com predominância dos grãos de maiores dimensões (SILVA, 1998). As matrizes dos pós da HACL apresentaram aglomerados de grãos de maiores tamanhos devido à granulometria do pó ser mais fina do que o pó de HA, conforme os dados apresentados na Tabela 8. O pó da HACL apresenta valores maiores de área superficial específica.

De acordo com as densidades apresentadas, foi evidenciada a alta porosidade distribuída no espaço, com poros quase uniformes (MURUGAM & RAMAKRISHNA, 2004) e interconectados (FABBRI et al, 1995), variando seu tamanho entre meso e macroporos, podendo conduzir fluidos nos seus vazios (LANDI et al, 2003).

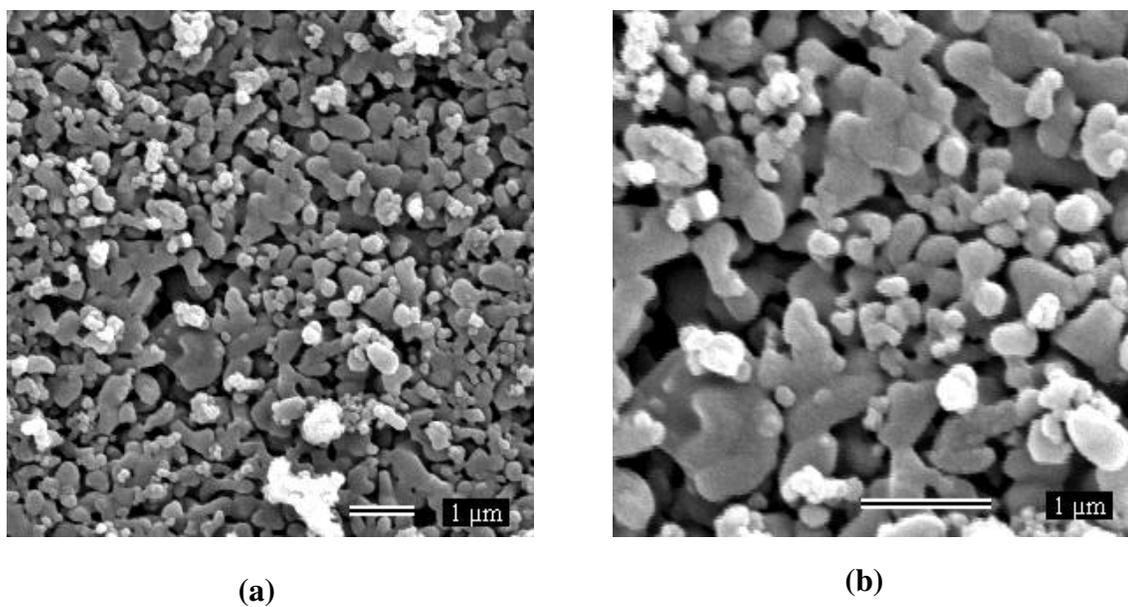


Figura 26 – Micrografias eletrônica de varredura das matrizes sinterizadas de HA tiradas do topo: (a) aumento de 10.000 vezes e (b) 20.000 vezes.

