

**Taynã Araújo Naves**

***Introdução de estrôncio e zinco na estrutura de hidroxapatita para obtenção de cerâmicas de aplicações ortopédicas.***

Campo Grande – MS

2010

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

**Taynã Araújo Naves**

***Introdução de estrôncio e zinco na estrutura de hidroxiapatita para obtenção de cerâmicas de aplicações ortopédicas.***

Dissertação apresentada à Coordenação do Mestrado em Física Aplicada da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para a obtenção do título de Mestre em Física

Orientador:

Prof. Dr. Petr Melnikov

MESTRADO EM FÍSICA APLICADA  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

Campo Grande – MS

2010

*À minha noiva — doce e bela — que tem me  
dado apoio nos momentos mais difíceis;  
e amando, ensinou-me o significado  
da esperança*

# *Agradecimentos*

Dedico meus sinceros agradecimentos:

- à Deus, pela grandiosidade do milagre da vida;
- aos meus pais, cuja educação fez de mim homem feito;
- ao Professor Doutor Petr Melnikov, pela orientação, incentivo e aconselhamento, por sua constante atenção e dedicação e também pelas suas hilárias - e sarcásticas - histórias;
- ao Coordenador do curso de Mestrado, Professor Doutor João Vitor, pelo apoio sempre manifestado;
- ao técnico do Laboratório de Materiais, Evaldo Saraiva, pela ajuda em diversos momentos;
- ao Mestre Elias de Aguiar, secretário do Mestrado em Física, por sua sempre prestativa atenção;
- ao Laboratório de Cristalografia e Materiais da UFG, na pessoa do Professor Doutor Jesiel Carvalho, por oportunizar a realização das difratometrias de raios-X em um de seus equipamentos e pelo auxílio inquestionável em diversos momentos de dúvida;
- aos colegas, e agora Mestres, Renato Vitalino e Heberton Wender, pelo companheirismo e trocas de experiências;
- ao Mestre e colega André Rainho, sem o qual minhas batalhas laboratoriais teriam sido muito mais árduas e penosas;
- à Professora Doutora Aby Jaine, pelo auxílio no uso do espectrofotômetro de absorção;
- o médico doutor Augustim Malzac, pela consultoria concernente à correta utilização dos termos técnicos da área médica, bem como seus esclarecimentos a respeito da histo-fisiologia do tecido ósseo e da cirurgia de implantação de substitutos ósseos;
- aos colegas de iniciação científica, Rodrigo Shluchting e Diego Zanoni, pelo auxílio nas preparações das amostras;
- e a todos os colegas e professores do Mestrado em Física Aplicada da UFMS.

*“Eu poderia viver recluso numa casca de noz  
e me considerar rei do espaço infinito”  
William Shakespeare, “Hamlet”*

## *Resumo*

Uma das mais relevantes áreas de pesquisa, no campo das ciências dos materiais, é a utilização de cerâmicas biocompatíveis que, sendo porosas e, quando em contato com o osso humano, estimulam o crescimento do tecido ósseo. Os ortofosfatos de cálcio, particularmente a hidroxiapatita,  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ , e a whitlockita,  $\beta - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , são os candidatos mais promissores para potencial uso como implantes. Além disso, suas estruturas permitem a substituição do cálcio por íons metálicos, como o estrôncio e o zinco, a fim de ampliar o número de compostos bioativos para utilização na engenharia de tecidos. O presente trabalho é dedicado à introdução de estrôncio e zinco na matriz da hidroxiapatita, para a preparação de cerâmicas ortopédicas. Foi mostrado que o uso de um indicador permite controlar o pH em torno de 11 e, deste modo, obter amostras de hidroxiapatita com boa, mas não excessiva, cristalinidade. A técnica experimental proposta foi utilizada para preparar e caracterizar tanto hidroxiapatita substituída por estrôncio quanto soluções sólidas com valores intermediários da razão Ca/Sr em uma ampla gama de concentrações. A cristalinidade das amostras é mais pronunciada para as amostras ricas ou em cálcio ou em estrôncio. As composições intermediárias parecem ser desordenadas. A tentativa de introdução de zinco na estrutura da hidroxiapatita deu um resultado inesperado: a formação de whitlockita com a parte catiônica mista,  $\beta - \text{Ca}(\text{Zn})_3(\text{PO}_4)_2$ . Isto sugere que o “batch” destinado à obtenção da hidroxiapatita – e também da whitlockita – pode produzir fosfatos com um maior grau de condensação durante o tratamento térmico. Realmente, esta hipótese foi confirmada pela identificação de uma segunda fase cristalina, como o pirofosfato de zinco,  $\text{Zn}_2\text{P}_2\text{O}_7$ . Supõe-se que este mecanismo inclui também a formação de um composto mais condensado,  $\text{Zn}_5\text{P}_2\text{O}_{10}$ . Os resultados obtidos podem ser usados para desenhar composições com certas propriedades capazes de substituir temporariamente o osso natural. Os principais métodos utilizados foram os procedimentos sintéticos e análise de fases por difratometria de raios-X.

## *Abstract*

One of the most rewarding research areas of material science is the use of ceramics biocompatible with human bone that could be porous to provide tissue ingrowth. Calcium orthophosphates and, in particular, hydroxyapatite,  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ , and whitlockite,  $\beta - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , are the most promising candidates for potential use as implants. Moreover, their structure allows the substitution of metal ions, such as strontium and zinc, for calcium in order to enlarge the number of bioactive compounds for tissue engineering purposes. The present work is devoted to the introduction of strontium and zinc into hydroxyapatite matrix for the preparation of orthopedic ceramics. It was shown that the usage of an indicator permits to control pH around 11 and thus to obtain hydroxyapatite samples with good, but not excessive crystallinity. The experimental technique proposed was employed to prepare and characterize strontium-replaced hydroxyapatite and solid solutions with intermediate values of Ca/Sr ratio in a wide range of concentrations. The crystallinity is more pronounced for the samples rich either in calcium or in strontium. The intermediate compositions seem to be disordered. The tentative to introduce zinc into structure rendered no mixed hydroxyapatite, but gave an unexpected result, e. g. the formation of whitlockite with mixed cationic part,  $\beta - \text{Ca}(\text{Zn})_3(\text{PO}_4)_2$ . It was suggested that during thermal treatment the “batch” corresponding to hydroxyapatite – besides whitlockite – might produce phosphates with a higher degree of condensation. Actually, this hypothesis was confirmed by identifying a second crystalline phase as zinc pyrophosphate,  $\text{Zn}_2\text{P}_2\text{O}_7$ . It is supposed that this mechanism involved also the formation of a more condensed compound,  $\text{Zn}_5\text{P}_2\text{O}_{10}$ . The results obtained may be used to design compositions with desired properties capable of temporarily substitute for natural bone. The main methods used were synthetic procedures and X-ray phase analysis.



# *Sumário*

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	p. 12
<b>2</b>	<b>Revisão da Literatura</b>	p. 14
2.1	O tecido ósseo . . . . .	p. 14
2.2	Enxertos ósseos . . . . .	p. 16
2.3	Ortofosfatos de cálcio . . . . .	p. 20
2.3.1	Hidroxiapatita . . . . .	p. 23
2.3.2	Whitlockita . . . . .	p. 29
<b>3</b>	<b>Materiais e métodos</b>	p. 34
3.1	Reagentes . . . . .	p. 34
3.2	Métodos instrumentais . . . . .	p. 34
3.2.1	Difratometria de raios-X (DRX) . . . . .	p. 34
3.3	Metodologia experimental elaborada . . . . .	p. 35
3.3.1	Síntese . . . . .	p. 35
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	p. 52
4.0.2	Difratometria de raios-X . . . . .	p. 52
<b>5</b>	<b>Discussão</b>	p. 66
<b>6</b>	<b>Conclusões</b>	p. 71
	<b>Referências Bibliográficas</b>	p. 72

## *Lista de Figuras*

2.1	Estrutura de um osso longo. Fonte: [1] . . . . .	p. 15
2.2	(A) Corte histológico de osso esponjoso humano; (B) corte de policristais de HA. Fonte: [2] . . . . .	p. 24
2.3	Estrutura calculada da HA pura: (a)vista superior; (b) vista frontal. As setas coloridas em (b) indicam a posição fracionada ao longo da direção c do CA1 (em preto), Ca2, P, O1, O2 (em vermelho). Fonte: [3] . . . . .	p. 27
2.4	(a) Projeção da estrutura da whitlockita no plano (001); (b) e (c) composições das colunas A e B ao longo do eixo c. Fonte: [4] . . . . .	p. 31
4.1	Difratograma da amostra 1 . . . . .	p. 52
4.2	Sobreposição do difratograma da amostra 1 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-09-0432 . . . . .	p. 53
4.3	Difratograma da amostra 2 . . . . .	p. 53
4.4	Sobreposição do difratograma da amostra 2 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-09-0432 . . . . .	p. 53
4.5	Difratograma da amostra 3 . . . . .	p. 54
4.6	Sobreposição do difratograma da amostra 3 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-09-0432 . . . . .	p. 54
4.7	Difratograma da amostra 4 . . . . .	p. 55
4.8	Sobreposição do difratograma da amostra 4 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-01-1008 . . . . .	p. 55
4.9	Difratograma da amostra 5 . . . . .	p. 55
4.10	Sobreposição do difratograma da amostra 5 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-12-0361 . . . . .	p. 56
4.11	Difratograma da amostra 6 . . . . .	p. 56

4.12 Sobreposição do difratograma da amostra 6 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-34-0477 . . . . .	p. 57
4.13 Difratograma da amostra 7 . . . . .	p. 57
4.14 Sobreposição do difratograma da amostra 7 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-34-0481 . . . . .	p. 57
4.15 Difratograma da amostra 8 . . . . .	p. 58
4.16 Sobreposição do difratograma da amostra 8 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-34-0480 . . . . .	p. 58
4.17 Difratograma da amostra 9 . . . . .	p. 59
4.18 Sobreposição do difratograma da amostra 9 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-34-0483 . . . . .	p. 59
4.19 Difratograma da amostra 10 . . . . .	p. 60
4.20 Sobreposição do difratograma da amostra 10 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-76-0518 . . . . .	p. 60
4.21 Sobreposição do difratograma da amostra 10 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-08-0238 . . . . .	p. 60
4.22 Sobreposição do difratograma da amostra 10 com as fichas da base de dados ICDD-PDF2, file 000-76-0518 e 000-08-0238 . . . . .	p. 61
4.23 Difratograma da amostra 11 . . . . .	p. 61
4.24 Difratograma da amostra 12 . . . . .	p. 62
4.25 Sobreposição do difratograma da amostra 12 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-29-1390 . . . . .	p. 62
4.26 Difratograma da amostra 13 . . . . .	p. 63
4.27 Sobreposição do difratograma da amostra 13 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-70-1786 . . . . .	p. 63
4.28 Difratograma da amostra 14 . . . . .	p. 63
4.29 Sobreposição do difratograma da amostra 14 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-51-0424 . . . . .	p. 64
4.30 Difratograma da amostra 15 . . . . .	p. 64

4.31	Deslocamento horizontal e sobreposição do difratograma da amostra 15 com o difratograma da amostra 14 . . . . .	p. 65
5.1	Esquema estrutural inicial do $Zn_5P_2O_{10}$ . . . . .	p. 70
5.2	Apresentação 3-D após a minimização da energia potencial do $Zn_5P_2O_{10}$ . . .	p. 70

## *Lista de Tabelas*

2.1	Parâmetros de rede de algumas whitlockitas naturais . . . . .	p. 32
3.1	Relação dos reagentes utilizados . . . . .	p. 34
5.1	Características das sínteses realizadas e condições experimentais . . . . .	p. 67

# *1 Introdução*

Geralmente é necessário um enxerto ou um substituto ósseo ou um suplemento para ajudar a sanar uma deficiência óssea devido a traumas, tumores ou desenvolvimento anormal e, com isto, restaurar a função normal do tecido. O primeiro simpósio de biomateriais, realizado em 1969 na Universidade de Clemson, Carolina do Sul, Estados Unidos marca o ponto de partida para a necessária integração das disciplinas complementares de engenharia e medicina para o desenvolvimento de materiais bioativos. Conceitualmente um biomaterial é uma substância (que não seja uma droga ou medicamento) ou uma combinação de substâncias que possam ser utilizadas durante um determinado período de tempo como parte de um sistema (ou como o próprio sistema) que tem por objetivo tratar, aumentar ou substituir tecido, órgão ou função do organismo. Isto é, um material não-vivo usado como dispositivo médico para interagir com o sistema biológico [5].

As pesquisas para desenvolver um substituto ao osso humano, vêm da necessidade do uso de enxerto ósseo, para ajudar a promover a cicatrização das lesões esqueléticas, em tempo adequado [6]. A descoberta de crânios pré-históricos com trepanações nas quais foram utilizadas placas de ouro e prata indica que a substituição óssea por outros materiais remonta a tempos antigos [7].

Atualmente o melhor substituto ósseo para encher grandes defeitos ósseos que resultam de traumas, tumores ou malformações congênitas é o enxerto autógeno. No entanto, as suas desvantagens tais como a oferta limitada de osso autógeno e morbidade do sítio doador tem favorecido o uso de outros substitutos ósseos. Efetivamente, este enxerto é o que apresenta as melhores características de osteogênese, osteoindução e osteocondução [8]. É difícil concentrar estas três propriedades num material sintético. A utilização alternativa de aloenxertos apresenta sempre o risco potencial de transmissão de doenças infecciosas [9]. Além disso, nem sempre existe disponibilidade ou acessibilidade fácil para recorrer aos bancos de osso existentes, que se debatem habitualmente com problemas ao nível do insuficiente volume de colheitas

Substitutos ósseos podem ser definidos como todo o material de origem humana, animal,

vegetal ou sintético, destinado à implantação no homem com a perspectiva de uma reconstituição do capital ósseo, para o reforço de uma estrutura óssea ou para o preenchimento de uma perda de substância óssea de origem traumática ou ortopédica [10]. Substitutos ósseos usado clinicamente em ortopedia, periodontia, cirurgia oral e maxilo-facial, bem como em plástica, trauma e cirurgia reconstrutiva compreendem uma grande variedade de materiais e têm sido o foco de interesse para os últimos oitenta (80) anos.

O presente trabalho tem por finalidade estudar a introdução de estrôncio e zinco na estrutura de hidroxiapatita para obtenção de cerâmicas de aplicações ortopédicas .

## 2 *Revisão da Literatura*

### 2.1 O tecido ósseo

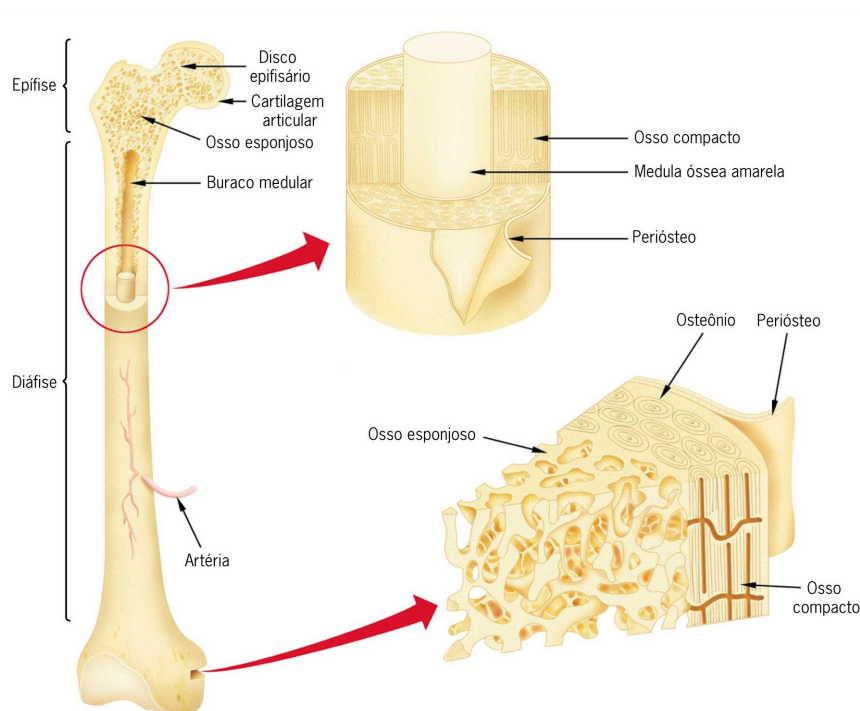
O tecido ósseo é um tecido conjuntivo dos mais resistentes e rígidos do corpo humano. Ele corresponde a aproximadamente 15% do peso do corpo. Este tecido protege órgãos vitais, aloja a medula óssea, produz células sanguíneas, promove a sustentação corporal dos animais vertebrados, é ponto de inserção dos nervos, é suporte das partes moles o organismo, além de proporcionar apoio aos músculos esqueléticos para a movimentação do organismo, constituindo um sistema de alavancas.

A classificação, baseada no critério histológico, admite apenas duas variantes de tecido ósseo: o tecido ósseo compacto (ou denso) e o tecido ósseo esponjoso (lacunar ou reticulado). Essas variedades apresentam o mesmo tipo de célula e de substância intercelular, diferindo entre si apenas na disposição de seus elementos e na quantidade de espaços medulares. O tecido ósseo esponjoso apresenta espaços medulares mais amplos que dão aspecto poroso ao tecido. O tecido ósseo compacto praticamente não apresenta espaços medulares, existindo, no entanto, um conjunto de canais que são percorridos por nervos e vasos sanguíneos (vide figura 2.1). Por ser uma estrutura inervada e irrigada, os ossos apresentam grande sensibilidade e capacidade de regeneração.

Além destas funções, os ossos funcionam como um depósito de cálcio, fosfato e outros íons (bicarbonato, magnésio, potássio, sódio, citrato e outros em menores proporções), armazenando-os ou liberando-os de maneira controlada, para manter constante a concentração desses importantes eletrólitos nos líquidos corporais. Estes íons constituem a fração inorgânica, correspondendo de 50% a 70% da massa óssea. A fração orgânica, possui substâncias intercelulares com abundante presença de fibras colágenas e glicoproteínas, fornecendo considerável flexibilidade às unidades ósseas. A associação de cristais inorgânicos com as fibras colágenas (parte orgânica) é responsável pela dureza e resistência características do tecido ósseo [11].

