



UNIVERSIDADE DE UBERABA

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E EXTENSÃO

MESTRADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

MESTRADO PROFISSIONAL

LUÍS GUSTAVO FRANÇA MAGALHÃES

PRODUÇÃO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO

UBERABA – MG

2024

LUÍS GUSTAVO FRANÇA MAGALHÃES

PRODUÇÃO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade de Uberaba como requisito para obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

Orientador (a) Prof. (a): Dr. José Roberto Delalibera Finzer

UBERABA – MG

2024

Catálogo elaborado pelo Setor de Referência da Biblioteca Central UNIUBE

M27p Magalhães, Luís Gustavo França.
Produção de hidroxiapatita de cálcio / Luís Gustavo França
Magalhães. – Uberaba (MG), 2024.
30 f. : il., color.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de Uberaba. Programa de Pós-
Graduação Profissional em Engenharia Química. Área de concentração:
Desenvolvimento e Processos Químicos Agroindustriais.
Orientador: Prof. Dr. José Roberto Delalibera Finzer.

1. Fosfato de cálcio. 2. Química. 3. Biocompatibilidade. I. Finzer, José
Roberto Delalibera. II. Universidade de Uberaba. Programa de Pós-
Graduação Profissional em Engenharia Química. IV. Título.

CDD 546

Tatiane da Silva Viana – Bibliotecária – CRB-6/3171

LUÍS GUSTAVO FRANÇA MAGALHÃES

PRODUÇÃO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Engenharia Química do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química - Mestrado Profissional da Universidade de Uberaba (PPGEQ-MP/UNIUBE).

Área de Concentração: Desenvolvimento de Processos Químicos Agroindustriais

Aprovado em: 30/07/2024

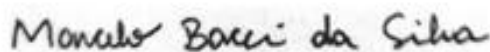
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. José Roberto Delalibera Finzer - Orientador
Universidade de Uberaba



Prof(a). Dr(a). Ana Paula Silva Capuci
Universidade de Uberaba



Prof. Dr. Marcelo Bacci da Silva
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

RESUMO

A hidroxiapatita de cálcio (HAp), cuja fórmula química é representada por $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, é um fosfato de cálcio com características estruturais e químicas semelhantes à estrutura mineral dos ossos e dentes humanos devido à sua grande biocompatibilidade e bioatividade. É comumente aplicada na produção e comercialização de produtos cosméticos, de higiene e também na engenharia de tecidos e na medicina regenerativa. Este componente é considerado o maior tecido duro humano, que é constituído por até 69% da massa óssea natural. A HAp é encontrada em fontes naturais como casca de ovo, ossos bovinos, conchas e corais. O objetivo desse estudo foi realizar a síntese da hidroxiapatita por meio do processo sol-gel, utilizando ácido fosfórico e nitrato de cálcio tetra-hidratado como reagentes. Foi obtido um rendimento de 93,46% e diâmetro de Sauter igual a 0,037 mm, com a análise detalhada das características granulométricas e do processo de obtenção e quantificação de cálcio e fósforo com valores de 40,07% e 42,50%, respectivamente. Esses resultados contribuem para o desenvolvimento de aplicações biomédicas e de engenharia que requerem o uso de hidroxiapatita, fornecendo informações importantes sobre sua síntese e características fundamentais.

Palavras-chave: Hidroxiapatita de cálcio; fosfato de cálcio; sol-gel; biocompatibilidade.

ABSTRACT

Calcium hydroxyapatite (HAp), with the chemical formula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, is a calcium phosphate with structural and chemical characteristics similar to the mineral structure of human bones and teeth due to its high biocompatibility and bioactivity. It is commonly used in the production and commercialization of cosmetic and hygiene products, as well as in tissue engineering and regenerative medicine. This component is considered the major human hard tissue, constituting up to 69% of natural bone mass. HAp is found in natural sources such as eggshells, bovine bones, shells, and corals. The aim of this study was to synthesize hydroxyapatite through the sol-gel process, using phosphoric acid and calcium nitrate tetrahydrate as reagents. A yield of 93.46% was obtained with a Sauter diameter of 0.037 mm, along with a detailed analysis of the granulometric characteristics and the process of obtaining and quantifying calcium and phosphorus, with values of 40.07% and 42.50%, respectively. These results contribute to the development of biomedical and engineering applications that require the use of hydroxyapatite, providing important information on its synthesis and fundamental characteristics.