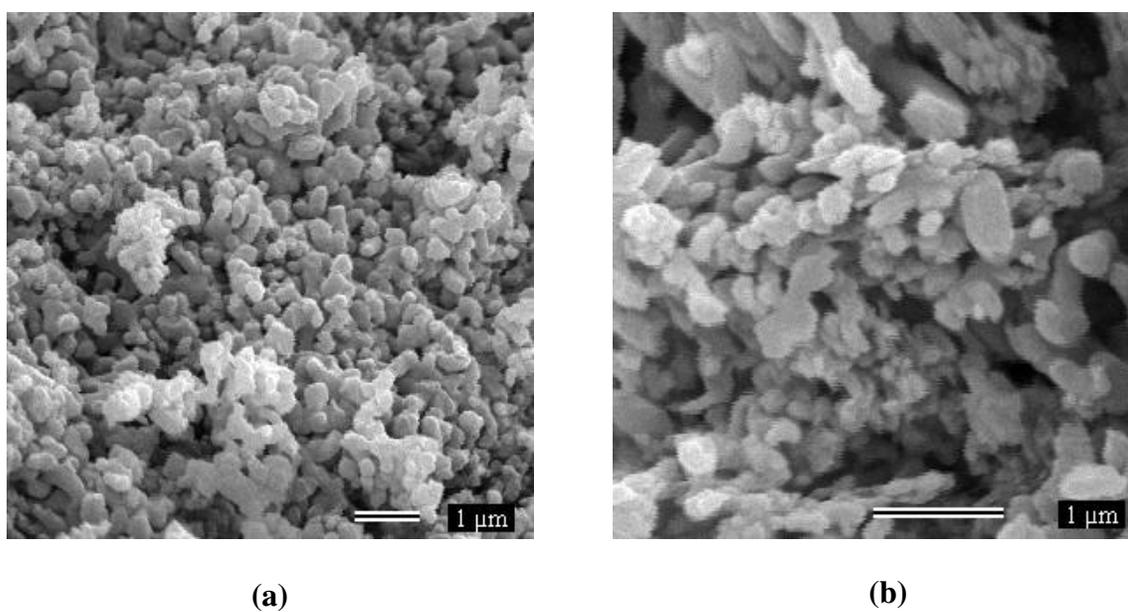


Figura 27 - Micrografias eletrônica de varredura das matrizes sinterizadas de HA tiradas da fratura transversal: (a) aumento de 10.000 vezes e (b) 20.000 vezes.

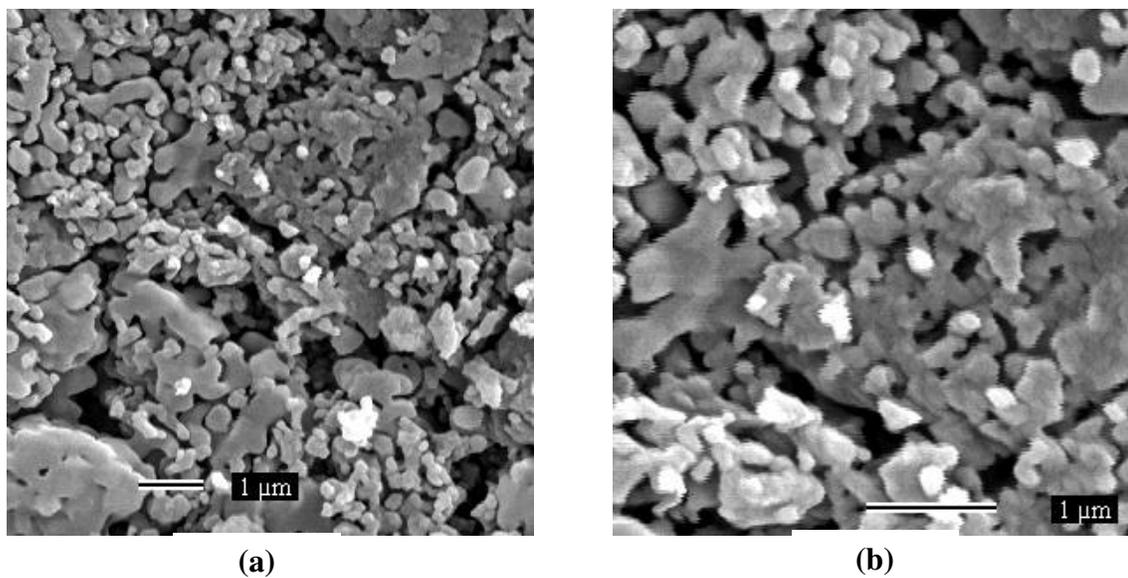


Figura 28 – Micrografias eletrônica de varredura das matrizes sinterizadas de HACL tiradas do topo: (a) aumento de 10.000 vezes e (b) 20.000 vezes.