O tecido ósseo é altamente organizado, constituído de células dispersas numa matriz mi-





**Figura 2.1:** Estrutura de um osso longo. Fonte: [1]

neralizada (*matriz óssea*) permeada por tecidos conjuntivos, hematopoéticos e cartilagens. As principais células do tecido ósseo são os osteoblastos, osteoclastos e os osteócitos [12].

Os *osteoblastos* sintetizam a região orgânica da matriz óssea e participam da mineralização da matriz, uma vez que possuem capacidade de concentrar fosfato de cálcio e ainda produzem proteínas da matriz extracelular. Estas células apenas são ativas durante cerca de 8 dias, tempo durante o qual produzem a matriz e as fibras. Depois ficam incluídas no tecido ósseo, passando a designar-se como osteócitos [13, 14].

Os *osteócitos* se localizam no interior da matriz óssea, em lacunas. São via de transporte de nutrientes e metabólitos entre os vasos sanguíneos. Estes são osteoblastos num estágio posterior de diferenciação. Essas células são aprisionadas na matriz mineralizada e responsáveis pela sua manutenção e pela transdução de sinais mecânicos sentidos pelo osso.

*Osteoclastos*, ao contrário dos osteócitos e osteoblastos, são células gigantes, móveis e ramificadas irregularmente, com vários núcleos. Apresentam uma zona com vilosidades que se encontram em contato com o osso formado, as quais absorvem a matriz mineralizada, participando dos processos de reabsorção e, portanto, de remodelação óssea.

A *matriz óssea* é constituída por uma parte orgânica e outra parte inorgânica. A parte orgânica da matriz é constituída por grande quantidade (95%) de fibras colágenas de tipo I e uma pequena quantidade de glicoproteínas e proteoglicanas. A fase inorgânica é formada

de depósitos de compostos minerais, principalmente fosfatos de cálcio que em sua maior parte estão na forma de hidroxiapatita (HA). Essa apatita é comumente chamada de apatita biológica e se caracteriza por ser deficiente em cálcio, além de conter substituintes iônicos em sua estrutura. Um desses substituintes é o carbonato que está presente em proporções que variam de 4 a 7,4% em peso, o que explica o fato de se definir essa fase mineral, muitas vezes, como carboapatita ou dahlita [15–17]. Além do carbonato, vários outros íons, e até mesmo moléculas, agem como participantes de rede, como por exemplo,  $Mg^{2+}$ ,  $Cl^{-}$ ,  $F^{-}$  e  $H_2O$  [13].

## 2.2 Enxertos ósseos

Geralmente é necessário um enxerto ou um substituto ósseo ou um suplemento para ajudar a sanar uma deficiência óssea devido a traumas, tumores ou desenvolvimento anormal e, com isto, restaurar a função adequada do tecido.

Um enxerto serve para introduzir tecidos desprovidos de nutrição sanguínea. O tecido implantado deve obter sua vascularização a partir de um novo leito; caso contrário, este morre. Existem quatro tipos de enxertos ósseos [18]:

- *Autógenos*: o doador do tecido ósseo e o receptor são os mesmos;
- *Isógenos*: o doador do tecido ósseo é um indivíduo da mesma espécie e é geneticamente relacionado com o receptor (e.g. gêmeos idênticos);
- *Alógenos*: o doador do tecido ósseo é um cadáver de um indivíduo da mesma espécie mas não é geneticamente relacionado com o receptor;
- *Xenógenos*: o doador do tecido ósseo é um indivíduo de espécie diferente da do receptor (e.g. tecido animal).

Defeitos ou danificações como perda de massa óssea resultante de fraturas patológicas ou traumáticas, desenvolvimento anormal do esqueleto, ressecção de tumores e outros, frequentemente são reparados com utilização de enxertos ósseos com o intuito de promover cicatrização – ou correção – das lesões esqueléticas em tempo adequado. Contudo não existe um enxerto ideal e portanto as pesquisas foram direcionadas à base dos biomateriais artificiais [19].

Alguns materiais biocompatíveis foram pesquisados para serem usados como substitutos aos enxertos na aplicação clínica. Mas nem todo material pode ser utilizado como substituto ósseo pois muitos produzem efeitos citotóxicos, dificuldade em moldar ao contorno do defeito,

baixa resistência mecânica, incorporação demorada, estando também sujeitos aos processos de corrosão nos casos dos implantes feitos de metais não nobres, aumentando assim o tempo de reparação total da falha óssea. Para esse propósito, primeiramente, o material deve responder a determinados requisitos, como estrutura estável, rapidez na incorporação com o tecido ósseo, capacidade de osteocondução e mínimas complicações associadas a seu uso [20, 21]. O que mais interessa para o presente trabalho são os *materiais cerâmicos* (hidroxiapatita, fosfato  $\beta$ -tricalcico e outros) e os *compósitos* (materiais em cuja composição entram dois ou mais tipos de materiais diferentes)

Para o desenvolvimento de novos biomateriais com destino ao implante, deve ter em conta determinados fatores, tais como [22]:

- *biocompatibilidade*: o material deve ser imunologicamente aceitável. Sua presença não deve desencadear sistemas de rejeição;
- *osteatividade*: o material deve estimular novas formações ósseas. A osteatividade se manifesta no caráter osteoindutor e/ou osteocondutor do implante. Alternativamente, um material pode estimular a substituição por etapas, ou seja, ao mesmo tempo em que é absorvido pelo organismo existe a produção de um novo osso em seu lugar;
- *estabilidade química*: o material deve ser inerte e não possuir degradação temporal;
- *viabilidade econômica*: o material deve ser relativamente barato, de propriedades reprodutíveis e de fácil fabricação em larga escala;
- o material não deve ser tóxico;
- o material não deve ser cancerígeno;
- o material não deve ser reabsorvidos antes da formação de novo osso, o que pode causar formação de cavidades e/ou de tensão.

A escolha de se utilizar um ou outro biomaterial como um implante deve ser criteriosa do ponto de vista médico com o objetivo de encontrar o produto ideal para resolver os problemas relacionados à disponibilidade, à biocompatibilidade, e à transmissão de doenças. O melhor substituto deve ser capaz de induzir a diferenciação de células locais para células formadoras de osso e, ao mesmo tempo, proporcionar uma armação condutora gradualmente reabsorvível para a neoformação óssea. Além disso, o material deve atuar como uma barreira mecânica para o crescimento de tecido fibroso ou uma interposição muscular no defeito ósseo.

Os principais requerimentos para biomateriais na área de ortopedia são [7]:

- *osteogênicidade*: sinaliza a presença de osteoblastos ou células formadoras que depositam osso diretamente. Apenas enxerto de osso autógeno fresco ou a medula óssea contém essas células;
- *osteocondutividade*: capacidade do material de atuar como um suporte passivo que apóie a nova formação óssea e seu crescimento, permitindo que o osso vizinho faça a substituição paulatinamente “creeping substitution”
- *osteoindutibilidade*: é definida como a presença de fatores de diferenciação e crescimento que facilitam o recrutamento e diferenciação de células mesenquimais, especificamente as que induzem a formação de osteoblastos.

Os mais importantes biomateriais para aplicações ortopédicas são feitos com base nos seguintes compostos químicos [23]:

- *Ortofosfatos de cálcio*:
  - fosfato monocálcico monohidratado (MCPM) :  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ;
  - fosfato monocálcico anidro (MCPA) :  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ;
  - fosfato dicálcico dihidratado (DCPD) :  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (mineral brushita);
  - fosfato dicálcico anidro (DCPA) :  $\text{CaHPO}_4$  (mineral monetita);
  - fosfato octacálcico (OCP) :  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ;
  - $\alpha$ -fosfato tricálcico ( $\alpha$ -TCP) :  $\alpha - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ;
  - $\beta$ -fosfato tricálcico ( $\beta$ -TCP) :  $\beta - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  (mineral whitlockita);
  - fosfato de cálcio amorfo (ACP) :  $\text{Ca}_x\text{H}_y(\text{PO}_4)_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ,
  - hidroxiapatita deficiente em cálcio (CDHA) :  $\text{Ca}_{5-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{3-x}(\text{OH})_{1-x}$   
( $0 < x < 0,5$ );
  - hidroxiapatita (HA) :  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ;
  - fluoroapatita (FA) -  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ ;
  - fosfato tetracálcico (TTCP) -  $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$  (mineral hilgenstockita).

- *Metais:*

- titânio (Ti);
- zircônio (Zr);
- háfnio (Hf);
- vanádio (V);
- nióbio (Nb);
- tantálio (Ta);
- rênio (Re);
- níquel (Ni);
- ferro (Fe);
- cobre (Cu);
- prata (Ag);
- aço inoxidável;
- várias ligas metálicas.

- *Tipos especiais de vidros e cerâmicas vítreas*

- biovidro ( $\text{Na}_2\text{O} - \text{CaO} - \text{SiO}_2 - \text{P}_2\text{O}_5$ );
- apatita-wollastonita ( $3\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 - \text{CaO} \cdot \text{SiO}_2 - \text{MgO} \cdot \text{CaO} \cdot 2\text{SiO}_2$ );
- alumina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ );
- zircônia ( $\text{ZrO}_2$ ).

Além dos compostos supra citados existe um grupo de substitutos ósseos feitos com base orgânica representado por vários polímeros tais como polifosfasenas, policarbonatos, polidioxamona, polimetilmetacrilato, etc.

## 2.3 Ortofosfatos de cálcio

Os ortofosfatos de cálcio são sais provenientes do ácido ortofosfórico ( $H_3PO_4$ ) e apresentam, portanto, composições fundamentadas em seus produtos característicos de dissociação:  $H_2PO_4^-$ ,  $HPO_4^{2-}$ ,  $PO_4^{3-}$ . Os sais com a participação do íon  $H_2PO_4^-$  são formados em condições ácidas e, por isso, são raramente encontrados em calcificações biológicas. Os ânions trivalentes e bivalentes são frequentemente encontrados em sistemas biológicos, tais como ossos, dentes, tendões e até mesmo em várias calcificações patológicas [24, 25].

Soluções contendo íons  $Ca^{2+}$  e  $PO_4^{3-}$  estão sempre sujeitas à precipitação do chamado fosfato de cálcio amorfo (ACP,  $Ca_x(PO_4)_y \cdot nH_2O$ ) quando em concentrações que ultrapassam seu produto de solubilidade ou quando em contato com superfícies contendo sítios nucleadores [26]. Esses fosfatos amorfos são tidos como produtos de transição que levam à formação de fosfatos de cálcio mais cristalinos, em soluções aquosas, tais como o fosfato tricálcico (TCP), o fosfato octacálcico (OCP) e a hidroxiapatita (HA).

A descrição individualizada dos fosfatos utilizados em aplicações ortopédicas vem feita com base de uma excelente revisão bibliográfica recentemente publicada [27].

*Fosfato monocálcico monohidratado (MCPM):  $Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$ .* Do ponto de vista químico, o nome correto é dihidrogenofosfato de cálcio monohidratado. É o composto mais ácido e mais hidrossolúvel. Este fosfato é formado por precipitação a partir de soluções altamente ácidas que são normalmente utilizadas na indústria para a produção de fertilizantes que contêm fósforo (“superfosfato triplo”). Em temperaturas acima de  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , este libera uma molécula de água e transforma-se em MCPA. Devido à elevada acidez e solubilidade, MCPM nunca é encontrado em calcificações biológicas.

*Fosfato monocálcico anidro (MCPA) :  $Ca(H_2PO_4)_2$ .* Do ponto de vista químico, o nome correto é dihidrogenofosfato de cálcio anidro, que é a forma anidra do MCPM. Cristaliza-se sob as mesmas condições que MCPM, mas em temperaturas acima de  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . Assim como o MCPM, o MCPA nunca aparece em tecidos calcificados e não é biocompatível devido à sua acidez.

*Fosfato dicálcico dihidratado (DCPD) :  $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$  (mineral brushita).* Do ponto de vista químico, o nome correto é monohidrogenofosfato de cálcio dihidratado. Pode ser facilmente cristalizado a partir de soluções aquosas. Transforma-se em DCPA em temperaturas acima de  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . DCPD é de grande importância biológica, pois é frequentemente encontrado em calcificações patológicas (cálculos dentais, cristalúria, condrocalcinose e pedras urinárias). Além disso, é encontrado em algumas lesões de cárie. Tem sido proposto como um inter-

mediário tanto na mineralização óssea quanto na dissolução do esmalte dos dentes em ácidos (erosão dental). Na medicina, DCPD é usado em cimentos de fosfato de cálcio e como intermediário na remineralização do dente.

*Fosfato dicálcico anidro (DCPA) :  $CaHPO_4$  (mineral monetita).* Do ponto de vista químico, o nome correto é monohidrogenofosfato de cálcio anidro, que é a forma anidra do DCPD. Como o DCPD, DCPA cristaliza a partir de soluções aquosas, mas a temperatura de 100 °C. Ao contrário do DCPD, não foi observado DCPA em nenhuma calcificação, quer seja normal ou patológica.

*Fosfato octacálcico (OCP) :  $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ .* É forma mista contendo dois ânions. Frequentemente encontrado como um intermediário instável e transitório durante a precipitação de outros ortofosfatos cálcio termodinamicamente mais estáveis (por exemplo, CDHA) em soluções aquosas. O OCP é de grande importância biológica, pois é um dos componentes estáveis dos cálculos dentais e urinários.

*$\alpha$ -Fosfato tricálcico ( $\alpha$ -TCP) :  $\alpha - Ca_3(PO_4)_2$ .* Do ponto de vista químico, o nome correto é forma alfa do ortofosfato de cálcio tribásico. É normalmente obtido por meio do  $\beta$ -TCP aquecido em temperatura acima de 1125 °C. Por isto,  $\alpha$ -TCP poderia ser considerado como uma fase de alta temperatura do  $\beta$ -TCP.

*$\beta$ -Fosfato tricálcico ( $\beta$ -TCP) :  $\beta - Ca_3(PO_4)_2$ .* Do ponto de vista químico, o nome correto é beta ortofosfato de cálcio tribásico. O  $\beta$ -TCP não pode ser precipitado a partir de soluções aquosas. É uma fase que só pode ser preparada por decomposição térmica de outros ortofosfatos de cálcio (CDHA, por exemplo) em temperaturas acima de 800 °C. O  $\beta$ -TCP parcialmente substituído com outros íons pode ser preparado, além das vias de preparação química, por calcinação de ossos: esse tipo de  $\beta$ -TCP é ocasionalmente chamado como “cinza de ossos”.  $\beta$ -TCP, onde o cálcio está substituído por magnésio, é conhecido como whitlockita (*vide infra*)

*Fosfato de cálcio amorfo (ACP) :  $Ca_xH_y(PO_4)_z \cdot nH_2O$ .* É frequentemente encontrado como uma fase transitória durante a formação de ortofosfatos de cálcio em sistemas aquosos. Normalmente, o ACP é a primeira fase precipitada de uma solução supersaturada preparada pela mistura rápida das soluções contendo íons de cálcio e ortofosfato. Acredita-se que o ACP é formado no início da precipitação por possuir uma energia de superfície mais baixa do que a do OCP e de HA. O OCP, conforme um dos mecanismos da transformação de ACP em HA, tem papel intermediário. Em um recente estudo [28] foi realizada a transformação de ACP em OCP nos filmes finos modelando a situação fisiológica. O estudo, usando superfícies de titânio puro como substrato, mostrou que os íons  $Mg^{2+}$  e  $CO_3^{2-}$  favorecem a conversão de ACP em OCP. Diferentemente, os íons  $K^+$  e  $SO_4^{2-}$ , como era de supor, não estão envolvidos na formação de

OCP.

*Hidroxiapatita deficiente em cálcio (CDHA)* :  $Ca_{5-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{3-x}(OH)_{1-x}$  ( $0 < x < 0,5$ ). Pode ser facilmente preparada pela adição simultânea de soluções contendo cálcio e ortofosfato em água fervente, seguida da ebulição da suspensão durante várias horas. A variabilidade da proporção molar Ca/P da CDHA tem sido explicada através de diferentes modelos: adsorção à superfície, substituição de rede e misturas inter cristalinas da HA e OCP. Devido à falta de estequiometria, CDHA geralmente contém outros íons. Como primeira aproximação, CDHA pode ser considerada como HA com alguns íons faltando ou sobrando. CDHA não substituída (isto é, contendo apenas íons de  $Ca^{2+}$ ,  $PO_4^{3-}$ ,  $HPO_4^{2-}$  e  $OH^-$ ) não existe em sistemas biológicos. Os substitutos iônicos da CDHA podem ser:  $Mg^{2+}$  e  $Sr^{2+}$  para o  $Ca^{2+}$ ,  $CO_3^{2-}$  e  $VO_4^{3-}$  para o  $PO_4^{3-}$  ou  $HPO_4^{2-}$ ;  $F^-$ ,  $Cl^-$  e  $CO_3^{2-}$  para o  $OH^-$ , além de algumas moléculas de água. A principal parte inorgânica das calcificações - sejam elas normais ou patológicas - provém da CDHA substituída. Portanto, CDHA é um composto muito promissor para a fabricação industrial de substitutos do osso artificial. Aplicações não-biomédicas de CDHA são semelhantes aos do ACP.

*Hidroxiapatita (HA)* :  $Ca_5(PO_4)_3OH$ . Sua célula cristalina é composta por duas moléculas. É o segundo ortofosfato de cálcio mais estável e menos solúvel, perdendo apenas para o FA (*vide infra*).

*Fluoroapatita (FA)* :  $Ca_5(PO_4)_3F$ . Sua célula cristalina também é composta por duas moléculas. É o fosfato mais duro (grau 5 de acordo com a escala de Mohs de dureza mineral), mais estável e menos solúvel entre todos os ortofosfatos de cálcio. FA forma soluções sólidas com a HA facilmente obtendo-se a quaisquer frações molares F/OH que se desejar. Esses compostos são chamados fluorhidroxiapatitas (FHA) ou hidroxifluorapatitas. Semelhantemente à HA, a FA pura nunca ocorre em sistemas biológicos. Devido à baixa solubilidade, boa estabilidade química e à toxicidade de altas quantidades de fluoretos, FA de alta pureza é raramente usada como material de substituição óssea.

*Fosfato tetracálcico (TTCP)* -  $Ca_4(PO_4)_2O$  (*mineral hilgenstockita*). É o ortofosfato de cálcio mais básico. No entanto, a sua solubilidade em água é maior do que a HA. TTCP não é estável em soluções aquosas, hidrolisando-se até HA e hidróxido de cálcio. Por conseguinte, TTCP nunca é encontrado em calcificações biológicas.