Keywords: Calcium hydroxyapatite; calcium phosphate; sol-gel; biocompatibility.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 OBJETIVO GERAL.....	3
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
3 REFERENCIAL TEÓRICO	4
3.1 Descoberta e Caracterização da hidroxiapatita	4
3.2 Desenvolvimento de Aplicações Biomédicas da hidroxiapatita.....	4
3.3 Primeiros Implantes de Hidroxiapatita	4
3.4 Avanços em Síntese e Processamento da hidroxiapatita	4
3.5 Inovações Recentes e Aplicações Modernas da hidroxiapatita	5
3.6 Características e Utilidades da Hidroxiapatita	5
3.7 Métodos de Síntese da Hidroxiapatita.....	6
3.7.1 Precipitação Química	7
3.7.2 Método Sol-Gel	9
3.7.3 Síntese Hidrotérmica.....	10
3.7.4 Eletrodeposição.....	11
3.7.5 Síntese Assistida por Micro-ondas	13
4 MATERIAL E MÉTODOS	17
4.1 Síntese e processamento.....	17
4.2 Caracterização	18
4.3 Quantificação do cálcio e fósforo presentes na HAp.....	19
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5.1 Caracterização do pó	20
5.2 Balanço estequiométrico da obtenção de hidroxiapatita de cálcio e quantificações	21
6 CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Vantagens e desvantagens de distintos métodos de síntese de Hidroxiapatita de cálcio.	14
Quadro 2- Aplicações biomédicas de métodos distintos de síntese da hidroxiapatita.	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Material retido nas peneiras da série Tyler.....	21
Tabela 2- Interpretação dos resultados experimentais com extrapolação dos finos.....	22
Tabela 3- Resultados experimentais de quantificação de Ca e P ₂ O ₅	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Antes (A) e depois (B) da aplicação da hidroxiapatita de cálcio.....	6
Figura 2- Antes (A) e depois (B) da aplicação da hidroxiapatita de cálcio.....	6
Figura 3- Antes (A) e depois (B) da aplicação da hidroxiapatita de cálcio.....	6
Figura 4- Fluxograma das etapas de formação de hidroxiapatita de cálcio.....	18
Figura 5- Peneiras da série TYLER acopladas no vibrador automático BERTEL....	19
Figura 6- Aspecto do material sólido após 12 horas em estufa à 120°C.....	20
Figura 7- Material ampliado em 4 e 10 vezes respectivamente.....	20
Figura 8- Gráfico de extrapolação dos finos.....	23

1 INTRODUÇÃO

A decisão de dirigir a pesquisa atual para a produção de hidroxiapatita de cálcio amadureceu após a leitura da monografia de FINZER, L.F (2020), da empresa IEEP Odontologia Especializada – Brasília (utilização para volumização facial e bioestimulação de colágeno), que é um procedimento onde por preenchimento, procura-se restaurar o volume perdido, obtendo um resultado mais harmonioso e natural na face e lábios de pessoas.

A hidroxiapatita (HAp), cuja fórmula química é representada por $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, é um fosfato de cálcio que desempenha um papel fundamental em diversas áreas da ciência dos materiais, biologia e medicina, por ser o principal componente inorgânico dos ossos e dentes humanos. Este componente é considerado o maior tecido duro humano, constituindo até 69% da massa óssea natural (BONAN et al., 2014; FAZARDI et al., 2011). Sua estrutura cristalina é composta por cadeias de fosfato e hidroxila, intercaladas com íons de cálcio, formando uma matriz sólida e rígida. Essa estrutura confere à HAp uma série de propriedades únicas, incluindo biocompatibilidade, osteocondutividade e capacidade de mimetizar a composição mineral dos tecidos biológicos (DOLEZ e DEBIA, 2015; OBERBEK et al., 2018). A HAp é encontrada em fontes naturais como casca de ovo, ossos bovinos, conchas e corais, e pode ser obtida por métodos químicos como reação em estado sólido e síntese por combustão, em via úmida e síntese sol-gel (BONAN et al., 2014; FAZARDI et al., 2011).

Esta substância é amplamente utilizada na substituição de tecido duro danificado como no reparo de tecido ósseo, reconstrução maxilo-facial e cirurgias ortopédicas, visto que apresenta propriedades de biocompatibilidade, fornecendo uma estrutura apropriada para infiltração celular, vascularização e formação de cartilagem (LARA-RICO et al., 2020; BONAN et al., 2014). A hidroxiapatita tem sido utilizada na medicina há muitos anos por ter alta biocompatibilidade, baixa densidade, estabilidade química, elevada resistência ao desgaste e composição semelhante à fase mineral óssea. Os fosfatos de cálcio podem ser encontrados na forma compacta, porosa ou pó, sendo a HAp mais eficiente devido à sua estabilidade diante das mudanças de pH, temperatura e composição de fluido fisiológico (LARA-RICO et al., 2020).