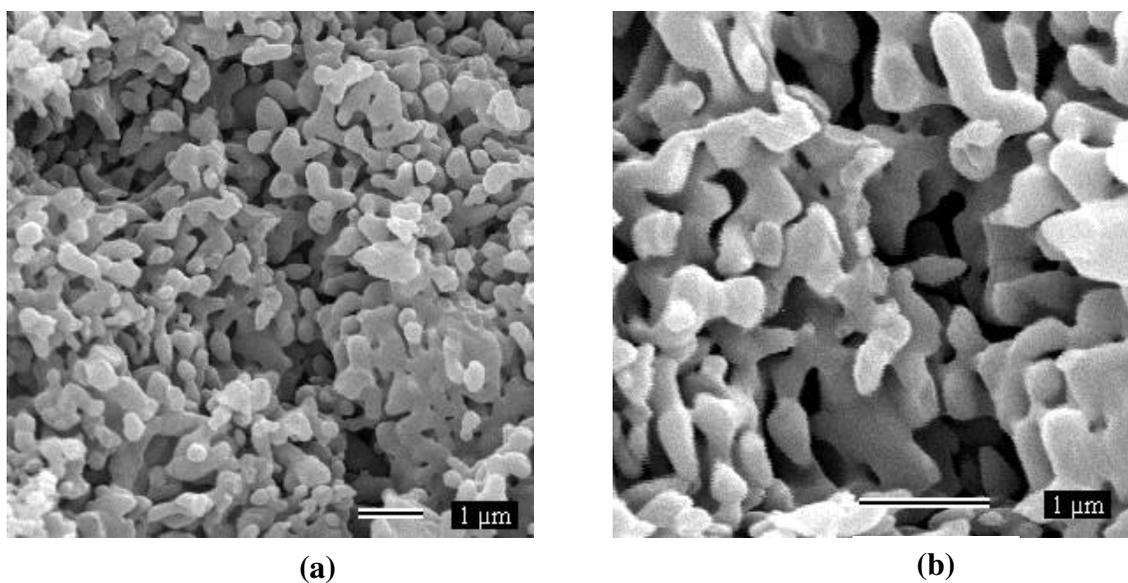


Figura 29 – Micrografias eletrônica de varredura das matrizes sinterizadas de HACL tiradas da fratura transversal: (a) aumento de 10.000 vezes e (b) 20.000 vezes.

6.3 Obtenção e caracterização das matrizes impregnadas

A massa média da solução de NaI impregnada foi de $0,1009 \pm 0,0048$ g (nível de confiança = 95 %) por matriz. Com a densidade média da solução de NaI ($1,085 \pm 0,038$ g/cm³ (nível de confiança = 95 %)) utilizada para impregnação, podemos medir o volume de solução impregnada nas matrizes. O volume médio de solução contido dentro da matriz é de $0,09410 \pm 0,00716$ cm³ (nível de confiança = 95 %).

Utilizando os dados obtidos da determinação do volume médio da matriz, que é de $0,1065 \pm 0,0028$ cm³ (nível de confiança = 95 %), pôde – se comparar o volume de poros abertos total e o volume ocupado por solução de NaI, que é de 87,6% do volume total. O valor do volume ocupado é uma média de várias matrizes, pois no grupo de amostra este valor variou entre 69 e 99%, devido à variação da concentração da solução de carregamento no processo de impregnação. Com o aumento da concentração da solução é notado um aumento na quantidade de iodo disperso na matriz de hidroxiapatita.

O objetivo é dosar apenas o iodo, com auxílio da análise por ativação neutrônica foi determinado o teor do iodo nas matrizes e apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 – Dados da quantificação de iodo

Amostra	Concentração Da solução (molar)	Massa da amostra (g)	Teor de I (%)	Massa de I medida (g)	Massa de I esperada (g)	Teor de I (%)
HA	1,0	0,3450	$3,5 \pm 0,4$	0,0128	0,0131	99,1
HA	0,5	0,3748	$2,1 \pm 0,2$	0,00788	0,00819	69,1
HACL	1,0	0,3756	$3,4 \pm 0,3$	0,0125	0,0128	98,9
HACL	0,5	0,3799	$2,1 \pm 0,2$	0,00790	0,00798	72,4

Comparando as massas de iodo medida e esperada mostradas na Tabela 9, nota-se que o teor de iodo na matriz aumenta para as soluções mais concentradas.

Durante a realização do trabalho foi utilizado o iodo não radioativo. Espera-se que o iodo – 131 (radioativo) tenha o mesmo comportamento na impregnação. Por isso foram reproduzidos os mesmos parâmetros de pH e de temperatura que o fabricante usa para gerar a solução de iodeto de sódio radioativo.

A obtenção deste rádiofarmaco no mercado não é difícil. Os fabricantes colocam à disposição dos usuários uma variedade de produtos com diferentes parâmetros. Na busca de fornecedores de iodo, foram encontradas alternativas para compra tanto no exterior (AMERICAM BIOSCIENCES LIMITED, 2002), como no Brasil (INSTITUTO DE PESQUISA ENERGÉTICAS E NUCLEARES).

Tabela 10 – Radiofármacos e descrições

Produto	Código Fornecedor	Atividade (mCi/mL)	Forma	pH
Iodo – 125 ¹	IMS30	100	Solução	7-11
Iodo – 125 ¹	IMS300	350-600	Solução	7-11
Iodo – 131 ¹	IBS3	200	Solução	7-11
Iodo – 131 ¹	IBS30	40-200	Solução	7-11
Iodo – 131 ²	IPEN	1-200	Solução	12

¹ Amersham Biosciences Limited

² IPEN

A Tabela 10 mostra alguns parâmetros importantes de alguns radiofármacos encontrados no mercado. O fator mais importante é a atividade da solução, por ter relação direta com a dose requerida. Esta variedade de atividades é de grande importância uma vez que está relacionada à quantidade de solução que pode ser incorporada na matriz.