### 2.3.1 Hidroxiapatita

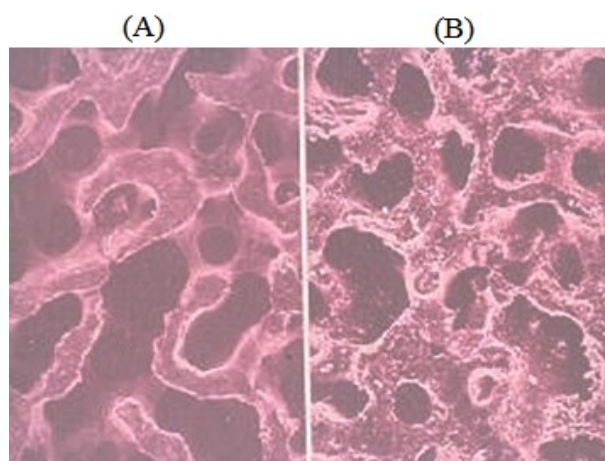
Os ossos humanos não têm hidroxiapatita estequiométrica ou pura. O esqueleto contém 99% do cálcio do organismo, 85% do fósforo, 35% do sódio, 80% dos carbonatos, e 60% do magnésio. As concentrações destes íons na composição geral dos cristais de HA, encontrados em ossos secos e desproteinizados, são: 6,66 mmol/g de cálcio, 4,02 mmol/g de fosfato, 0,79 mmol/g de carbonatos, 0,32 mmol/g de sódio e 0,18 mmol/g de magnésio. Ossos humanos também contém outros íons, principalmente traços de  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  e  $\text{Al}^{3+}$  [11].

A HA é o fosfato de cálcio mais estável em temperaturas normais e pH entre 4 e 12. Na literatura, vários métodos para preparar cristais de HA têm sido relatados, incluindo reações em estado sólido, técnicas de plasma, o crescimento de cristais em condições hidrotermais, hidrólise por camada de outros fosfatos de cálcio, e cristalização sol-gel [23].

Como já foi mencionado, os ossos são formados por uma matriz protéica embebida de cristais de HA. Em sua síntese industrial obtém-se um pó com mais de 98% de pureza, sendo que as impurezas consistem-se de átomos e moléculas, que de acordo com estudos realizados, não apresenta nenhuma toxicidade [29]. Este pó tem sido usado em cirurgia desde 1920, com o objetivo de promover a consolidação óssea. Desde então, suas propriedades osteocondutoras foram estudadas detalhadamente usando métodos instrumentais. Cirurgiões maxilofaciais foram os primeiros a utilizar implantes revestidos com HA em um ambiente quimicamente agressivo, levando-se em conta o pH ácido da saliva. Essas aplicações têm sido especialmente estudada por JF Osborn, na Alemanha. Uma reunião sua com o cirurgião Inglês Furlong RJ [30], abriu o caminho para o revestimento de implantes osteoarticulares com materiais cerâmicos de HA, sendo que o primeiro implante data de 1985.

A HA sintética é considerada biocompatível não só por sua composição mas também pelos resultados da implantação *in vivo*, que demonstraram a ausência de toxicidade local ou sistêmica, não provocando inflamação ou qualquer resposta a corpo estranho. Ela é comercializada desde 1970 e tem recebido considerável atenção no campo da cirurgia plástica, ortopédica e odontológica [2, 31, 32].

Do ponto de vista físico e químico, a HA sintética é muito semelhante ao osso. Comparações entre cortes histológicos de um osso esponjoso humano e de HA sintética (confira na figura 2.2) mostram extrema semelhança entre ambos, tanto em relação à estrutura física quanto às porosidade. A HA se comporta como uma estrutura osteocondutiva que permite ser invadida por tecido conjuntivo proveniente do osso circundante para posteriormente se ossificar, mantendo em seu interior as características de sua origem.



**Figura 2.2:** (A) Corte histológico de osso esponjoso humano; (B) corte de policristais de HA. Fonte: [2]

A velocidade de biodegradação depende da microporosidade da cerâmica. A HA pura implantada em um defeito ósseo mostra apenas atividade osteocondutora, não demonstrando propriedades osteogênicas ou osteoindutoras. Todavia, a adição de substâncias osteoindutoras como as proteínas ósseo-morfogenéticas (BMPs) melhora as características do implante. Quando a HA é colocada próxima ao osso, inicialmente ela atua como uma prótese e, posteriormente, atuará como um suporte para a regeneração dos tecidos.

A HA permite que os tecidos ósseos cresçam dentro de sua estrutura, devido à interconexão dos poros, reduzindo a encapsulação e aumentando a velocidade de crescimento do tecido ósseo, o que, por sua vez, reduz o período de recuperação. A HA favorece também o suporte nutricional do tecido dentro dos seus poros, uma continuidade do osso em volta, já que os poros incentivam o crescimento celular, o crescimento fibrovascular, a formação de osteóide e o crescimento do osso mineralizado a partir da borda do defeito, exatamente na zona de interface osso-implante, sendo conduzido através do implante, formando uma ponte de hidroxiapatita [33].

O pré-requisito para o crescimento ósseo é que o implante seja colocado próximo ao osso viável. A avaliação histológica sugere que o contato íntimo entre o osso e o implante inicia e acelera o processo (características osteoindutivas e osteocondutivas, respectivamente). No final, o osso desenvolvido dentro do implante adquire aspecto normal. Como mencionado, apesar de o implante não contribuir com células vivas ou influenciar a osteoindução ele dá suporte para o crescimento do novo tecido ósseo.

Ligações ósseas persistentes ocorrem com a HA por mecanismos ainda não elucidados. Através da microscopia eletrônica, foi evidenciada uma camada interfacial de material mineralizado, amorfo, que parece funcionar como uma estrutura de ligação eficiente. Trata-se, deste

modo, de uma substância natural que se aproxima, por suas propriedades, ao cimento ósseo [18].

A hidroxiapatita (HA) é um dos materiais biocerâmicos mais utilizados no campo de biomateriais e engenharia de tecidos, sendo uma das principais cerâmicas empregadas em aplicações clínicas para a regeneração óssea e dentária. Isto devido ao fato de que é um importante componente mineral da matriz óssea. Oferece excelente biocompatibilidade e capacidade de ligação ao tecido ósseo. HA ocorre na forma de nanocristais com dimensões de cerca 4x50x50 nm. HA natural e sintética pode se diferir em sua composição química e comportamento. Sabe-se que a maior parte das HA sintéticas são estequiométricas.

Como foi visto no início desta seção, a estrutura da HA - cuja fórmula é  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  permite substituições tanto nos sítios do  $\text{Ca}^{2+}$  quanto nos do  $\text{OH}^-$  e do  $\text{PO}_4^{3-}$ . Abaixo são citados os substitutos mais comuns, para cada um dos respectivos sítios:

- substitutos do  $\text{Ca}^{2+}$ 
  - $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  e  $\text{Cd}^{2+}$ ;
- substitutos do  $(\text{PO}_4)^{3-}$ 
  - $\text{CO}_3^{3-}$  e  $\text{VO}_4^{3-}$ ;
- substitutos do  $\text{OH}^-$ 
  - $\text{F}^-$  e  $\text{Cl}^-$ .

Estas substituições alteram a sua estabilidade térmica, a cristalinidade, os parâmetros de rede, as dimensões dos cristais, a solubilidade e as propriedades texturais, bem como a reatividade de superfície. Portanto, a resposta biológica da HA dopada, *in vitro* e *in vivo*, também é significativamente alterada por estas substituições. Obras recentes têm focado a ambas as modificações estruturais de fosfatos de cálcio para melhorar a reconstrução e a cicatrização óssea [34, 35].

A estrutura cristalina da hidroxiapatita tem simetria hexagonal  $\text{P6}_3/m$  com parâmetros de rede  $a = b \neq c$ ,  $\alpha = \beta = 90^\circ$  e  $\gamma = 120^\circ$  [36]. Ao se levar em consideração as diferentes posições ocupadas por átomos de cálcio e de oxigênio neste grupo espacial, a sua fórmula por unidade de célula pode ser reescrita como  $\text{Ca}_{12}\text{Ca}_{23}(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ . Os tetraedros  $\text{PO}_4$  formam unidades estruturais básicas, enquanto que a coordenação em torno dos diferentes sítios de Ca definem o metaprisma  $\text{Ca}_1\text{O}_3\text{O}_2$  e o poliedro distorcido  $\text{Ca}_2\text{O}_1\text{O}_2\text{O}_3(\text{OH})$ .

Os íons Ca<sup>2+</sup> são, portanto, coordenados às hidroxilas. Conforme a figura 2.3, estes íons formam triângulos centrados no eixo c e perpendicular a este.

Repetição destes padrões ao longo do eixo c dá origem ao túnel-OH, onde a unidade de construção é formada por dois poliedros não piramidais, cada um com uma base triangular (rotulados como  $\triangle$  e  $\nabla$ ) ocupada por três Ca<sup>2+</sup> com um OH no ápice. A disposição destes tetraedros é feita de tal forma que a base do anterior está rotacionada em 60° do posterior. As hidroxilas e os átomos de Ca<sup>1+</sup> se encontram ao longo de colunas paralelas ao eixo c na proporção de 1 para 2 em todo o cristal. Colunas de Ca<sup>1+</sup> com simetria hexagonal formam uma estruturas de favo de mel centradas nas colunas de OH com vértices alternadamente compostos por triângulos de O1 e O2 centrados nas colunas Ca<sup>1+</sup> (vide figura 2.3 (A)). A partir do Ca<sup>2+</sup>, os íons O1 e O2 pertencem ao mesmo plano cristalográfico, como mostrado na figura 2.3 (B). A estrutura de favo de mel implica que cada coluna Ca<sup>1+</sup> participa em três arestas do favo de mel, ou seja, cada coluna Ca<sup>1+</sup> (k) tem três colunas adjacentes, que são representadas na figura 2.3 (A) por L1, L2, L3 e que está identificadas como Ca<sup>1+</sup>-Y [3].

Para a simetria de uma estrutura hexagonal, a qual a HA pertence, a relação entre a distância, d, entre dois planos adjacentes da rede e os índices de Miller (hkl) dos planos de reflexão, é dada pela equação:

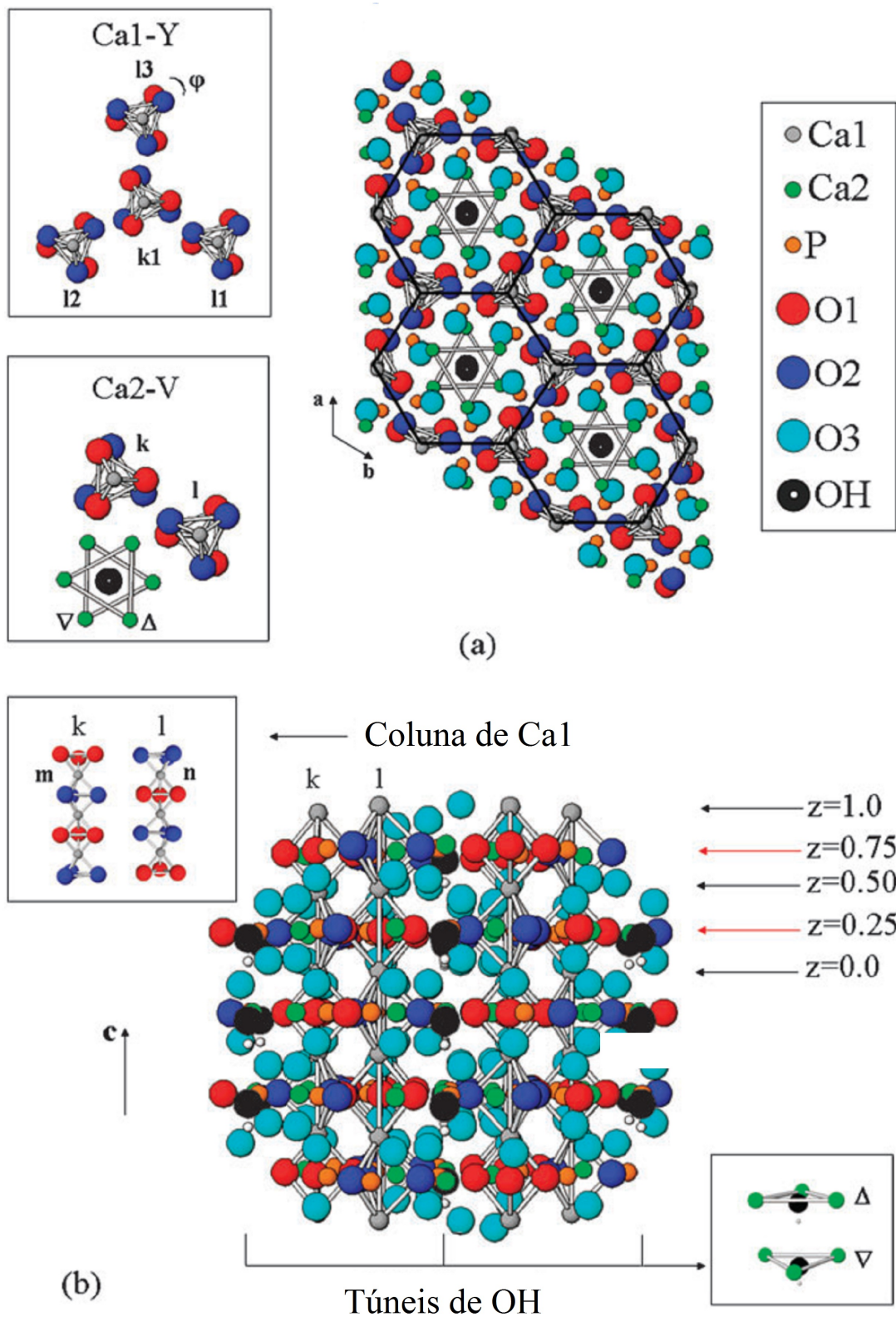
$$d = \frac{1}{\sqrt{\frac{4}{3} \frac{h^2 + hk + l^2}{a^2} + \frac{l^2}{c^2}}} \quad (2.1)$$

Usando a lei de Bragg, a Equação 2.1 toma a forma seguinte:

$$\eta \mu^2 \theta_d = \frac{\lambda^2}{4} \left( \frac{4}{3} \frac{h^2 + hk + l^2}{a^2} + \frac{l^2}{c^2} \right) \quad (2.2)$$

onde onde o ângulo de difração  $\theta_d$  é dada em função dos índices de Miller [37].

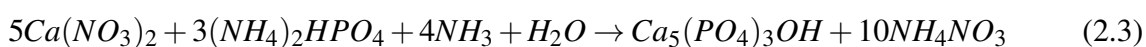
É evidente que a HA procedente das jazidas (HA natural) foi formada por via sólida, com toda probabilidade, a partir de octafosfato de cálcio, com o qual tem a semelhança estrutural [38]. Portanto a preparação por via sólida é viável usando por exemplo o carbonato de cálcio e fosfatos de metais alcalinos ou alcalino-terrosos como materiais de partida. A inconveniência desta metodologia consiste em que os processos de difusão em fase sólida, mesmo a altas temperaturas, são muito demorados devido aos poros que se formam após a eliminação de CO<sub>2</sub> do carbonato. Na natureza, o tempo não é o fator determinante, já que a reação pode levar até milhões de anos.



**Figura 2.3:** Estrutura calculada da HA pura: (a) vista superior; (b) vista frontal. As setas coloridas em (b) indicam a posição fracionada ao longo da direção  $c$  do Ca1 (em preto), Ca2, P, O1, O2 (em vermelho). Fonte: [3]

As reações mais usadas para a síntese da HA artificial incluem processos de precipitação e sol-gel. A primeira técnica envolve reações via úmida entre precursores de cálcio e fósforo com controle de temperatura e pH da solução. O pó precipitado é calcinado em 400°C-600°C ou até mesmo à temperatura mais elevada, a fim de obter uma estrutura de apatita estequiométrica. A precipitação rápida durante a titulação da solução de fosfato em solução de cálcio pode levar a falta de homogeneidade química no produto final. A adição lenta e as soluções diluídas devem ser utilizadas para melhorar a homogeneidade química e estequiométrica da HA resultante. O cuidadoso controle das condições da solução é crítico na precipitação via úmida. Caso contrário, uma diminuição do pH da solução abaixo de 9 pode conduzir à formação da estrutura da HA deficiente em Ca [39]. Os reagentes mais usados são sais solúveis de cálcio (carbonato, nitrato ou lactato) e fosfatos de amônio, na forma de dihidrogenofosfato, monohidrogenofosfato ou trifosfato de amônio.

Na presença de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , para garantir o pH 11, a reação total pode ser escrita do seguinte modo:



O processo sol-gel é um método eletivo para a preparação de um pó altamente puro devido à possibilidade de um controle cuidadoso dos parâmetros do processo, resultando geralmente em uma microestrutura de granulação fina que contém uma mistura de cristais de tamanho de submicron [39].

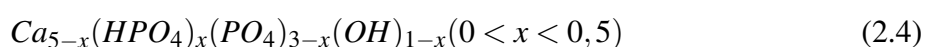
Existem várias outras modificações da metodologia dependendo da finalidade do produto final. Assim, para se obter os pós finos, os pesquisadores usam esfriamento com nitrogênio líquido ou outras técnicas ainda mais sofisticadas [40]. Porém, o problema não é o conjunto dos reagentes de partida ou tratamento térmico, mas a possibilidade de rigorosamente manter as condições da preparação: se o pH não for suficientemente alto, a hidroxila não se incorpora na molécula de fosfato e o produto final terá outra composição. Em qualquer caso, para os fins da dopagem com outros íons é preferível usar metodologia clássica, sempre garantindo o pH 11.