Este fosfato de cálcio age como um bioestimulador de colágeno injetável sintético, e quando injetado, o gel carreador se dissipa lentamente, de 2 a 3 meses após a aplicação, com uma correção imediata no local. Apenas as microesferas permanecem na região de aplicação, com uma indução de resposta fibroblástica e estimulação da formação do novo colágeno que irá atuar na sustentação de novos tecidos formados (SHERMAN, YANG e MEYERS, 2015). O colágeno é o principal componente encontrado na pele, nos ossos e em outros tecidos humanos, como vasos sanguíneos e cartilagem. Sua boa adesão celular se deve ao fato dele ser facilmente degradado e reabsorvido pelo corpo, entretanto, suas propriedades mecânicas são relativamente baixas em comparação com o osso (BONAN et al., 2014; SHERMAN, YANG e MEYERS, 2015).

As fibrilas de colágeno e suas redes desempenham um papel fundamental como matriz extracelular em uma variedade de tecidos conjuntivos, incluindo ossos, tendões, córneas e cartilagens. A estrutura dessas fibrilas não apenas facilita a deposição de minerais, mas também favorece a adesão celular e fornece suporte estrutural aos tecidos. A hidroxiapatita, por sua vez, possui a capacidade de estimular a síntese de colágeno, contribuindo assim para a regeneração e reconstituição de tecidos danificados. Essa propriedade torna a hidroxiapatita uma ferramenta valiosa no tratamento, não apenas de condições médicas, como câncer de pele e queimaduras, mas também em procedimentos estéticos (LEGEROS et al., 2010).

Diante do exposto e da relevância que a HAp possui em diversos tratamentos, o objetivo deste trabalho foi realizar a produção sintética da hidroxiapatita de cálcio e efetuar a caracterização das partículas para o uso bioestimulação de colágeno e volumização facial. Espera-se que este estudo possa se tornar uma contribuição significativa para obtenção deste importante produto químico.

Este estudo foi constituído de um referencial teórico sobre a história, as aplicações, as vantagens e desvantagens, além dos métodos de síntese da hidroxiapatita. Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa experimental utilizando a metodologia de síntese da hidroxiapatita de cálcio pelo método sol-gel, seguida da sua caracterização.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e caracterizar a hidroxiapatita de cálcio a partir do método sol-gel.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão da literatura científica sobre métodos de produção de hidroxiapatita de cálcio;
- Produzir a hidroxiapatita de cálcio a partir do método sol-gel;
- Caracterizar o produto sintetizado por meio da análise granulométrica para maior descrição técnica;
- Efetuar o balanço de massa das reações químicas para quantificar os reagentes consumidos e os produtos formados;
- Quantificação de Cálcio e Fósforo no produto obtido.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Descoberta e Caracterização da hidroxiapatita*

A hidroxiapatita foi primeiramente identificada em formações minerais naturais, como em fósseis e depósitos de rochas, no início do século XX. No entanto, seu reconhecimento como um componente essencial do osso humano e de outros vertebrados foi consolidado por estudos cristalográficos e químicas detalhadas nas décadas seguintes. Elliott (1994) destaca que, na década de 1930, técnicas de difração de raios x começaram a revelar a estrutura cristalina da hidroxiapatita, que se mostrou semelhante à encontrada no tecido ósseo (ELLIOTT, 1994)

3.2 *Desenvolvimento de Aplicações Biomédicas da hidroxiapatita*

O interesse biomédico na hidroxiapatita começou a crescer significativamente nas décadas de 1960 e 1970, quando a biocompatibilidade e as propriedades osteocondutoras do material começaram a ser exploradas para aplicações clínicas. Hench e Wilson (1993) discutem a "era dos biomateriais", onde a hidroxiapatita, devido à sua capacidade de integrar-se ao osso sem causar reações adversas, tornou-se um material promissor para implantes ortopédicos e dentários (HENCH e WILSON, 1993; HENCH, 2013).

3.3 *Primeiros Implantes de Hidroxiapatita*

Os primeiros implantes de hidroxiapatita datam do final da década de 1970. Estes implantes iniciais foram utilizados em odontologia para o preenchimento de defeitos ósseos e em ortopedia para revestir próteses metálicas, melhorando sua integração com o osso humano. LeGeros (2002) descreve como esses implantes iniciais ajudaram a estabelecer a hidroxiapatita como um biomaterial viável, destacando suas propriedades bioativas que promovem a formação óssea.