Utilizando o volume impregnado em cada matriz podemos estimar a atividade de cada fonte quando o processo for realizado com soluções radioativas (vide Tabela 11)

Tabela 11 – Atividades estimadas para fontes de braquiterapia

Produto	Amostra	Massa da amostra (g)	Atividade da solução (mCi/mL)	Atividade total da fonte (Mci)	Atividade/Massa (mCi/g)
¹²⁵ I – IMS30	HA 0,5	0,3861	100	10,0400	26,0036
	HA 1.0	0,3748		9,0690	24,1969
	HACL 0,5	0,3799		9,4240	24,8065
	HACL1,0	0,3756		9,0150	24,0016
¹²⁵ I – IMS300	HA 0,5	0,3861	600	60,2400	156,0218
	HA 1.0	0,3748		54,4140	145,1814
	HACL 0,5	0,3799		56,5440	148,8392
	HACL1,0	0,3756		54,0900	144,0096
¹³¹ I – IBMS3	HA 0,5	0,3861	200	20,0800	52,0073
	HA 1.0	0,3748		18,1380	48,3938
	HACL 0,5	0,3799		18,8480	49,6131
	HACL1,0	0,3756		18,0300	48,0032
¹³¹ I – IBS30	HA 0,5	0,3861	40	4,0160	10,4015
	HA 1.0	0,3748		3,6276	9,6788
	HACL 0,5	0,3799		3,7696	9,9226
	HACL1,0	0,3756		3,6060	9,6006
¹³¹ I – IPEN	HA 0,5	0,3861	200	20,0800	52,0073
	HA 1.0	0,3748		18,1380	48,3938
	HACL 0,5	0,3799		18,8480	49,6131
	HACL1,0	0,3756		18,0300	48,0032

De acordo com a Tabela 11, podemos ter fontes de braquiterapia dentro de largo espectro de atividades. Desta forma, as matrizes de HAp oferecem uma flexibilidade muito importante, que pode ser ajustada para uma atividade específica conforme o procedimento desejado.

Para fins de comparação, podemos utilizar soluções de iodo-125 com atividades mais alta, conforme Tabela 11. As matrizes cerâmicas impregnadas com estas soluções podem atingir até 60 mCi. As fontes comerciais de iodo-125 apresentam atividades da ordem de 40 mCi (NATH et al, 1995).

Outros radionuclídeos podem ser testados, principalmente aqueles com atividades diferentes do iodo e com meia vida próxima a do iodo, como é o caso do paládio - 103, que é utilizado para braquiterapia HDR (de alta taxa de dose) em implantes intersticiais (NATH et al, 1995).

7 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Tanto o pó sintetizado quanto o pó comercial investigados apresentaram características de hidroxiapatita bioabsorvível, com boa prensabilidade sem necessidade do uso de aglomerante. O pó comercial demonstrou ser uma opção interessante para aplicação proposta tendo-se em vista a redução das etapas pertinentes ao processo de síntese.

As matrizes sinterizadas apresentaram densidade de 45% da densidade teórica, com uma porosidade aberta da ordem de 54%. Os poros se apresentam com aspecto uniforme e interconectados.

A partir de uma solução aquosa de iodeto de sódio foi possível incorporar iodo na porosidade aberta através de um processo de impregnação, possibilitando a obtenção de matrizes com diferentes quantidades de iodo incorporado, e desta forma tornará viável a construção de fontes para braquiterapia com diferentes atividades.

- Perspectivas e sugestões

A partir dos resultados obtidos até agora, as matrizes estudadas revelaram-se promissoras para a aplicação em braquiterapia. No entanto, faz-se necessário dar continuidade a esse trabalho inicial, tentando gerar um produto tecnológico que possa ser colocado no mercado.

A redução das dimensões da matriz gerada para a escala das fontes comerciais deverá ser realizada, e os teste de impregnação e quantificação do iodo deverão ser repetidos.

A biodegradação da matrizes deve ser investigada, para controlar o processo de liberação de energia e absorção da matriz pelo corpo humano. Estudos mostram que a hidroxiapatita estequiométrica é reabsorvida pelo corpo em um período de quatro a cinco anos. Como as matrizes de hidroxiapatita estudadas tem uma razão molar diferente de 1,67, caracterizando uma hidroxiapatita (não-estequiométrica), o estudo da cinética de decomposição em função do pH do meio, temperatura, fragmentação física e outros devem ser avaliados.

O estudo cinético vai atribuir confiança para braquiterapia bioabsorvível. O material somente poderá ser degradado totalmente após dez meias vidas do decaimento radioativo do radionuclídeo. Após este tempo, a atividade tende a zero não apresentado problemas de lixiviação de material radioativo para outras partes do corpo (por exemplo, influência do iodo com a glândula tireóide).

Após avaliação da taxa de lixiviação deverá ser proposto um processo de selagem que deve obedecer os princípios de bioabsorção.