Essencialmente, a síntese de cristais de HA, por meio de soluções aquosas supersaturadas, é vantajosa devido ao baixo custo e simplicidade, mas a maioria dos procedimentos sintéticos utilizados leva à formação de produtos não estequiométricos. O desvio da estequiometria da HA é devido à presença de vacâncias na estrutura cristalina e de substitutos iônicos como carbo-

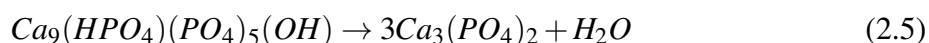
atos, hidrogenofosfatos, potássio, sódio, nitrato e cloreto que são geralmente introduzidos no sistema precipitante com os reagentes. A contaminação da HA com estes íons – ou a formação de hidroxiapatita deficiente – acarreta em mudanças significativas de suas características cristalográficas e tem morfologia cristalina diferente em relação ao estequiométrico. Dificuldades na preparação de cristais sintéticos de HA, a partir de soluções aquosas, são causadas principalmente pela alta afinidade química do material para alguns íons, a natureza complexa do sistema e o papel dos parâmetros cinéticos, que, dependendo das condições experimentais, prevalece sobre a termodinâmica [37]

### 2.3.2 Whitlockita

Como já foi dito, a whitlockita é o segundo composto mais importante, depois da apatita, que se encontra no osso. Deve-se ressaltar que a relação molar Ca/P é quase a mesma da CDHA (hidroxiapatita deficiente de cálcio) e  $\beta$ -TCP ( $\beta$ -fosfato tricálcico). A fórmula estequiométrica da CDHA é:



Sendo que, para  $x \approx 1$  o coeficiente estequiométrico do cálcio é 9, o que explica a transformação quantitativa da CDHA em  $\beta$ -TCP, conforme a reação:



Este processo ocorre a temperatura entre 700°C-800°C [41]. Não é para se excluir que no ambiente bioquímico, com participação de enzimas, por exemplo, nos locais de infecções, este processo pode ocorrer a temperatura ambiente. Faz-se importante a presença de dopantes que favoreçam a formação da whitlockita, como o íon  $Mg^{2+}$ , que parcialmente substitui o cálcio. Assim, com toda probabilidade, são formados depósitos de whitlockita no esmalte dos dentes, nos epitelomas calcificados, na válvula aórtica, nas calcificações pulmonares como resultado da tuberculose e outras localizações [42]. Conforme a difratometria de raios-X das séries contendo proporção variável Ca/Mg, a substituição nunca chega a ser total. Por outro lado, ainda existem dados que do ponto de vista biológico as whitlockitas com altos conteúdos de magnésio podem ser tóxicas [43].

O fato de que somente a CDHA possa ser quantitativamente transformada em whitlockita, indica que uma fase escassamente cristalizada e não totalmente estequiométrica é preferencial

para transformações bioquímicas no osso.

No que diz respeito ao arranjo estrutural da whitlockita, o refinamento da estrutura usando difratometria de raios-X [44] não deu resultados satisfatórios devido a baixa resolução angular. Por isso, mais tarde, foi feito uso de um método indireto, porém eficiente. Foi levado a cabo um estudo, quando, em vez da difração raios-X de monocristal, foi realizada a difração de nêutrons das amostras. Logo, usando o método de Rietveld, com suficiente precisão, foram refinadas as distâncias inter-atômicas e os ângulos [4].

Semelhante à apatita, a whitlockita também foi indexada na suposição da célula hexagonal, porém com os parâmetros diferentes, isto é,  $a = 10,4352 \text{ \AA}$  e  $c = 37,4029 \text{ \AA}$ . Na figura 2.4 está apresentada a projeção da estrutura no plano (001). O losango em (a) mostra a célula unitária hexagonal do  $\beta - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ; (b) e (c) mostram configurações dos grupos  $\text{CaO}_n$  e  $\text{PO}_4$  nas colunas ao longo do eixo  $c$ . A estrutura pode ser descrita, de um modo simplificado, por meio dessas colunas, denominadas A e B. A coluna A consiste dos grupos  $\{\dots\text{P}(1)\text{O}_4 \text{ Ca}(4)\text{O}_3 \text{ Ca}(5)\text{O}_6 \text{ P}(1)\text{O}_4\dots\}$ . Ao mesmo tempo, a coluna B contém as seguintes sequências de agrupamentos:  $\{\dots \text{P}(3)\text{O}_4 \text{ Ca}(1)\text{O}_7 \text{ Ca}(3)\text{O}_8 \text{ Ca}(2)\text{O}_8 \text{ P}(2)\text{O}_4 \text{ P}(3)\text{O}_4 \dots\}$ . Na coluna A, as coordenadas atômicas  $x$  e  $y$  de  $\text{Ca}(4)$ ,  $\text{Ca}(5)$  e  $\text{P}(1)$  têm valor igual a zero, o que significa que se encontram alinhados como visto na figura 2.4.

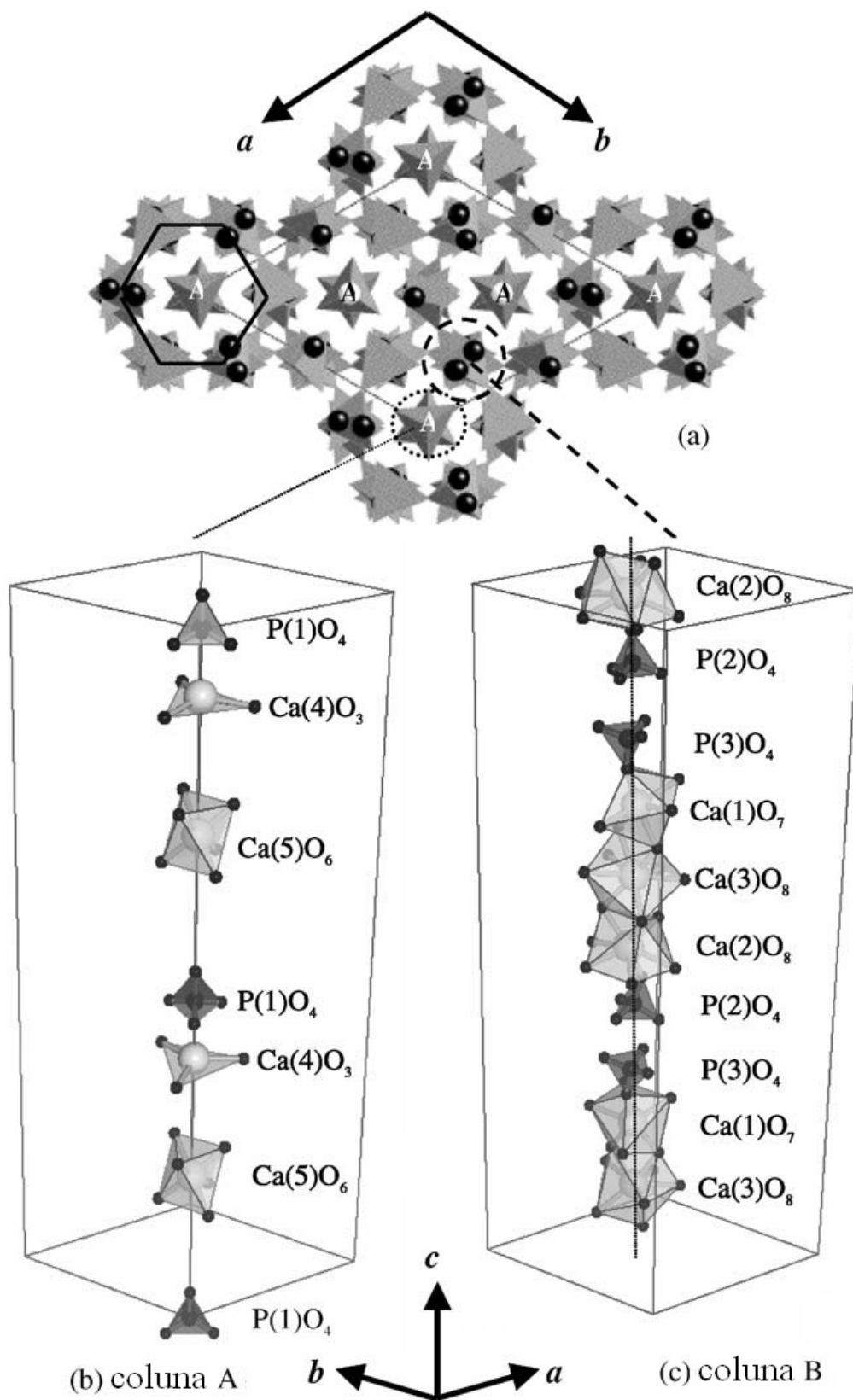
Pelo contrário, na coluna B as coordenadas  $x$  e  $y$  de  $\text{Ca}(1)$ ,  $\text{Ca}(2)$ ,  $\text{Ca}(3)$ ,  $\text{P}(2)$  e  $\text{P}(3)$  são diferentes entre si e não nulas. Isto indica que a coluna B é distorcida em comparação com a coluna A. Essa coluna é mais densa, já que em vez de quatro cálcios e dois fósforos contém seis cálcios e quatro fósforos. Na coluna A não existem átomos de oxigênio compartilhados entre  $\text{P}(1)\text{O}_4$ ,  $\text{Ca}(4)\text{O}_3$  e  $\text{Ca}(5)\text{O}_3$ . No entanto, na coluna B ocorre o compartilhamento de átomos entre os poliedros. Assim, os grupos  $\text{Ca}(2)\text{O}_8$  e  $\text{P}(2)\text{O}_4$  se ligam compartilhando ângulo. Do mesmo modo, também compartilham ângulo os grupos  $\text{Ca}(1)\text{O}_7$  e  $\text{P}(3)\text{O}_4$ . O grupo  $\text{Ca}(3)\text{O}_8$  se liga com  $\text{Ca}(1)\text{O}_7$  e  $\text{Ca}(2)\text{O}_8$  dividindo arestas.

Os átomos de cálcio se encontram em cinco posições cristalográficas, de  $\text{Ca}(1)$  até  $\text{Ca}(5)$ . Os números de coordenação do cálcio são 3, 6, 7 e 8. O fato de  $\text{Ca}(4)$  apresentar coordenação 3 sugere uma ligação fraca com formação de deficiência. Essa deficiência foi confirmada pelo valor do fator de ocupância que foi estimado como 0,43.

Os átomos de fósforo estão localizados em três posições cristalográficas:  $\text{P}(1)$ ,  $\text{P}(2)$  e  $\text{P}(3)$ . Todos eles estão tetracoordenados com átomos de oxigênio, sendo que os comprimentos de onda não superam  $1,6 \text{ \AA}$ .

Semelhante a hidroxiapatita, a whitlockita pode ser considerada como uma matriz crista-





**Figura 2.4:** (a) Projeção da estrutura da whitlockita no plano (001); (b) e (c) composições das colunas A e B ao longo do eixo  $c$ . Fonte: [4]

lográfica na qual os átomos de cálcio podem ser substituídos por outros elementos bivalentes. Na tabela 2.1 estão apresentadas as whitlockitas substituídas, em particular com o magnésio, ferro e zinco. Tem-se a impressão que para as whitlockitas naturais a presença de outros elementos bivalentes, além do cálcio, é regra e não exceção. Nas whitlockitas extraterrestres (procedentes da Lua e Marte) encontram-se também tório, urânio e lantanídeos [45].

O zinco pode substituir o cálcio em até 20% com a variação não linear dos parâmetros de rede. A sua incorporação leva à contração do eixo c em até 10% e o sucessivo alargamento para maiores graus de substituição. Posto que o eixo a é contraído simultaneamente, o efeito é a redução da célula unitária. No caso do estrôncio, este elemento pode entrar na rede da whitlockita na quantidade de 80% causando o aumento linear da célula unitária devido ao maior valor do seu raio iônico em comparação ao cálcio (tabela 2.1). Isto sugere que a sua incorporação na rede não provoca rearranjos na célula unitária com formação de soluções sólidas de substituição [46]. O magnésio também entra facilmente na estrutura da whitlockita.

Composição	Parâmetros da rede		ICDD file
	a (Å)	c (Å)	
$\text{Ca}_{18,16}\text{Fe}_4\text{H}_{1,68}\text{Mg}_{1,6}(\text{PO}_4)_{14}$	10,33	37,103	73-1140
$\text{Ca}_{18}\text{Mg}_2\text{H}_2(\text{PO}_4)_{14}$	10,35	37,085	70-2064
$\text{Ca}_{18,19}\text{Mg}_{1,17}\text{Fe}_{0,83}\text{H}_{1,62}(\text{PO}_4)_{14}$	10,33	37,103	70-1786
$\text{Ca}(\text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$	10,37	37,19	13-0404
$\text{Ca}_{2,86}\text{Mg}_{0,14}(\text{PO}_4)_2$	10,4	37,316	77-0692
$\text{Ca}_9\text{MnH}(\text{PO}_4)_7$	10,43	37,15	70-0009
$\text{Sr}_9\text{Mg}(\text{PO}_3\text{OH})(\text{PO}_4)_6$	10,64	39,54	48-1855
$\text{HCa}_8\text{FeP}_6\text{O}_{25} \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	13,71	18,27	15-0389

**Tabela 2.1:** Parâmetros de rede de algumas whitlockitas naturais

O estudo estrutural da whitlockita onde o cálcio foi substituído por zinco confirmou que a célula unitária se contrai em comparação com o  $\beta$ -TCP. Foi avaliada a distribuição preferencial do zinco nas cinco posições cristalográficas do cálcio anteriormente mencionadas. Refinando a ocupância de todas as posições do  $\text{Ca}^{2+}$ , os cálculos mostraram que o zinco não fora localizado nas posições Ca(1), Ca(2), Ca(3) e Ca(4). Os valores de ocupância mostram que o zinco se acomoda apenas na posição Ca(5). A razão para o zinco ocupar a posição do Ca(5) pode ser explicada do seguinte modo. A acomodação de um íon alheio em uma posição atômica depende

das condições cristalográficas na dita posição e também da natureza e tamanho do íon. Devido ao menor raio iônico do zinco em relação ao Ca, este vai preferir a posição Ca(5) já que os comprimentos de ligação Ca(5)-O são os mais curtos da estrutura, o que convém aos íons  $Zn^{2+}$  [47].

## 3 *Materiais e métodos*

### 3.1 Reagentes

Na tabela 3.1 estão representados os reagentes que foram utilizados para obtenção dos materiais, juntamente com suas respectivas composições, pureza e procedências.

Reagente	Composição	Procedência	Pureza
Nitrato de cálcio	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Merck	99,00%
Nitrato de estrôncio	$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$	Synth	99%
Nitrato de zinco	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Merck	99,00%
Acetato de cálcio	$\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Vetec	99%
Acetato de zinco	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Merck	99,50%
Fosfato de amônio	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	Synth	98,00%
Hidróxido de amônio	$\text{NH}_4\text{OH}$	Merck	99,00%
Pentóxido de fósforo	$\text{P}_2\text{O}_5$	Isofar	98,0%
Alizarina amarelada	$\text{C}_{13}\text{HgN}_3\text{NaO}_5$	Vetec	Solução, 1%

**Tabela 3.1:** *Relação dos reagentes utilizados*

### 3.2 Métodos instrumentais

#### 3.2.1 Difractometria de raios-X (DRX)

A identificação de fases cristalinas de um material por difração de raios-X baseia-se na incidência de um feixe monocromático de pequeno comprimento de onda, o qual é difratado por planos de alta concentração atômica da amostra periodicamente distribuídos, ocorrendo interferências destrutivas ou construtivas entre as ondas difratadas. As interferências construtivas

produzem reflexões em certas direções definidas pela lei de Bragg, de acordo com a equação 3.1, onde  $n$  é inteiro e corresponde à ordem de difração,  $\lambda$  é o comprimento de onda característico do feixe,  $\theta$  é o ângulo de incidência e  $d$  é a distância interplanar.

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad (3.1)$$

Obtêm-se então informações referentes às distâncias interplanares dos planos cristalográficos e à intensidade da reflexão, possibilitando a caracterização da fase cristalina ordenada reticularmente. Estes dados permitem computar os parâmetros da rede cristalina e identificar o composto através de base de dados ICDD, que atualmente contém até 90.000 itens. Essa técnica é, às vezes, chamada de difratometria de pó, já que não precisa de monocristais para o refinamento da estrutura, mas apenas o composto triturado.

A difratometria de raios-X possibilita a identificação dos produtos obtidos, assim como a verificação das fases cristalina e amorfa. Se os sistemas obtidos forem complexos como, por exemplo, soluções sólidas ou compostos mistos, a difratometria de raios-X aponta as fases individualmente, o que permite uma análise semi-quantitativa e qualitativa do processo de obtenção. A partir do difratograma de raios-X, na maioria dos casos, podem ser calculados os parâmetros de rede dos compostos individuais. O equipamento usado para registro de difratogramas foi o difratômetro Siemens Kristalloflex com radiação de cobre e filtro de níquel, no intervalo  $2\theta$   $4^\circ$ - $70^\circ$ .

Para a indexação dos difratogramas e refinamento dos parâmetros da rede, foi usado um pacote de programas computacionais Search-Match que se baseia na interpretação de imagens e no método dos mínimos quadrados (Diffrac:CNRS-França, AFD:Siemens-Alemanha, DHKL e outros).

## 3.3 Metodologia experimental elaborada

### 3.3.1 Síntese

#### Amostra 1

1. Em 50 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 20,68 g de  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução II - concentração: 1 M);

2. Foram misturadas as soluções (I) e (II), formando imediatamente uma massa volumosa coloidal (III);
3. À massa (III) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
4. À massa (III) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
5. A massa (III), tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a  $60^\circ\text{C}$ ; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
6. A seguir, a massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a  $80^\circ\text{C}$  até massa constante;
12. Quando houve a necessidade de um produto tratado a alta temperatura, o composto foi aquecido à temperatura de  $600^\circ\text{C}$  durante quarenta e oito horas;

## Amostra 2

1. Em 1150 ml de água deionizada foram dissolvidos - a  $60^\circ\text{C}$  - 2,38 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução I- concentração: 0,016 M). Em 375 ml de água deionizada foram dissolvidos

- em temperatura ambiente - 1,38 g de  $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (solução II - concentração: 0,008 M);
2. À solução (I) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
  3. À solução (I) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
  4. À solução (I), tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$  e mantida aquecida em sua temperatura inicial ( $60^\circ\text{C}$ ) sob agitação, fora adicionado a solução (II) mediante lento gotejamento. Imediatamente formou-se um precipitado branco de aspecto cristalino. Este processo de gotejamento consumiu aproximadamente duas horas. Durante o mesmo, o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
  5. A seguir, a massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
  6. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
  7. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
  8. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
  9. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
  10. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a  $80^\circ\text{C}$  até massa constante;
  11. Quando houve a necessidade de um produto tratado a alta temperatura, o composto foi aquecido à temperatura de  $1000^\circ\text{C}$  durante noventa e seis horas.