3.4 *Avanços em Síntese e Processamento da hidroxiapatita*

Na década de 1980, o foco da pesquisa se voltou para a melhoria dos métodos de síntese da hidroxiapatita, visando aumentar sua pureza e controlar

suas propriedades físicas. De Groot (1983) descreve como os métodos de precipitação química e a síntese hidrotérmica foram otimizados para produzir hidroxiapatita em forma de pós, pastas e revestimentos, ampliando seu uso clínico. Durante este período, técnicas como a sol-gel e a deposição química a vapor começaram a emergir, permitindo a produção de materiais com propriedades muito específicas e uniformidade elevada (MURUGAN; RAMAKRISHNA, 2022; SANTOS et al., 2005).

3.5 Inovações Recentes e Aplicações Modernas da hidroxiapatita

Nas últimas décadas, a pesquisa deste material tem se concentrado em nanotecnologia e biomateriais avançados. Webster e Eijofor (2004) exploram o uso de nanopartículas de hidroxiapatita para melhorar a funcionalidade dos osteoblastos, células responsáveis pela formação óssea. Além disso, técnicas modernas como a síntese assistida por micro-ondas e a impressão 3D de *scaffolds* de hidroxiapatita têm ampliado ainda mais as aplicações deste material na engenharia de tecidos e na medicina regenerativa (SOLEYMANI; NAGHIB, 2023).

3.6 Características e Utilidades da Hidroxiapatita

A hidroxiapatita é notável por sua excelente biocompatibilidade, permitindo que seja integrada ao tecido ósseo sem induzir respostas imunológicas adversas. Além disso, sua bioatividade facilita a ligação com tecidos biológicos, promovendo a regeneração óssea. As propriedades osteocondutoras da HAp, que auxiliam no crescimento de novo osso sobre a superfície implantada, são fundamentais para suas aplicações em substitutos ósseos e revestimentos de implantes (PORTER et al., 2003). Além disso, a hidroxiapatita dopada com íons pode ser usada para melhorar a liberação controlada de medicamentos, demonstrando sua versatilidade além das aplicações ortopédicas e odontológicas (WEBSTER e EJIOFOR, 2004; DOU; ZHANG; SUN, 2018).

A mesma também é amplamente utilizada em procedimentos estéticos e médicos devido à sua capacidade de estimular a produção de colágeno. No contexto da dermatologia e da medicina estética, a hidroxiapatita de cálcio é utilizada como um preenchimento dérmico, frequentemente comercializado sob

o nome de Radiesse. Esse material não só preenche rugas e sulcos, mas também promove a produção natural de colágeno na pele (Figuras 1, 2 e 3) (JACOVELLA, 2008).



Figura 1. Antes (A) e depois (B) da aplicação da hidroxiapatita de cálcio (JACOVELLA, 2008).



Figura 2. Antes (A) e depois (B) da aplicação da hidroxiapatita de cálcio (JACOVELLA, 2008).



Figura 3. Antes (A) e depois (B) da aplicação da hidroxiapatita de cálcio (JACOVELLA, 2008).

3.7 Métodos de Síntese da Hidroxiapatita

A síntese da hidroxiapatita pode ser realizada por uma variedade de métodos, cada um com suas especificidades e aplicações. Existem várias

técnicas para a síntese de HAp, e estas podem ser divididas em métodos convencionais e métodos avançados. Os métodos convencionais incluem precipitação química, hidrotermal, eletrodeposição e síntese por sol-gel, enquanto os métodos avançados envolvem técnicas como a síntese assistida por micro-ondas e outras. Independentemente do método escolhido, a síntese de HAp requer condições cuidadosamente controladas, incluindo temperatura, taxa de agitação e tempo de reação, para garantir a formação de um produto final com as propriedades desejadas (BOANINI et al., 2010; DOU; ZHANG; SUN, 2018).

3.7.1 Precipitação Química

A síntese de hidroxiapatita de cálcio (HAp) por precipitação química é um método amplamente utilizado devido à sua simplicidade, baixo custo e capacidade de produzir materiais com alta pureza e controlabilidade das propriedades físicas. Este método envolve a mistura de soluções aquosas contendo íons de cálcio e fosfato em condições controladas para formar precipitados de HAp obtido através da equação a seguir (1): (MONMATURAPOJ, 2008).



Durante a precipitação, os íons de cálcio e fosfato se combinam para formar núcleos de HAp, que subsequentemente crescem até formar partículas maiores. A cristalização é geralmente realizada a temperaturas entre 25°C e 100°C, e pode ser assistida por técnicas como agitação mecânica ou sonicação para melhorar a homogeneidade da mistura. Esse método permite controlar a estequiometria e o tamanho das partículas de HAp ajustando as condições de síntese, como pH, temperatura e concentrações dos reagentes. A precipitação química foi um dos primeiros métodos desenvolvidos e continua a ser preferido devido à sua facilidade de execução e capacidade de produzir HAp de alta pureza em larga escala (MONMATURAPOJ, 2008; DOU; ZHANG; SUN, 2018).