Outro aspecto interessante é a investigação do uso de outros radionuclídeos com energias e meias vidas diferentes do iodo com aplicação em braquiterapia.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AMERSHAM BIOSCIENCES LIMITED, **Biodirectory 2002**. 2002, p. 130, 138, 149.

B. V. OPTISCHE INDUSTRIE 'DE OUDE DELFT'. Edgar Löffler. **Radioactive Source**. WO 97/25102, 17 July 1997.

BARRALET, J.E. et al. Cements from nanocrystalline hydroxyapatite, **J Mater Eci Mater Med**, v.15, p. 407-411, 2004.

BHADANG, K.A. & GROSS, K. A. Influence of fluorapatite on the properties of thermally sprayed hydroxyapatite coatings, **Biomaterials**, v. 25, p. 4935-4945, 2004.

BLOM, E.J. et al. Transformation growth factor-beta 1 incorporation in an alpha-tricalcium phosphate/dicalcium phosphate dihydrate/tetracalcium phosphate monoxide cement: release characteristics and physicochemical properties, **Biomaterials**, v.23, p. 1261-1268, 2002.

BOARD OF REGENTS, The University of Texas System, Agrawal, C. Mauli; Schenck, Robert C. **Porous prosthesis with biodegradable material impregnated intestinal spaces**. US PI 772276, 2 Mar. 1999.

BOUZA, A. A. **Revisión de los aspectos físicos de la braquiterapia estereotáxica**. Diadema: Micromar publish, 1994. Disponível em <http://www.micromar.com/publish/brachy.htm>. Acessado em: 29 abr. 1999.

CALCINA, C.S.G. et al. ANÁLISE DE PROTOCOLOS DE BRAQUITERAPIA, POR ALTA TAXA DE DOSE, DO CONTROLE DE QUALIDADE DE ALGUNS SERVIÇOS LOCAIS, BASEADOS NO TG40, TG56 E ARCAL XXX*, **Radiol Bras**, v. 34(4), p. 225-232, 2001.

CARD, R. J. & O'TOOLE, M.P. Solid ceramic fibers via impregnation of activated carbon fibers. **J. Am. Ceram. Soc.**, v.73(3), p.665-668, 1990.

CELOTTI, M. F. G. C. & RAVAGLIOLI, A. Hydroxyapatite-based porous aggregates: physico-chemical nature, structure, texture and architecture. **Biomaterials**, v.16 No.3, p.225-228, 1995.

CHAO, J. H. et al. Evaluation of minimum detectable amounts of iodine in biological samples by neutron activation analysis. **Jornal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v.254 No.3, p.577-581, 2002.

CHEN, T.M. et al. Reconstruction of post-traumatic frontal-bone depression using hydroxyapatite cement, **Ann Plas Surg**, v.52, p. 303-308, 2004.

COURSEY, B. M.; et al. National radioactivity standards for β -emitting radionuclides used em intravascular brachytherapy. **Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys.**, v. 41 No.1, p.207-216, 1998.

COUTINHO, F. M. B., et al. Principais métodos de caracterização da porosidade de resinas à base de divinilbenzeno. **Química Nova**, v.24 No.6, p.808-818, 2001.

DALE, R.G. & JONES, B. The clinical radiobiology of brachytherapy, **The British Journal of Radiology**, v. 71, p. 465-486, 1998.

DYNATECH CORPORATION, Wise Donald L. Sustained release of pharmaceuticals from polyester matrices. 487886, 31 aug 1976.

FABBRI, M. et al. Hydroxyapatite-based porous aggregates: physico-chemical nature, structure, texture and architecture, **Biomaterials**, v.16, p. 225-228, 1995.

FAGHIHIAN, H., et al. Adsorption of radioactive iodine by natural zeolites. **Jornal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v.254 No.3, p.545-550, 2002.

FERREIRA, R.A.N. **MODELO PARA O COMPORTAMENTO DE MICROESFERAS COMBUSTÍVEIS DE TÓRIO E URÂNIO NA PELETIZAÇÃO**, 2000, p. 165 Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

FOCAL, INC. Richard D. Leavitt; Luis Avila. **POLYMERIC DELIVERY OF RADIONUCLIDES AND RADIOPHARMACEUTICALS**. WO 97/33628, 18 sept. 1997.

GOMIDE, V.S. **CARACTERIZAÇÃO MECÂNICA DE COMPOSITOS HIDROXIAPATITA-ZIRCÔNIA, HIDROXIAPATITA-ALUMINA E HIDROXIAPATITA-TITÂNIA PARA FINS BIOMÉDICOS**, 2005, p. 165 Tese (Mestrado em Engenharia Mecânica) Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

HAN, J. et al. Use of Tris(2-carboxyethyl)phosphine for quantitation of iodine and iodate. **Analytical Biochemistry**, v.242, p.150-152, 1996.