**Amostra 3**

1. Em 50 ml de água deionizada foram dissolvidos - a 60 °C - 15,41 g de  $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Ao dissolver o  $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , o líquido não ficou totalmente transparente por causa da hidrólise do acetato, com a formação de  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ; de modo que se formou o sistema coloidal (I);
3. O sistema coloidal (I) foi adicionado na solução (II) mediante lento gotejamento. Paulatinamente foi sendo formada uma massa volumosa coloidal (III). Ao final do processo o pH do sistema era em torno de 5;
4. A seguir elevou-se o pH da massa (III) até 11, mediante adição de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
5. A massa (III), tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a 60°C; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
6. A seguir, deixou-se a massa (III) em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a 80°C até massa constante;
12. Quando houve a necessidade de um produto tratado a alta temperatura, o composto foi aquecido à temperatura de 1000 °C durante noventa e seis horas.



**Amostra 4**

1. Em 50 ml de água foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 20,65 g de  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Foram misturadas as soluções (I) e (II), formando imediatamente uma massa volumosa coloidal (III).
3. À massa (III) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
4. À massa (III) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
5. A massa (III), tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a  $60^\circ\text{C}$ ; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
6. A seguir, a massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a  $80^\circ\text{C}$  até massa constante;
12. Não foi feito tratamento a alta temperatura.

**Amostra 5**

1. Em 50 ml de água foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 18,54 g de  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Foram misturadas as soluções (I) e (II), formando imediatamente uma massa volumosa coloidal (III).
3. À massa (III) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
4. À massa (III) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
5. A massa (III), tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a  $60^\circ\text{C}$ ; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
6. A seguir, massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a  $80^\circ\text{C}$  até massa constante;
12. Não foi feito tratamento a alta temperatura.

**Amostra 6**

1. Em 50 ml de água foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 14,83 g de  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  e 4,13 g de  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Foram misturadas as soluções (I) e (II), formando imediatamente uma massa volumosa coloidal (III);
3. À massa (III) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
4. À massa (III) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
5. A massa (III), tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a  $60^\circ\text{C}$ ; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
6. A seguir, massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a  $80^\circ\text{C}$  até massa constante;
12. Não foi feito tratamento a alta temperatura.

**Amostra 7**

1. Em 50 ml de água foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 11,13 g de  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  e 8,29 g de  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Foram misturadas as soluções (I) e (II), formando imediatamente uma massa volumosa coloidal (III);
3. À massa (III) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
4. À massa (III) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
5. A massa (III), tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a  $60^\circ\text{C}$ ; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
6. A seguir, massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a  $80^\circ\text{C}$  até massa constante;
12. Não foi feito tratamento a alta temperatura.

**Amostra 8**

1. Em 50 ml de água foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 7,41 g de  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  e 12,39 g de  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Foram misturadas as soluções (I) e (II), formando imediatamente uma massa volumosa coloidal (III);
3. À massa (III) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
4. À massa (III) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
5. A massa (III), tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a  $60^\circ\text{C}$ ; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
6. A seguir, massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a  $80^\circ\text{C}$  até massa constante;
12. Não foi feito tratamento a alta temperatura.

**Amostra 9**

1. Em 50 ml de água foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 3,71 g de  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  e 16,52 g de  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Foram misturadas as soluções (I) e (II), formando imediatamente uma massa volumosa coloidal (III);
3. À massa (III) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
4. À massa (III) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
5. A massa (III), tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a  $60^\circ\text{C}$ ; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
6. A seguir, massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a  $80^\circ\text{C}$  até massa constante;
12. Não foi feito tratamento a alta temperatura.

**Amostra 10**

1. Em 50 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 26,05 g de  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Foram misturadas as soluções (I) e (II), formando imediatamente uma massa volumosa coloidal (III);
3. À massa (III) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
4. À massa (III) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
5. A massa (III), tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a  $60^\circ\text{C}$ ; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
6. A seguir, massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a  $80^\circ\text{C}$  até massa constante;

12. Quando houve a necessidade de um produto tratado a alta temperatura, o composto foi aquecido à temperatura de 600 °C durante quarenta e oito horas.

### **Amostra 11**

1. Em 50 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 19,22 g de  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Foram misturadas as soluções (I) e (II), formando imediatamente uma massa volumosa coloidal (III);
3. À massa (III) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
4. À massa (III) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
5. A massa (III), tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a 60°C; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno mediante lento e contínuo gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
6. A seguir, massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;



11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a 80°C até massa constante;
12. Quando houve a necessidade de um produto tratado a alta temperatura, o composto foi aquecido à temperatura de 1000 °C durante noventa e seis horas;

### **Amostra 12**

1. Em 50 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 19,22 g de  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Ao tentar solubilizar a solução (I), se percebeu que o  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  não se dissolvia. Então a solução (I) foi aquecida até 70 °C;
3. A solução (I) foi adicionada na solução (II) mediante lento gotejamento. Paulatinamente foi se formando uma massa volumosa coloidal (III). Ao final do processo o pH do sistema era em torno de 5;
4. A seguir elevou-se o pH da massa (III) até 11, mediante adição de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
5. A seguir, massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
6. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5.
7. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
8. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
9. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
10. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a 80°C até massa constante;

11. Quando houve a necessidade de um produto tratado a alta temperatura, o composto foi aquecido à temperatura de 600 °C durante 48 horas.

### **Amostra 13**

1. Em 50 ml de água foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 13,02 g de  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e 10,32 g de  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Foram misturadas as soluções (I) e (II), formando imediatamente uma massa volumosa coloidal (III);
3. À massa (III) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
4. À massa (III) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
5. A massa (III), tratada com  $\text{NH}_4\text{OH}$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a 60°C; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ;
6. A seguir, massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $\text{P}_2\text{O}_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $\text{P}_2\text{O}_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;

11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a 80°C até massa constante;
12. Quando houve a necessidade de um produto tratado a alta temperatura, o composto foi aquecido à temperatura de 1000 °C durante noventa e seis horas;

#### **Amostra 14**

1. Em 50 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 13,02 g de  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  e 9,26 g de  $Sr(NO_3)_2$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(NH_4)_2HPO_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Foram misturadas as soluções (I) e (II), formando imediatamente uma massa volumosa coloidal (III)
3. À massa (III) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
4. À massa (III) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $NH_4OH$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
5. A massa (III), tratada com  $NH_4OH$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a 60°C; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $NH_4OH$ ;
6. A seguir, massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;

10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $P_2O_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $P_2O_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a  $80^\circ C$  até massa constante;
12. Quando houve a necessidade de um produto tratado a alta temperatura, o composto foi aquecido à temperatura de  $1000^\circ C$  durante noventa e seis horas.

### **Amostra 15**

1. Em 50 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 8,68 g de  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ , 6,89 g de  $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$  e 6,17 g de  $Sr(NO_3)_2$  (solução I - concentração: 1,75 M). Em 37,5 ml de água deionizada foram dissolvidos - em temperatura ambiente - 4,95 g de  $(NH_4)_2HPO_4$  (solução II - concentração: 1 M);
2. Foram misturadas as soluções (I) e (II), formando imediatamente uma massa volumosa coloidal (III);
3. À massa (III) adicionou-se 5 ml de alizarina amarelada;
4. À massa (III) foi adicionado hidróxido de amônio até pH 11. A solução de  $NH_4OH$  gotejava-se de uma bureta. O pH foi controlado pela cor da alizarina que se torna amarelado ao pH 11;
5. A massa (III), tratada com  $NH_4OH$ , foi aquecida sob agitação durante duas horas a  $60^\circ C$ ; durante o aquecimento o pH foi mantido em torno de 11 mediante lento e contínuo gotejamento de  $NH_4OH$ ;
6. A seguir, massa (III) foi deixada em repouso durante vinte e quatro horas para permitir uma melhor cristalização. O precipitado cristalino acumulou-se no fundo deixando um sobrenadante límpido;
7. Retirou-se o sobrenadante por sifonação e em seguida adicionou-se água deionizada em volume de aproximadamente dez vezes ao do sobrenadante retirado com o intuito de lavar o precipitado. Esperou-se decantar, o que aconteceu rapidamente. Repetiu-se então o processo por cinco vezes até que o sobrenadante adquirisse pH igual ao da água deionizada que era em torno de 5,5;
8. O precipitado foi separado por filtração no funil a vácuo;

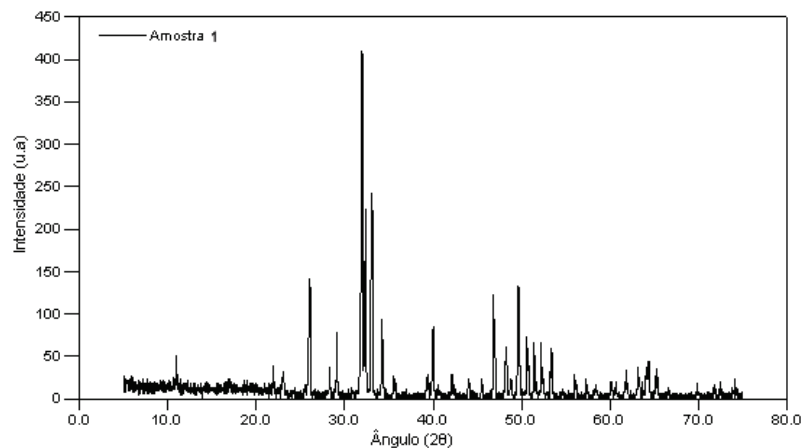
9. O precipitado, sem separar do papel de filtro, foi colocado em um vidro de relógio e deixado em um dessecador;
10. Após vinte e quatro horas no dessecador, foi introduzida uma cápsula com  $P_2O_5$  para desidratar o produto. Após mais vinte e quatro horas a cápsula foi trocada por outra contendo  $P_2O_5$  fresco para completar a secagem em temperatura ambiente;
11. Finalmente, o produto foi deixado para secar em uma estufa a  $80^\circ C$  até massa constante;
12. Quando houve a necessidade de um produto tratado a alta temperatura, o composto foi aquecido à temperatura de  $1000^\circ C$  durante noventa e seis horas.

## 4 Resultados

### 4.0.2 Difractometria de raios-X

#### Amostra 1

A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.1) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-09-0432, permite identificar o produto como hidroxiapatita  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  (figura 4.2).



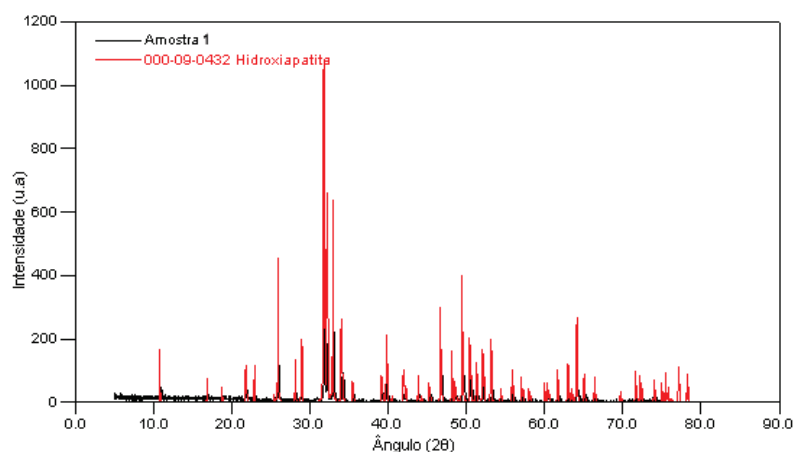
**Figura 4.1:** Difractograma da amostra 1

#### Amostra 2

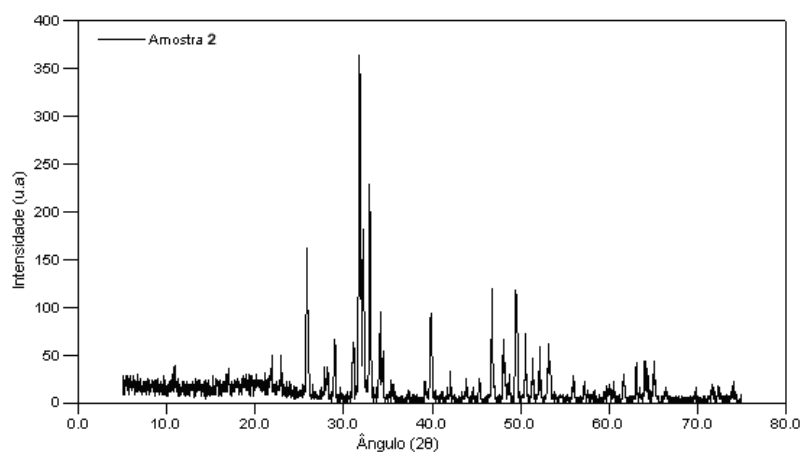
A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.3) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-09-0432, permite identificar o produto como hidroxiapatita  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  (figura 4.4).

#### Amostra 3

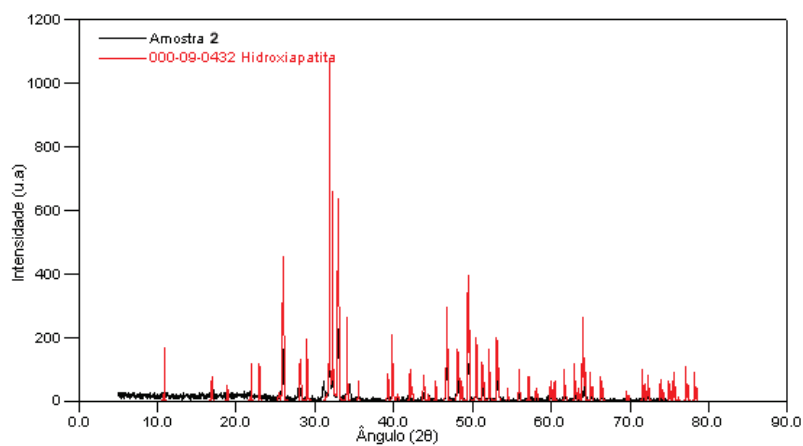
A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.5) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-09-0432, permite identificar o produto como hidroxiapatita  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ . Existe certa quantidade de uma segunda fase que não foi identificada (figura 4.6).



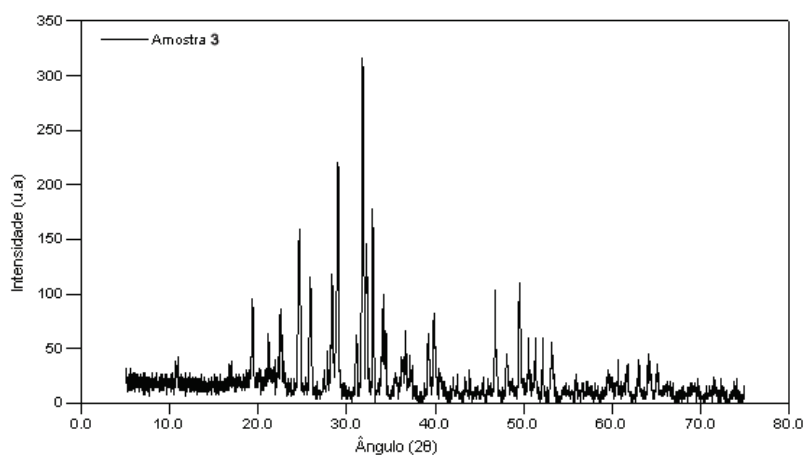
**Figura 4.2:** Sobreposição do difratograma da amostra 1 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-09-0432



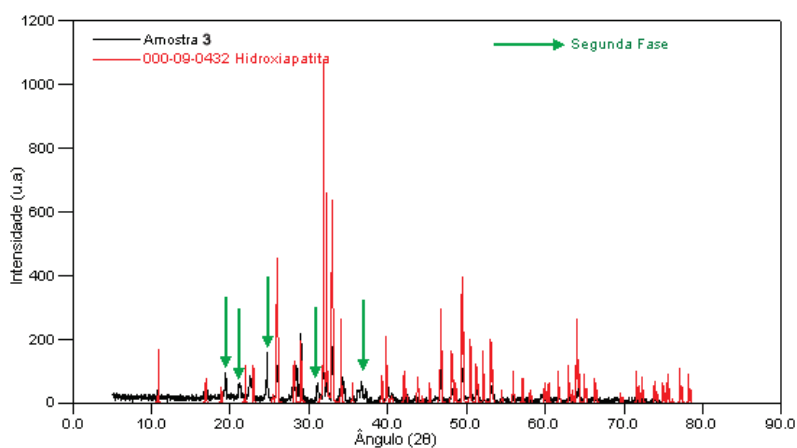
**Figura 4.3:** Difratograma da amostra 2



**Figura 4.4:** Sobreposição do difratograma da amostra 2 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-09-0432



**Figura 4.5:** Difratograma da amostra 3



**Figura 4.6:** Sobreposição do difratograma da amostra 3 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-09-0432

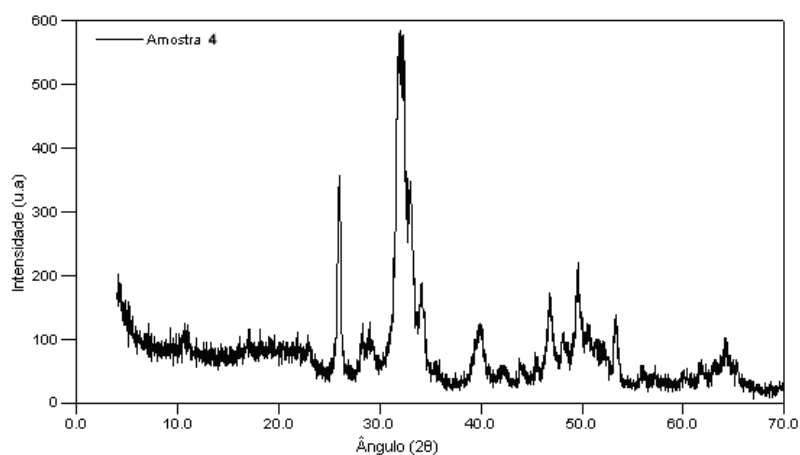
#### Amostra 4

A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.7) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-01-1008, permite identificar o produto como hidroxiapatita  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  (figura 4.8).