HIRAI, T. et al. The Preparation of Spherical Calcium Phosphate Fine Particles Using an Emulsion Liquid Membrane System, **Langmuir**, v.16, p.955-960, 2000.

HSU, C. A study on thermal behavior of uncalcined $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and CaCO_3 mixtures. **Thermochimica Acta**, v.392-393, p.157-161, 2002.

IBT TECHNOLOGY PARTNERS. Roy Coniglione. **HOLLOW-TUBE BRACHYTHERAPY DEVICE**. WO 97/19724, 5 jun. 1997.

IBT TECHNOLOGY PARTNERS. Roy Coniglione; Jonh L. Russel Jr. **Radioisotope dispersed in a matrix brachytherapy**. WO 97/19706, 5 jun. 1997.

INSTITUTO DE PESQUISA ENERGETICAS E NUCLEARES, PRODUTOS E SERVIÇOS COMERCIALIZADOS PELO IPEN, São Paulo. Disponível em: <
http://www.ipen.br/ipen_p/atendimento/ipen_catalogo_produtos_servicos.pdf>.

Acessado em: 09 mar. 2005.

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Practical Aspects of Operating a Neutron Activation Analysis Laboratory**. Vienna: IAEA, 1990 .p195. (TECDOC564).

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Use of Research Reactors for Neutron Activation Analysis**. Vienna: IAEA, 1990 .p97. (TECDOC1215).

ICRU - INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. **Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation**. Bethesda: ICRU, 1998. p13. (ICRU Report, 60)

ITOKAZU, M. et al. Synthesis of antibiotic-loaded interporous hydroxyapatite blocks by vacuum method and in vitro drug release testing, **Biomaterials**, v. 19, p. 817-819, 1998.

IVANOVA, T.I. et al. Crystal Structure of Calcium-Deficient Carbonated Hydroxyapatite. Thermal Decomposition, **Journal of Solid State Chemistry**, v.160, p.340-349, 2001.

KAWACHI, E.Y. et al. Biocêramicos: Tendências e Perspectivas de uma Área Interdisciplinar. **Química Nova**, v.23(4), p. 518-522, 2000.

KELLER, C. **Radioquímica**. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, p.354, 1981.

KINNARI, A.B. & GROSS, K.A. Influence of fluorapatite on the properties of thermally sprayed hydroxyapatite coatings, **Biomaterials**, v. 25, p. 4935-4945, 2004.

KING, C.R. LDR vs. HDR brachytherapy for localized prostate cancer: the view from radiobiological models, **Brachytherapy**, v. 1, p. 219-226, 2002.

KOHN, M. J, et al. REVIEWS in MINERALOGY & GEOCHEMISTRY - PHOSPHATES – GEOCHEMICAL, GEOBIOLOGICAL, AND MATERIALS IMPORTANTES, **Society of America Mineralogical**, v.48, cap.1,11,17, 2002.

KOPECEK, Jindrich. Smart and genetically engineered biomaterials and drug delivery systems. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.20, p.1-16, 2003.

KUNDU, B. et al. Fabrication and characterization of porous hydroxyapatite ocular implant followed by a *in vivo* study in dogs, **Bull. Mater. Sci.**, v. 27, No 2, p. 133-140, 2004.

LACERDA, K.A. et al. Síntese e caracterização estrutural de um biocerâmico a base de hidroxiapatita. In: 48º Congresso Brasileiro de Cerâmica, 2004, Curitiba. Anais. Tecar Editora Ltda, 2004. 1 CD-ROM.

LANDI, A. et al. Carbonated hydroxyapatite as bone substitute. **Journal of the European Ceramic Society**, v.23, p.2931-2937, 2003.

LANGLEY, S.E.M. & LAING, R.W. Iodine seed prostate brachytherapy: an alternative first-line choice for early prostate cancer, **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, v. 7, p. 201-207, 2004.

LEGEROS, R.Z. Biodegradation and bioresorption of calcium phosphates ceramics (Review), **Clin Mat**, v.14, p. 65-88, 1993.

LEITE, D.C. et al. ANÁLISE DE COMPORTAMENTO TÉRMICO DE GÉIS DE SILICA E DE ALUMINA ATRAVÉS DE TGA E DTA, **Cerâmica**, v.42 (275), p. 103-106, 1996.

MENEZES, M. A. B. C. **AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO E CONTAMINAÇÃO POR METAIS EM GALVANOPLASTIAS UTILIZANDO FILTROS DE AR E**

BIOMONITORES, 2002, 263 p. Tese (Doutorado em ciências química) - Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

MIGUEL, R. A. **Otimização da Técnica de Análise Por Ativação Neutrônica Instrumental e Adequação do Software “k₀Labsue” Método Paramétrico k₀**, 2003, p. 64, Dissertação (Mestrado Ciências e Técnicas Nucleares) – Departamento de Engenharia Nuclear, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

MILEV, A. et al. Morphological stability of hydroxyapatite precursor. **Materials Letter**, v.57, p.1960-1965, 2003.

MONTEMAGGI, P. & GUERRIERI, P. Brachytherapy in the elderly, **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 37, p. 159-167, 2001.

MURUGAM, R. & RAMAKRISHNA, S. Bioresorbable composite bone paste using polysaccharide based nano hydroxyapatite, **Biomaterials**, v. 25, p. 3829-3835, 2004.

NARASARAJU, T. S. B. & PHEBE, D. E. Review: Some physico-chemical aspects of hydroxylapatite. **Jornal of Materials Science**, v.31, p. 1-21, 1996.

NATH, R. & YUE, N. Dosimetric characterization of an encapsulated interstitial brachytherapy source ¹²⁵I on a tungsten substrate, **Brachytherapy**, v. 1, p. 102-109, 2002.

NATH, R. et al. Code of practice for brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 56. **Med Phys**, v.24(10), p. 1567-1598, 1997.

NATH, R. et al. Dosimetry of interstitial brachytherapy source: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 43. **Med Phys**, v.22(2), p. 209-234, 1995.

NATH, R. et al. High dose-rate brachytherapy treatment delivery: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 59. **Med Phys**, v.25(4), p. 375-403, 1998.

NICKERS, P. et al. Modern Brachytherapy: Current State and Future Prospects, **European Journal of Cancer**, v. 33, No 11, p. 1747-1751, 1997.

OLIVEIRA JUNIOR, O.P. & SARKIS, J. E. S.. Determination of impurities in uranium oxide inductively coupled plasma mass spectrometry (ICPMS) by the matrix matching method. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v.254 No.3, p.519-526, 2002.

OONISHI, H. & OOMAMIUDA, K. Degradation/resorption in bioactive ceramics in orthopaedics. in: J Black, G Hastings (eds.), **Handbook of Biomaterials Properties**. London: Chapman & Hall, 1998, p. 406-419.

PETERS, F. et al. The structure of bone studied with synchrotron X-ray diffraction. X-ray absorption spectroscopy and thermal analysis, **Thermochimica Acta**, v.361, p.131-138, 2000.

RATNER, B. D. & BRYANT, S. BIOMATERIALS: Where We Have Been and Where We Are Going, **Reviews in Advance**, v. 6, p.06.1-06.35, 2004.

RATNER, B. D. et al. **BIOMATERIALS SCIENCE: An Introduction to Materials in Medicine**, 484 p. San Diego, 1996.

ROSA, A.L. et al. Efeito das condições de preparação e sinterização sobre a porosidade das hidroxiapatita, **Pesquisa Odontológica Brasileira**, v. 14, No 3, p. 273-277, 2000.

SABATÈ, M. Estado actual de la braquiterapia intracoronaria, **Rev Esp Cardiol**, v. 54, p. 1197-1209, 2001.

SANTOS, A. M. M. & VASCONCELOS, W. L.. Properties of porous silica glasses prepared via sol-gel process. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v.273, p.145-149, 2000.

SILVA, V.V. et al. Microstructural and mechanical study of zirconia-hydroxyapatite (ZH) composite ceramic for biomedical applications, **Composites Science and Technology**, v.61, p.301-310, 2001.

SILVA, V.V. et al. Evaluation of Stoichiometry of Hydroxyapatite Powders Prepared by Coprecipitation Method, **Key Engineering Materials**, v.189-191, p.79-84, 2001.

SILVA, V.V. & FERNANDES, R.Z.D. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE PÓS E CERÂMICOS DE HIDROXIAPATITA (HA), **Cerâmica**, v.42 (276), p.431-434, 1996.

SILVA, V.V. & LAMEIRAS, F.L. Synthesis and characterization of composite powders of partially stabilized zirconia and hydroxyapatite. **Materials Characterization**, v.45, p.51-59, 2000.

SILVA, V.V. **Síntese e Caracterização de Compósitos de Zircônia-Hidroxiapatita**. 1998. 190 p. Tese (Doutorado em Ciências em Química) – Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal de Minas, Belo Horizonte.

SILVAKUMAR, M. et al. Development of hydroxyapatite derived from Indian coral, **Biomaterials**, v. 17, p.1709-1714, 1996.