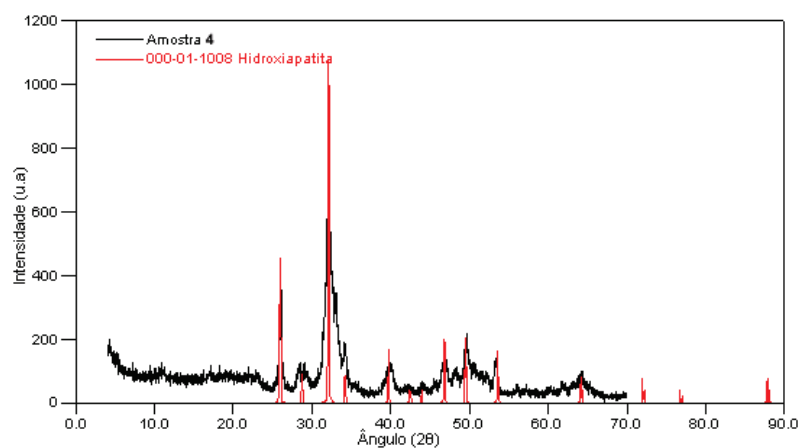
#### Amostra 5

A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.9) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-12-0361, permite identificar o produto como hidroxiapatita de Estrôncio  $\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  (figura 4.10).

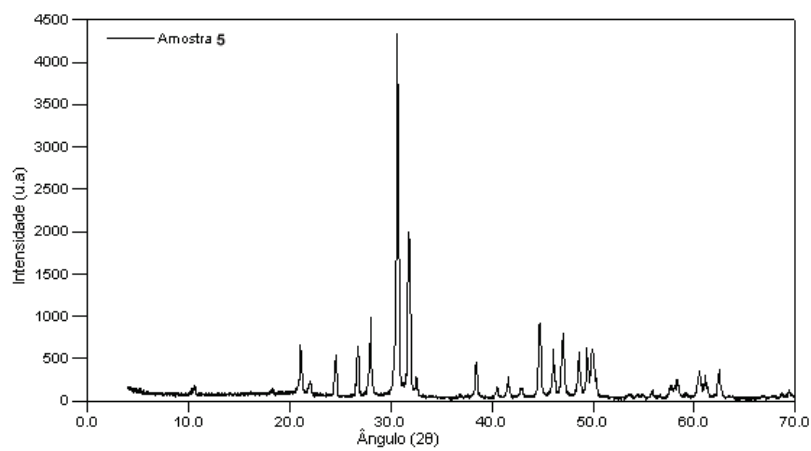




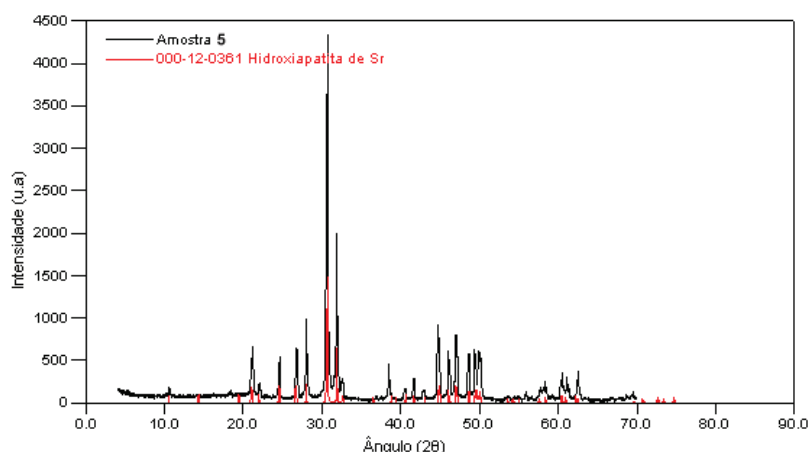
**Figura 4.7:** Difratograma da amostra 4



**Figura 4.8:** Sobreposição do difratograma da amostra 4 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-01-1008



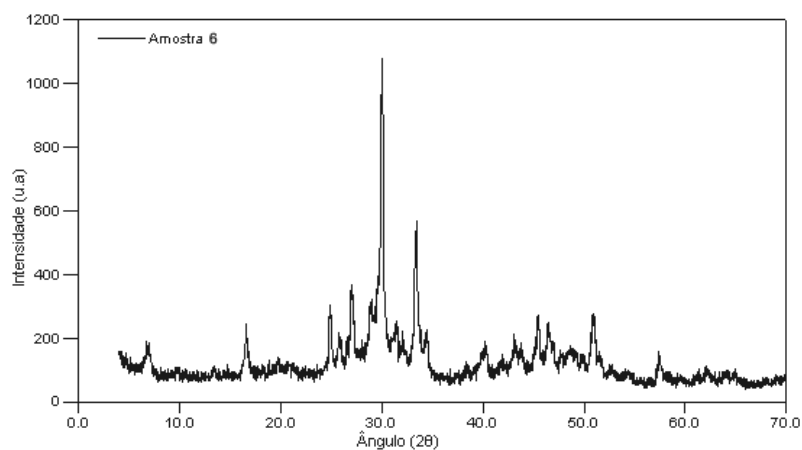
**Figura 4.9:** Difratograma da amostra 5



**Figura 4.10:** Sobreposição do difratograma da amostra 5 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-12-0361

### Amostra 6

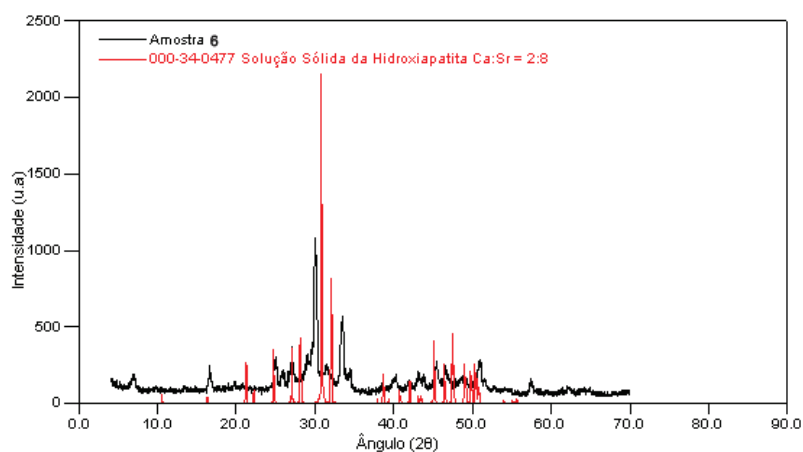
A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.11) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-34-0477, permite identificar o produto como solução sólida da hidroxiapatita  $\text{Ca}_1\text{Sr}_4(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  (figura 4.12).



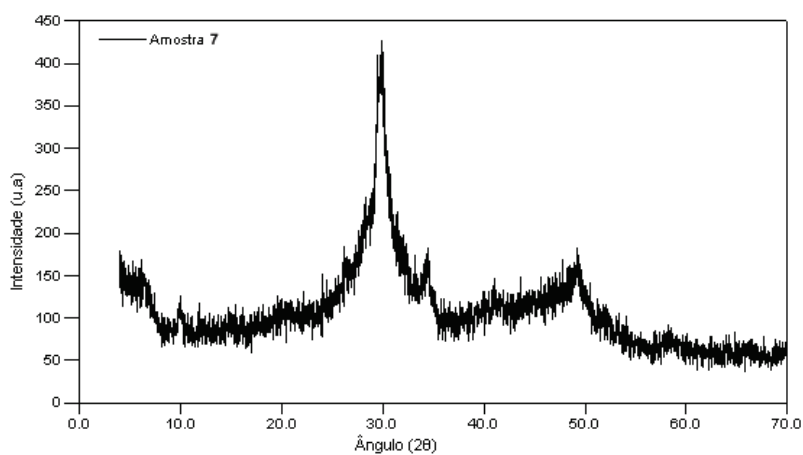
**Figura 4.11:** Difratograma da amostra 6

### Amostra 7

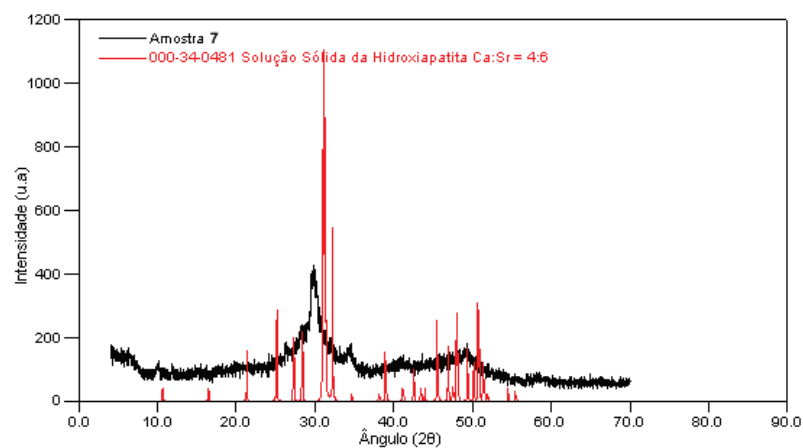
A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.13) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-34-0481, permite identificar o produto como solução sólida da hidroxiapatita  $\text{Ca}_2\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  (figura 4.14).



**Figura 4.12:** Sobreposição do difratograma da amostra 6 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-34-0477



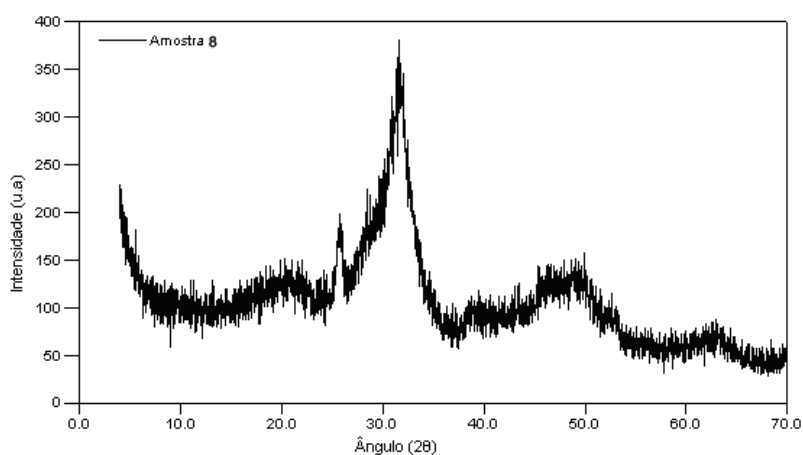
**Figura 4.13:** Difratograma da amostra 7



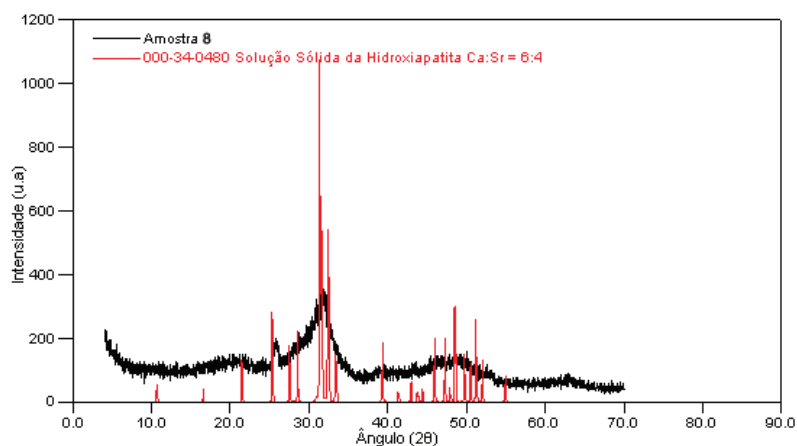
**Figura 4.14:** Sobreposição do difratograma da amostra 7 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-34-0481

### Amostra 8

A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.15) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-34-0480, permite identificar o produto como solução sólida da hidroxiapatita  $\text{Ca}_3\text{Sr}_2(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  (figura 4.16).



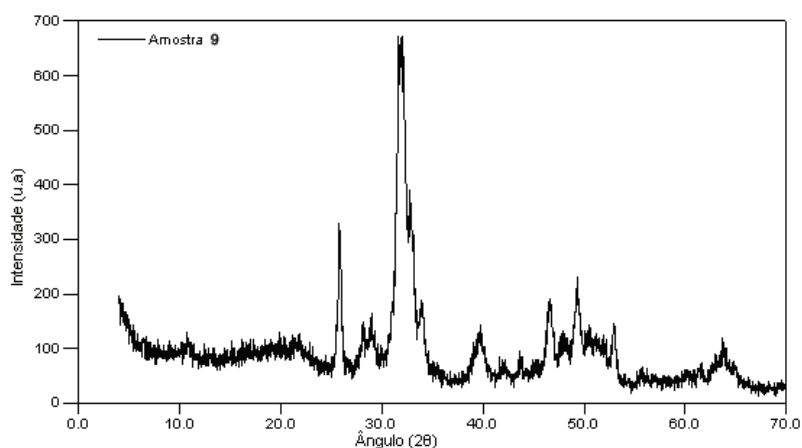
**Figura 4.15:** Difratograma da amostra 8



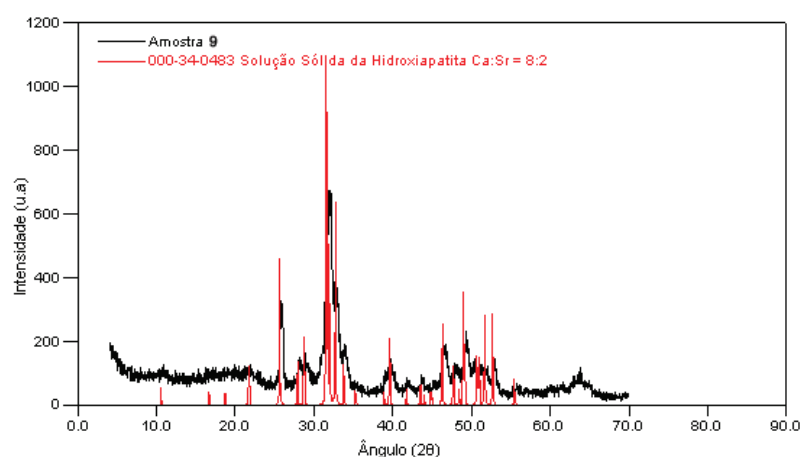
**Figura 4.16:** Sobreposição do difratograma da amostra 8 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-34-0480

### Amostra 9

A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.17) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-34-0483, permite identificar o produto como solução sólida da hidroxiapatita  $\text{Ca}_4\text{Sr}_1(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  (figura 4.18).



**Figura 4.17:** Difratoograma da amostra 9

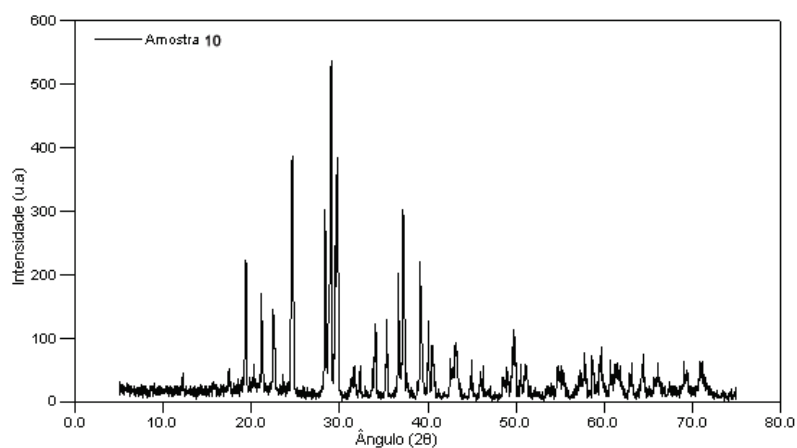


**Figura 4.18:** Sobreposição do difratograma da amostra 9 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-34-0483

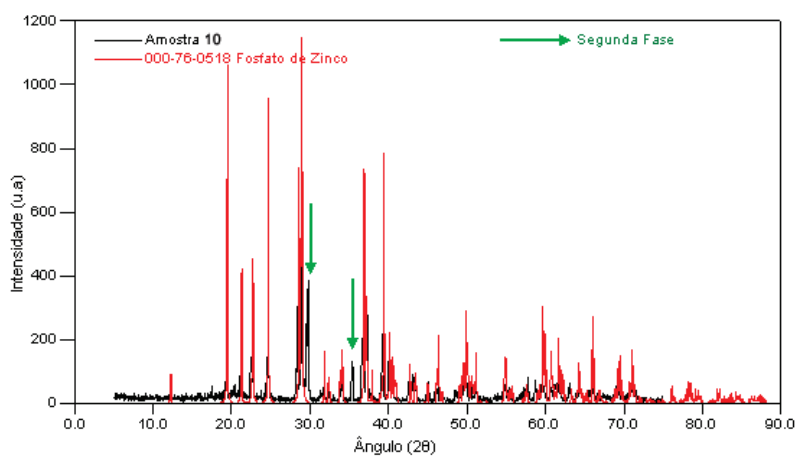
### Amostra 10

A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.19) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-76-0518, permite identificar o produto como fosfato de zinco,  $Zn_3(PO_4)_2$ , que é isoestrutural a  $\beta - Ca_3(PO_4)_2$  e que, por sua vez, é isoestrutural à whitlockita. Existe pequena quantidade de uma segunda fase (figura 4.20) com as seguintes reflexões:  $d = 2,54$   $I = 0,15$   
 $d = 3,00$   $I = 0,65$

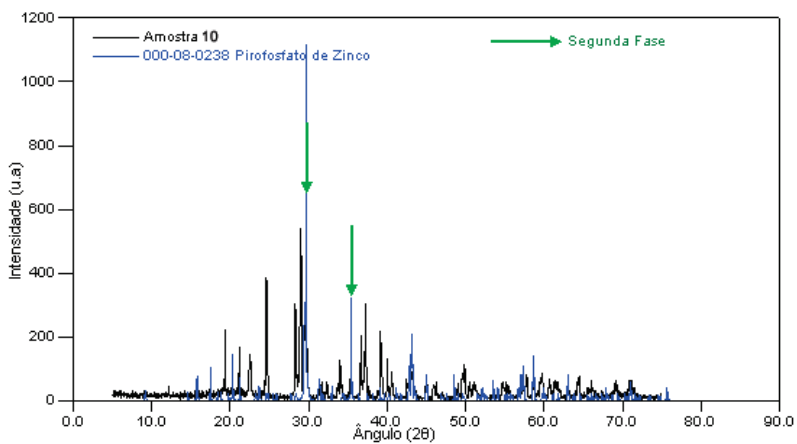
Estas ditas reflexões correspondem à presença do pirofosfato de zinco,  $Zn_2P_2O_7$ , ICDD-PDF2 file 000-08-0238, conforme as figuras 4.21 e 4.22), respectivamente.



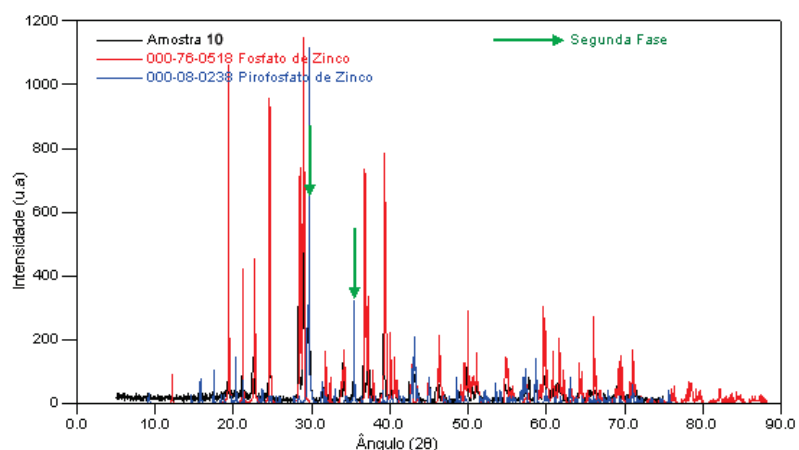
**Figura 4.19:** Difratoograma da amostra 10



**Figura 4.20:** Sobreposição do difratograma da amostra 10 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-76-0518



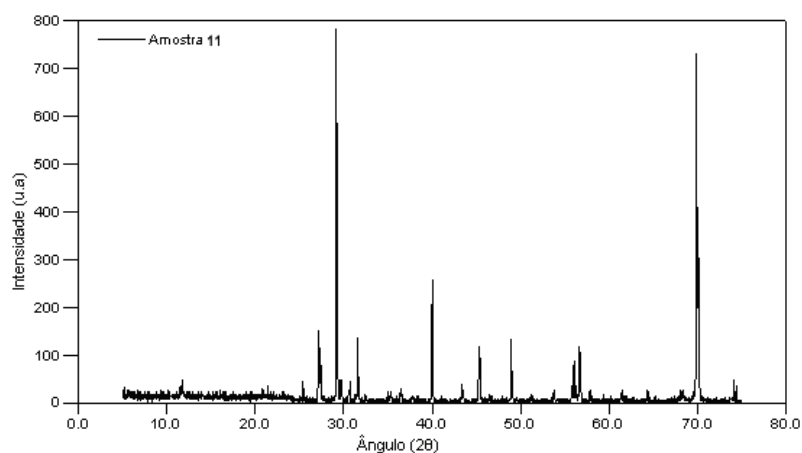
**Figura 4.21:** Sobreposição do difratograma da amostra 10 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-08-0238



**Figura 4.22:** Sobreposição do difratograma da amostra 10 com as fichas da base de dados ICDD-PDF2, file 000-76-0518 e 000-08-0238

### Amostra 11

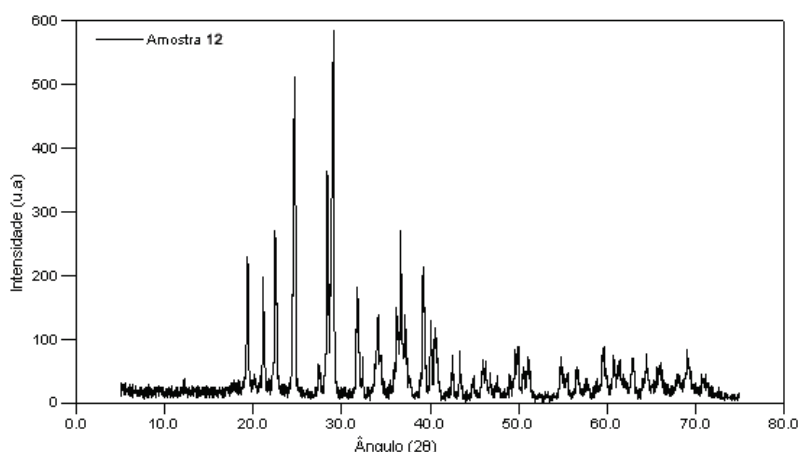
A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.23) com a base de dados ICDD-PDF2 não permitiu identificar o quadro como um composto descrito na literatura.



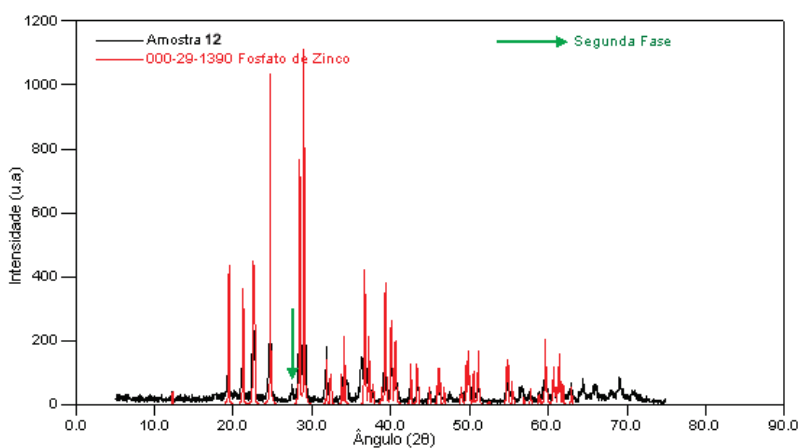
**Figura 4.23:** Difratograma da amostra 11

### Amostra 12

A comparação do difratograma de raios-X (Figura 4.24) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-29-1390, permite identificar o produto como fosfato de zinco  $Zn_3(PO_4)_2$  que é isoestrutural a  $\beta - Ca_3(PO_4)_2$  e que, por sua vez, é isoestrutural à whitlockita. Existe a presença de uma segunda fase que não pode ser identificada.



**Figura 4.24:** Difratoograma da amostra 12



**Figura 4.25:** Sobreposição do difratograma da amostra 12 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-29-1390

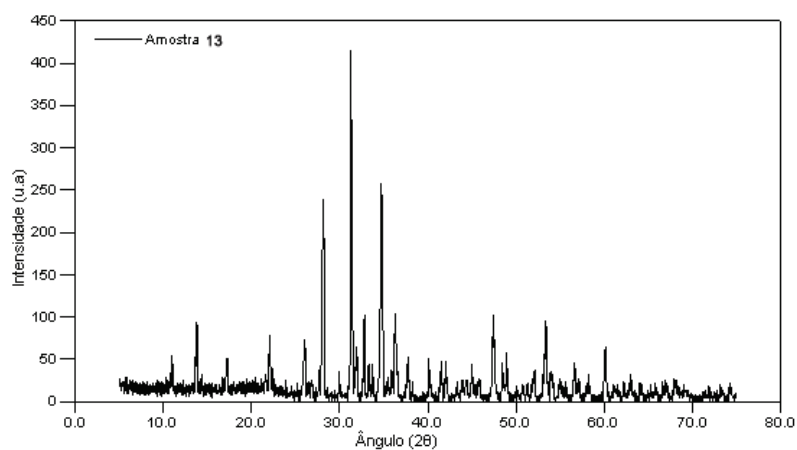
### Amostra 13

A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.26) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-70-1786, permite identificar o produto como whitlockita, isoestrutural a  $\text{Ca}_{18.19}\text{Mg}_{1.17}\text{Fe}_{0.83}\text{H}_{1.62}(\text{PO}_4)_{14}$  (figura 4.27).

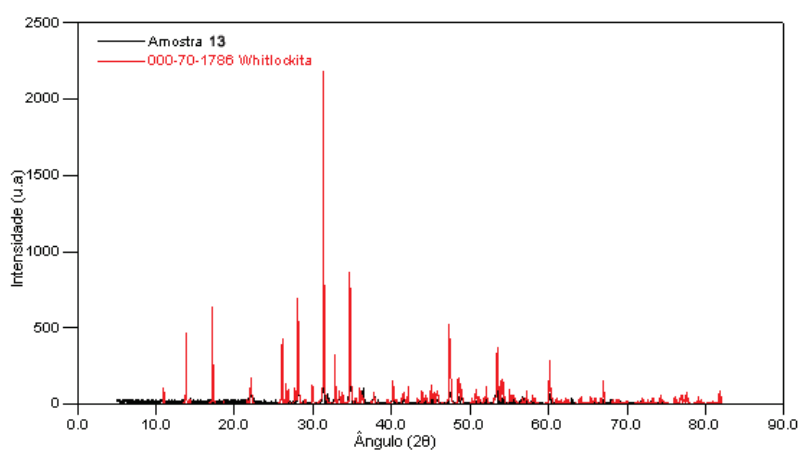
### Amostra 14

A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.28) com a base de dados ICDD-PDF2, file 000-51-0424, permite identificar o produto como isoestrutural ao fosfato de estrôncio e níquel -  $\text{Ni}_{2.4}\text{Sr}_{18.6}(\text{PO}_4)_{14}$  - que é isoestrutural a  $\beta - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  e que, por sua vez, é isoestrutural à whitlockita (figura 4.29).

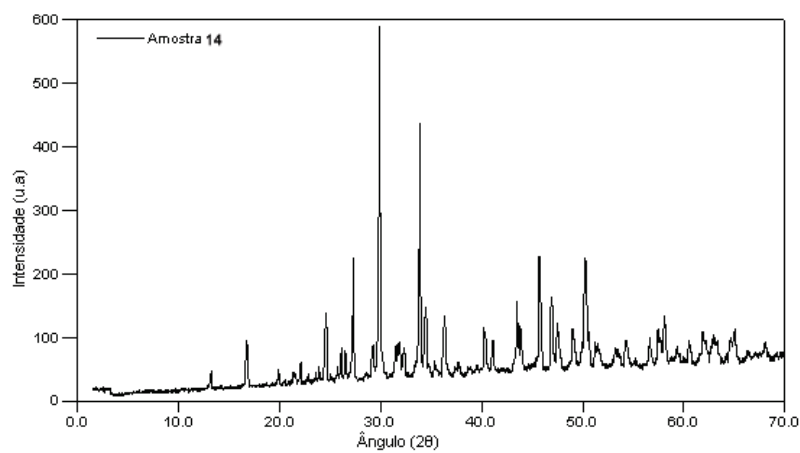




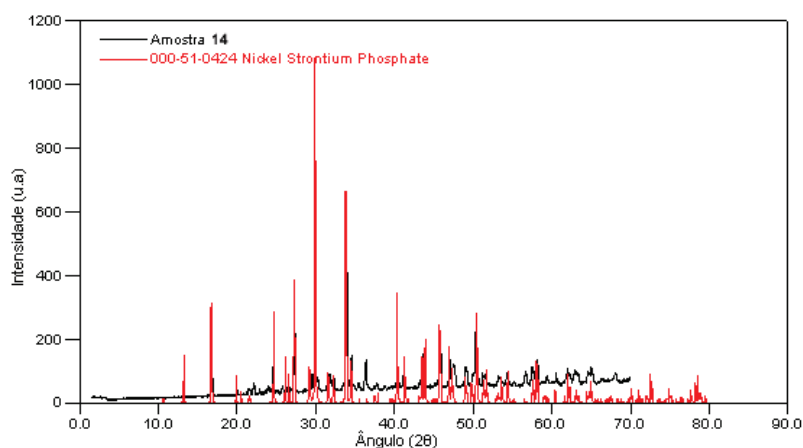
**Figura 4.26:** Difratograma da amostra 13



**Figura 4.27:** Sobreposição do difratograma da amostra 13 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-70-1786



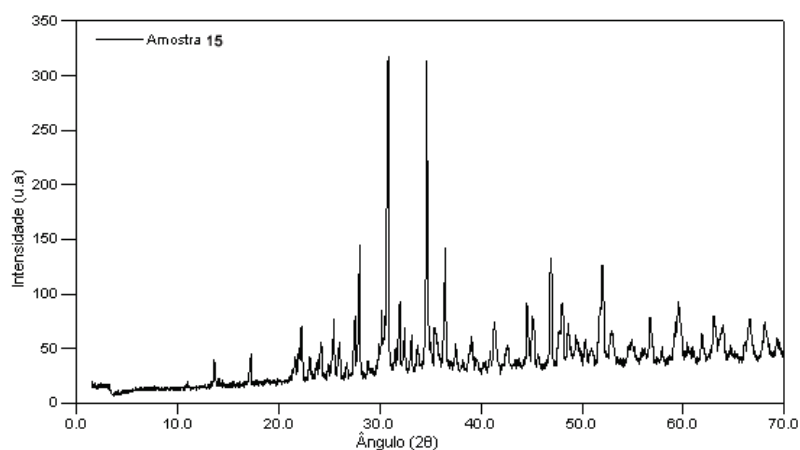
**Figura 4.28:** Difratograma da amostra 14



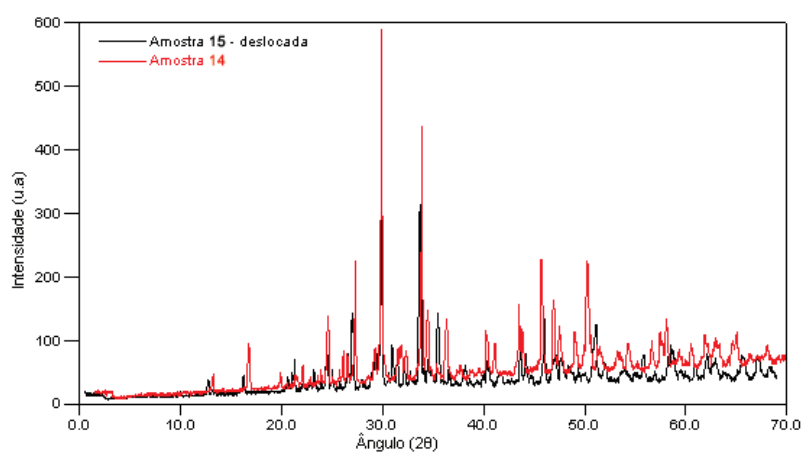
**Figura 4.29:** Sobreposição do difratograma da amostra 14 com a ficha da base de dados ICDD-PDF2, file 000-51-0424

### Amostra 15

A comparação do difratograma de raios-X (figura 4.30) com a base de dados ICDD-PDF2 não permitiu identificar o quadro como um composto descrito na literatura, todavia ao comparar com o difratograma da amostra 14 (figura 4.28), percebe-se que ocorreu um deslocamento de uma em relação à outra (figura 4.31).



**Figura 4.30:** Difratograma da amostra 15



**Figura 4.31:** *Deslocamento horizontal e sobreposição do difratograma da amostra 15 com o difratograma da amostra 14*

## 5 *Discussão*

Na tabela 5.1 estão resumidos os dados sobre as sínteses realizadas e condições da preparação. Um dos objetivos do presente trabalho foi a elaboração (ou aperfeiçoamento) da síntese da hidroxiapatita pura, já que, como se pode aferir no resumo bibliográfico, não existe um método padrão para fabricar o composto. Isto é compreensível, posto que as propriedades da HA devem responder aos mais variados requerimentos laboratoriais e tecnológicos. Por exemplo, a HA de baixa cristalinidade é mais apropriada para a obtenção de materiais porque a sua dissolução nos tecidos não precisa da energia adicional para a destruição da rede cristalina. Pelo contrário, a HA bem cristalina é mais adequada para a formação de blocos que não devem ser dissolvidos, pelo menos, não rapidamente.

O ponto chave da síntese da hidroxiapatita é garantir que o íon  $\text{OH}^-$  se fixe na rede hexagonal do fosfato. O meio alcalino, na maioria dos casos, é mantido pela adição do hidróxido de amônio. A dificuldade consiste no fato de que este composto existe só na forma da solução da amônia em água e, portanto, devido à evaporação de  $\text{NH}_3$ , a manutenção de uma concentração exata fica difícil. Obviamente é possível adicionar excesso de hidróxido de amônio, mas neste caso haveria o perigo da formação de outro composto com baixa solubilidade, isto é, o fosfato duplo de amônio-cálcio,  $\text{NH}_4\text{CaPO}_4$ . Portanto, precisa estabelecer um critério facilmente controlável para que o pH oscile em torno de 11. Vale ressaltar que, neste caso, o uso dos aparelhos para medir pH (“pH-metros”) não é desejável, posto que o eletrodo ativo contém solução de cloreto de potássio. Este sal, que está em contato com a amostra, pode contaminar a solução com uma posterior incorporação de potássio no produto final.

A necessidade de controlar o pH fez com que se procurasse um método simples mas demonstrativo: o uso do indicador alizarina amarelada que tem o ponto de mudança de cor justamente a pH 11. Isto permitiu fixar a alcalinidade no nível adequado para a formação da HA. Foram necessárias apenas 5 ml da solução alcoólica do indicador. Outra vantagem da alizarina é que pode ser usada em temperatura mais alta do que a ambiente. Na prática, é seguro usá-la até  $80^\circ\text{C}$ , que justamente é a melhor temperatura para a precipitação da HA.

Amostras	Elementos <sup>*)</sup>			Identificação		Saís utilizados
	Ca	Sr	Zn	Fase primária	Fase secundária	
1	5	-	-	HA-Ca	-	Nitrato de cálcio
2	5	-	-	HA-Ca	-	Acetato de cálcio
3	5	-	-	HA-Ca	não identificada	Acetato de cálcio
4	5	-	-	HA-Ca	-	Nitrato de cálcio
5	-	5	-	HA-Sr	-	Nitrato de estrôncio
6	1	4	-	solução solida: HA-Ca-Sr	-	Nitrato de cálcio e de estrôncio
7	2	3	-	solução solida: HA-Ca-Sr	-	Nitrato de cálcio e de estrôncio
8	3	2	-	solução solida: HA-Ca-Sr	-	Nitrato de cálcio e de estrôncio
9	4	1	-	solução solida: HA-Ca-Sr	-	Nitrato de cálcio e de estrôncio
10	-	-	5	whitlockita	pirofosfato de zinco	Nitrato de zinco
11	-	-	5	não identificada	-	Acetato de zinco
12	-	-	5	whitlockita	óxido de zinco	Acetato de zinco
13	2,5	-	2,5	whitlockita	-	Nitrato de cálcio e de zinco
14	-	2,5	2,5	whitlockita	-	Nitrato de estrôncio e de zinco
15	5/3	5/3	5/3	whitlockita	-	Nitrato de cálcio, estrôncio e de zinco

\*) Coeficientes estequiométricos

**Tabela 5.1:** Características das sínteses realizadas e condições experimentais

No que diz respeito aos reagentes, neste trabalho, como se segue da listagem na tabela 5.1, a fonte de cálcio pode ser tanto o nitrato quanto o acetato deste elemento. O acetato é preferível, em princípio, pois não é tão higroscópico quanto o nitrato. Sob o ponto de vista tecnológico essa consideração pode não ser procedente, já que o custo do acetato de alta pureza é maior do que o do nitrato.