SKOOG, D. A. et al. **Princípios de análise instrumental**. Tradução Ignez Caranelli; et al. 5.ed. Porto Alegre: p. 714-729, 2002.

SUH, H. Recent Advances in Biomaterials, **Yonsei Medical Journal**, v. 39, No 2, p. 87-96, 1998.

TAMPIERI, G. et al. Porosity-graded hydroxyapatite ceramics to replace natural bone, **Biomaterials**, v. 22, p. 1365-1370, 2001.

TURNER-WALKER, G. et al. Sub-micron Spongiform Porosity is the Major Ultra-structural Alteration Occuring in Archaeological Bone, **International Journal of Osteoarchaeology**, v. 12, p. 407-414, 2002.

VAZ, S. M. **Análise de extrato de plantas medicinais pelo método de ativação com nêutrons**. 1995, 150 p. Dissertação (Mestrado em ciências na área de tecnologia nuclear) – Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares, São Paulo.

GLOSSÁRIO

Bioativos – induz uma atividade biológica específica a partir de uma ligação implante – tecido. Ex.: hidroxiapatita

Biocerâmicas - materiais cerâmicos que apresenta biocompatibilidade, e composição que acelerem a proliferação de ossos (osteocondutores).

Biocompatibilidade – habilidade de um material ter um desempenho biológico satisfatório quando em contato com o meio biológico, em uma dada aplicação. Capacidade ou habilidade de um material hospedeiro (implante) apresentar uma resposta adequada em uma situação (aplicação) específica.

Biodegradação/Bioabsorção – o material é absorvido (incorporado) pelo tecido adjacente. Implante é substituído pelo novo tecido formado. Ex.: fosfato de cálcio solúveis (TCP e TTCP) e apatitas carbonatadas.

Bioinerte – formação de uma cápsula de tecido fibroso de espessura variável ao redor do implante. Ex.: zircônia, alumina, titânio.

Biomaterial - material, natural ou sintético, biologicamente inerte ou compatível, implantado ou incorporado a um sistema vivo de modo contínuo ou intermitente. Material utilizado em um dispositivo médico com o objetivo de interagir com sistemas biológicos. Ex.: sementes de biopolímeros ou biocerâmico acoplados na forma de agulhas radioativas para tratamento de tumores por braquiterapia ou liberação controlada de drogas.

Biotolerante – não ocorre qualquer tipo de ligação entre o implante e o tecido. Ex.: polímeros e metais.

Calcinação – uma reação a alta temperatura em que o material sólido se dissocia para formar um gás e um outro sólido. É uma das etapas no processo de produção do cimento.

Cataratas – opacidade do cristalino diminuindo a visão. Opacidade do cristalino que impede a chegada dos raios luminosos à retina.

Cirurgia estereotáxica - é um procedimento eficaz para atingir, precisamente, áreas individualizadas do encéfalo com menor lesão possível de estruturas adjacentes. Esta manobra possibilita a introdução de uma cânula-guia para que posteriormente, durante os testes, ocorra a aplicação rápida de microquantidade de drogas diretamente na estrutura desejada e analisar os efeitos de suas propriedades na manifestação do comportamento animal.

Colágeno – é a classe mais abundante de proteínas do organismo humano e representa mais de 30% de sua proteína total. No corpo humano o colágeno está presente em várias funções, como, por exemplo, unindo e fortalecendo os tecidos.

Endométrio – é o tecido que recobre a cavidade do útero. Mucosa uterina.

Hemodialise - é um procedimento que filtra o sangue, retirando do sangue substâncias que quando em excesso trazem prejuízos ao corpo, como a uréia, potássio, sódio e água.

Próstata – órgão glandular masculino que existe na junção da bexiga e da uretra, e cujos canais lançam uma secreção (líquido prostático) que facilita o movimento dos espermatozóides.

Radioatividade - propriedade que corresponde à desintegração espontânea efectuada por átomos de certos elementos instáveis que se transformam em átomos de outro elemento, acompanhada de emissão de radiação.

Sinterização – coalescência de partículas de um agregado pulverizado por difusão, que é realizado por cozimento a uma temperatura elevada.

Teleterapia - Incide-se radiação ionizante à distância sobre o paciente através de uma fonte externa a ele. Um inconveniente, é que a radiação danifica tecidos saudáveis.

Vitrocerâmica - matrizes vítrea contendo uma fina dispersão de cristais. Consistem de um grande número de micro cristais (menores que um micrômetro) correspondendo a fração volumétrica da ordem de 0,95 e com uma fase vítrea residual que toma a estrutura livre de poros. São materiais com matrizes vítreas (matrizes com algum grau de cristalinidade ao longo da rede cristalina) que apresenta fazes cerâmicas (material com arranjo cristalino definido) dispersas.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)