Como mostram os dados da difratometria de raios-X, a comparação dos dados das amostras 1 e 4 revela excelente reprodutibilidade do método escolhido. A única diferença é que a amostra 1 tem uma cristalinidade mais pronunciada. Contudo, esta diferença pode ser atribuída à velocidade de gotejamento de  $\text{NH}_4\text{OH}$  e aos tempos de repouso da solução, que nem sempre foram rigorosamente controlados.

Como era de esperar, a metodologia escolhida mostrou-se perfeitamente aplicável à síntese da HA contendo estrôncio em vez de cálcio, devido à isoestruturalidade dos dois compostos. Realmente, a amostra 5 possui um kit de intensidades e distâncias interplanares que exatamente correspondem à ficha da HA de estrôncio puro do banco de dados ICDD. Posteriormente, isto permitiu supor que a metodologia poderia ser empregada também para a obtenção de soluções sólidas contendo cálcio e estrôncio em diferentes proporções. As preparações das amostras 6-9 foram realizadas, para cálcio e estrôncio, nas seguintes proporções: 1:4, 2:3, 3:2 e 4:1.

A comparação dos difratogramas das soluções sólidas mostrou que a cristalinidade das amostras ricas em um só elemento (seja cálcio ou estrôncio) é mais pronunciada do que aquelas das amostras 7 e 8 (proporções 2:3 e 3:2). Isto pode ser devido a um desordenamento da estrutura quando ambos os cátions estão presentes em quantidades comparáveis. É para ser notado que as amostras de 5 a 9 não foram tratadas a altas temperaturas, pois a difratometria de raios-X deu base para uma identificação inequívoca. Os dados obtidos também correspondem aos resultados da difração de raios-X obtidos paralelamente por pesquisadores britânicos [48]. Durante o 8º Congresso Mundial de Biomateriais, na Holanda (2008), estes autores esclareceram que as amostras deles sim, foram tratadas termicamente.

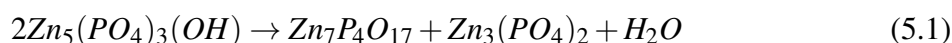
Deste modo, a difratometria de raios-X mostrou que as amostras de 1 a 9 possuem a estrutura de HA. A formação de uma segunda fase de difícil identificação foi observada apenas num caso (amostra 3): quando acetato de cálcio e monohidrogenofostato de amônio foram utilizados em concentrações excessivamente altas.

No que diz respeito à introdução do zinco na hidroxiapatita, é sabido que este elemento não é o melhor candidato para a substituição de cálcio na formação da HA, pois o raio iônico do zinco ( $0.74 \text{ \AA}$ ) é menor do que do cálcio ( $0.99 \text{ \AA}$ ). A diferença constitui em 25% e, assim, a probabilidade de substituição é pequena, mas existe; tudo depende da matriz na qual isto

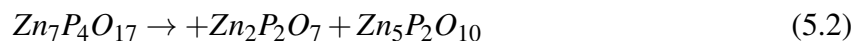
ocorreria. Portanto, foi realizada a tentativa de se obter tal composto semelhante ao caso do estrôncio fazendo uso das condições elaboradas para HA clássica.

Foi confirmado que no caso do zinco puro, assim como nos casos das supostas soluções sólidas cálcio-zinco (amostras de 10 a 15) forma-se outra fase. Essa foi identificada como whitlockita, outro fosfato de cálcio bioativo, cuja estrutura corresponde a  $\beta - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ . Nela, conforme a literatura o zinco pode paulatinamente substituir o cálcio formando soluções sólidas.

Este resultado pode ser explicado do seguinte modo. No primeiro momento, a HA com zinco pode se formar, mas a estrutura da apatita resultante é extremamente instável e talvez poderia ser mantida somente a baixa temperatura. Mesmo sem tratamento térmico rapidamente se decompõe em  $\beta - \text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$  e um fosfato condensado, conforme a reação 5.1:

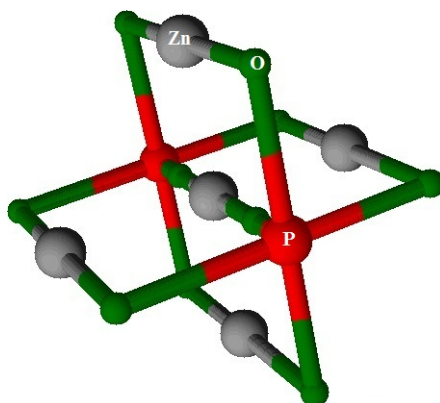


No entanto, no difratograma, não foi observada a formação de heptazincopolifosfato,  $\text{Zn}_7\text{P}_4\text{O}_{17}$ , mas sim do pirofosfato  $\text{Zn}_2\text{P}_2\text{O}_7$  (file 000-08-0238). Baseando-se em química dos fosfatos de cálcio, pode-se propor o mecanismo da formação desta última fase a partir do heptazincopolifosfato:

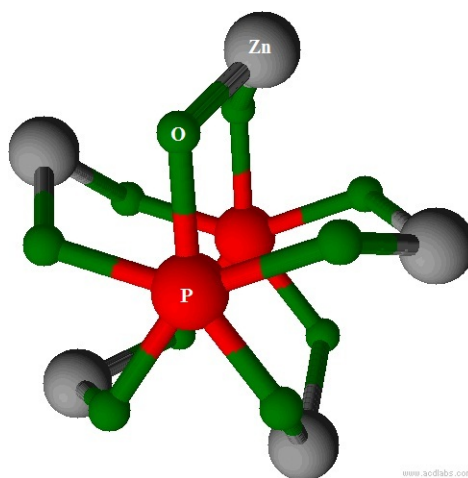


A ausência das reflexões do segundo composto que figura na reação 5.2 não impede que se postule sua existência, posto que os fosfatos de alto grau de condensação precisam de tempos prolongados para a cristalização ficando por longos períodos em estado amorfo. Para este composto foi calculada, a partir da estequiometria, a composição  $\text{Zn}_5\text{P}_2\text{O}_{10}$ . Neste caso, os tetraedros  $\text{PO}_4$  estão realmente condensados até seu grau máximo, isto é, todos os oxigênios ao redor do fósforo estão ligados pelas pontes de zinco, conforme o esquema estrutural inicial tridimensional que consta na figura 5.1. Esta imagem foi otimizada com base na técnica da mecânica molecular levando em conta deformação de ligações e ângulos, rotação interna e interações de Van der Waals não ligantes. Este modelo é mostrado na figura 5.2. As imagens foram confeccionadas utilizando o programa 3-D Viewer - ACDLABS12.0 [49]. Contudo, é preciso estar ciente de que ambos os modelos são apenas aproximações ilustrativas, e não pretendem fornecer a informação estrutural completa e definitiva.

Finalmente, em relação às soluções sólidas Ca-Zn, pode se concluir que sua estrutura é aquela das whitlockitas, agora parcialmente substituídas, o que não é surpreendente já que,



**Figura 5.1:** Esquema estrutural inicial do  $Zn_5P_2O_{10}$ .



**Figura 5.2:** Apresentação 3-D após a minimização da energia potencial do  $Zn_5P_2O_{10}$ .

na natureza, esta estrutura pode englobar até três cátions diferentes, incluindo ferro, níquel, manganês e outros. Nestas soluções sólidas pode participar também o magnésio - outro protetor ósseo. Este caminho pode ser considerado promissor para a síntese de biomateriais para o uso na ortopedia.



## 6 *Conclusões*

1. Foi elaborada metodologia viável e reproduzível para a síntese de hidroxiapatitas contendo somente cálcio e somente estrôncio, usando alizarina amarelada para o controle de pH.
2. Usando referida metodologia foram obtidas soluções sólidas cálcio-estrôncio em todo o intervalo de concentrações e mostrado que as amostras de maior cristalinidade formam-se nos extremos desse intervalo.
3. Foi mostrado que as tentativas de se obter hidroxiapatita com zinco levam a formação de outro composto bioativo, a whitlockita,  $\beta - \text{Ca}(\text{Zn})_3(\text{PO}_4)_2$ .
4. Está sendo proposto o mecanismo da formação de whitlockita a partir do “batch” destinado a obtenção da hidroxiapatita. É confirmada a presença da segunda fase que é o pirofosfato de zinco. Foi sugerido esquema estrutural da fase amorfa  $\text{Zn}_5\text{P}_2\text{O}_{10}$
5. No caso da whitlockita foi confirmada a existência de soluções sólidas cálcio-zinco, o que abre as perspectivas de uso desta matriz para a fabricação de materiais bioativos.

## *Referências Bibliográficas*

- 1 CESAR; CEZAR. *Biologia*. [S.l.]: Saraiva, 2009. [Http://biologiacesarcezar.com.br](http://biologiacesarcezar.com.br). Acessado em 12/05/2009.
- 2 COSTANTINO, P. D. et al. Experimental hydroxyapatite cement cranioplasty. *Plast Reconstr Surg*, v. 90, n. 2, p. 174–185, 1992.
- 3 TERRA, J. et al. The structure of strontium-doped hydroxyapatite: an experimental and theoretical study. *Phys Chem Chem Phys*, 2009.
- 4 YASHIMA, M. et al. Crystal structure analysis of b-tricalcium phosphate  $Ca_3(PO_4)_2$  by neutron powder diffraction. *J Solid State Chem*, v. 175, p. 272–277, 2003.
- 5 GONZALEZ, R. et al. Long-terms results of the coralline porous hydroxyapatite hap-200 as bone implant's biomaterial in orthopedics and traumatology. *CENIC Biological Sciences have*, 2001.
- 6 MALZAC, A. *Hidroxiapatita dopada pelo gálio para potencial uso em ortopedia*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2008.
- 7 LAURENCIN, C. T.; KHAN, Y. *Bone graft and bonegraft substitutes: a brief history*. [S.l.]: ASTM International, 2004.
- 8 KHAN, S. N.; TOMIN, E.; LANE, J. M. Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am*, 2000.
- 9 TOMFORD, W. W. Bone allografts: Past, present and future. *Cell Tissue Bank*, 2000.
- 10 MAINARD. *Les substituts osseux em 2001*. Romillat. [S.l.]: GESTO (Association pour L'etude des Greffes ET substituts Tissulaires en Orthopédie), 2001.
- 11 BOIVIN, G. The hydroxyapatite crystal: a closer look. *Medicographia*, v. 29, n. 2, 2007.
- 12 POUTARD, F. G. E. New trends in bio-inorganic chemistry. In: \_\_\_\_\_. 2nd. ed. London: Academic Press, 1978. cap. Phosphorus and bone.
- 13 JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 11. ed. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2008.
- 14 SANTOS, E. A. dos. *Influência química e topográfica de hidroxiapatita e fosfato  $\beta$ -tricálcico sobre o comportamento de osteoblastos humanos*. Tese (Doutorado) — Universidadefederal do Rio de Janeiro, Fevereiro 2008.
- 15 DOROZHKIN, S. V.; EPPLE, M. Biological and medical significance of calcium phosphates. *Angew Chem, Int Ed*, v. 41, n. 17, p. 3130–3146, 2002.

- 16 VALLET-REGI, M.; GONZALEZ-CALBET, J. M. Calcium phosphates as substitution of bone tissues. *Progr Solid State Chem*, v. 32, n. 1-2, p. 1–31, 2004.
- 17 WOPENKA, B.; PASTERIS, J. D. A mineralogical perspective on the apatite in bone. *Mater Sci Eng: C*, v. 25, n. 2, p. 131–143, 2005.
- 18 BICALHO, S. M. C. M.; BORGES, A. P. B.; REZENDE, C. de F. *HAP-91® e COL.HAP-91®: Casuísticas e estudos científicos*. 3. ed. [S.l.]: Sabará, 2008.
- 19 AMARAL, D. M.; MENDONÇA, V. O.; LAURINO, L. B. *Patologia Óssea: Fundamentos*. [S.l.]: BYK, 1994.
- 20 WEISS, R. E.; REDDY, A. H. Appearance of fibronectin during the differentiation of cartilage, bone and bone marrow. *J Cell Biol*, v. 88, p. 630–636, 1981.
- 21 MELLONIG, J. T. Porous particulate hydroxyapatite in a human periodontal osseous defect: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*, v. 11, n. 3, p. 217–223, 1991.
- 22 RESENDE, L. C. N. *INTERAÇÃO BIOLÓGICA: implante - tecido ósseo*. [S.l.]: Almed, 1993.
- 23 DOROZHKIN, S. V. Calcium orthophosphate-based biocomposites and hybrid biomaterials. *J Mater Sci*, v. 44, p. 2343–2387, 2009.
- 24 ELLIOT, J. C. *Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates*. Amsterdam [The Netherlands]: Elsevier, 1994. (Studies in inorganic chemistry, 18).
- 25 ELLIOT, J. C. Les matériaux en phosphate de calcium. aspects fondamentaux. *Sauramps Medical*, 1998.
- 26 KIM, H. et al. Process and kinetics of bonelike apatite formation on sintered hydroxyapatite in a simulated body fluid. *Biomaterials*, v. 26, p. 4366–4373, 2005.
- 27 DOROZHKIN, S. V. Calcium orthophosphates. *J Mater Sci*, v. 42, p. 1061–1106, 2007.
- 28 GUASTALDI, A. C. et al. Estudo da influência dos ions  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $SO_4^-$  e  $CO_3^{2-}$  na cristalização biomimética de fosfato de calcio amorfo (ACP) e conversão a fosfato octacalcio (OCP). *Química Nova*, v. 30, n. 4, p. 892–896, 2007.
- 29 JAFFE, W. L.; SCOTT, D. F. Total hip arthroplasty with hydroxyapatite-coated prostheses. *J Bone Miner Res. Am Ed*, n. 78-A, p. 1918–1934, 1996.
- 30 FURLONG, R. J. The furlong hydroxyapatite ceramic coated total hip replacement. *Joint Replacement Instrumentation Ltd*, p. 16, 1987.
- 31 OONISHI, H. Orthopaedic applications of hydroxyapatite. In: *3rd International Conference of Biointeractions*. London, U.K.: [s.n.], 1990. v. 12, p. 171–178.
- 32 ONO, I. et al. A study on bone induction in hydroxyapatite combined with bone morphogenetic protein. *Plast Reconstr Surg*, v. 90, n. 5, p. 870–879, 1992.
- 33 FERRER, E. et al. Osteocoral en el tratamiento de lesiones pseudotumorales o tumorales benignas del tejido óseo. *Rev méd electrón*, v. 1, n. 27, 2005.

- 34 MAVROPOULOS, E. *A hidroxiapatita como removedora de chumbo*. Dissertação (Mestrado) — Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999.
- 35 SUPOVA, M. Problem of hydroxyapatite dispersion in polymer matrices: a review. *J Mater Sci Mater Med*, 2009.
- 36 SÁNCHEZ-PASTENESA, E.; REYES-GASGA, J. Determination of the point and space groups for hydroxyapatite by computer simulation of cbcd electron diffraction patterns. *Rev. Mex. Fis*, 2005.
- 37 KOUTSOPOULOS, S. Synthesis and characterization of hydroxyapatite crystals: A review study on the analytical methods. *J Biomed Mater Res*, v. 62, n. 4, p. 600–612, 2002.
- 38 CHOW, L. C. et al. *Monographs in Oral Science: Octacalcium Phosphate*. [S.l.]: Karger, 2001.
- 39 SANTOS, M. L. et al. Síntese de hidroxiapatita pelo método sol-gel utilizando precursores alternativos: nitrato de cálcio e ácido fosfórico.
- 40 LU, H.; QU, Z.; ZHOU, Y. Preparation and mechanical properties of dense polycrystalline hydroxyapatite through freeze-drying. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, v. 9, p. 583–587, 1998.
- 41 BOW, J.-S.; LIOU, S.-C.; CHEN, S.-Y. Structural characterization of room-temperature synthesized nano-sized b-tricalcium phosphate. *Biomaterials*, v. 25, p. 3155–3161, 2003.
- 42 LAGIER, R.; BAUD, C. A. Magnesium whitlockite, a calcium phosphate crystal of special interest in pathology. *Pathol Res Pract*, 2003.
- 43 SUCHANEK, W. L. et al. Preparation of magnesium-substituted hydroxyapatite powders by the mechanochemical-hydrothermal method. *Biomaterials*, v. 25, p. 4647–4657, 2004.
- 44 DICKENS, B.; SCHROEDER, L. W.; BROWN, W. E. Crystallographic studies of the role of magnesium as a stabilizing impurity in b-tricalcium diphosphate. i. crystal structure of pure b-tricalcium diphosphate. *J Solid State Chem*, v. 10, n. 3, p. 232–248, 1974.
- 45 ORLOVA, A. I. et al. Calcium thorium phosphate (whitlockite type mineral). synthesis and structure refinement. *Crystallography Reports*, v. 54, n. 4, p. 591–597, 2009.
- 46 BIGI, A. et al. Isomorphous substitutions in b-tricalcium phosphate: The different effects of zinc and strontium. *J Inorg Biochem*, v. 66, n. 4, p. 259 – 265, 1998.
- 47 KANNAN, S. et al. Synthesis and structure refinement of zinc-doped b-tricalcium phosphate powders. *J. Am. Ceram. Soc.*, v. 92, n. 7, p. 1592–1595, 2009.
- 48 O'DONNELL, M. D. et al. Structural analysis of a series of strontium-substituted apatites. *Acta Biomater*, v. 4, p. 1455–1464, 2008.
- 49 ACDLABS. *ACD/3D Viewer(freeware version) - Advanced Chemistry Development, Inc.* Oct 2008. [Http://www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com). Acessado em 31/12/2009.

# 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](#)