Etapas do processo de precipitação química:

1. **Preparação das Soluções:** Preparam-se soluções aquosas de CaCl_2 e Na_3PO_4 em concentrações molares desejadas. As soluções devem ser

filtradas para remover impurezas.

2. **Mistura das Soluções:** A solução de fosfato é adicionada gota a gota à solução de cálcio sob agitação constante. O pH da mistura é ajustado para uma faixa ligeiramente alcalina (geralmente entre 9 e 11) usando hidróxido de amônio (NH_4OH).
3. **Precipitação:** A mistura é mantida sob agitação por um período que varia de algumas horas a vários dias, dependendo das condições específicas da síntese. Durante este tempo, os cristais de HAp se formam e crescem.
4. **Lavagem e Secagem:** O precipitado é coletado por filtração ou centrifugação e lavado várias vezes com água destilada para remover íons residuais. Em seguida, o material é seco a temperaturas entre 60°C a 100°C para obter o pó de HAp (MONMATURAPOJ, 2008; DOU; ZHANG; SUN, 2018).

A HAp sintetizada por precipitação química é amplamente utilizada em diversas aplicações biomédicas devido à sua excelente biocompatibilidade e similaridade com a matriz mineral óssea humana. É usada na fabricação de revestimentos para implantes ortopédicos e dentários, *scaffolds* para engenharia de tecidos e como material de preenchimento ósseo em procedimentos cirúrgicos (Quadro 2) (BARRERE et al., 2006).

Além disso, ela também é explorada em outras áreas, como na liberação controlada de fármacos e na purificação de proteínas. Sua capacidade de absorver biomoléculas permite seu uso em cromatografia e na entrega controlada de medicamentos, onde pode atuar como um veículo para a liberação sustentada de agentes terapêuticos (LARA-OCHOA; ORTEGA-LARA; GUERRERO-BELTRÁN, 2021).

O método de precipitação química possui várias vantagens. É simples e econômico, requerendo apenas reagentes básicos e equipamentos acessíveis. Permite o controle das condições de reação, como concentração de reagentes, pH e temperatura, o que influencia diretamente nas propriedades do produto final, como tamanho das partículas e cristalinidade (DOU; ZHANG; SUN, 2018).

Por outro lado, o método também apresenta desafios. O controle preciso do pH é crucial, pois pequenas variações podem levar à formação de fases

secundárias indesejadas, como fosfato tricálcico (TCP) ou fosfato octacálcico (OCP). Além disso, a aglomeração de partículas é um problema comum, que pode afetar a uniformidade e as propriedades finais do material (Quadro 1) (MONMATURAPOJ, 2008; DOU; ZHANG; SUN, 2018).

3.7.2 Método Sol-Gel

Na síntese sol-gel, os precursores mais comuns para a formação de hidroxiapatita são sais de cálcio, como o nitrato de cálcio tetra hidratado ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), e fontes de fósforo, como o pentóxido de fósforo (P_2O_5). Esses precursores são dissolvidos em solventes apropriados, como água ou álcoois, formando uma solução coloidal (sol). A hidrólise e a policondensação dessas espécies químicas levam à formação de uma rede tridimensional de óxidos metálicos, resultando em um gel úmido (GUPTA e KUMAR, 2008; SANTOS et al., 2005; SOPYAN et al., 2017).

Etapas do Processo Sol-Gel:

1. **Preparação da Solução:** Os precursores de cálcio e fósforo são dissolvidos em um solvente, tipicamente água ou etanol. A proporção estequiométrica de cálcio e fósforo é ajustada para alcançar a razão molar Ca/P de 1,67, que é característica da hidroxiapatita.
2. **Hidrólise e Condensação:** A solução de precursores é submetida a reações de hidrólise e condensação. A hidrólise é frequentemente catalisada por ácidos ou bases, que promovem a formação de hidróxidos de cálcio e fosfatos. A condensação subsequente leva à formação de uma rede de gel amorfo.
3. **Gelificação:** O sol resultante é mantido em repouso, permitindo a formação de um gel. Durante esta fase, ocorre a transformação do sol em uma matriz tridimensional sólida e contínua, com a liberação de subprodutos, como água ou álcoois.
4. **Secagem e Calcinação:** O gel úmido é secado para remover o solvente residual, resultando em um xerogel. Em seguida, o xerogel é calcinado em temperaturas que variam de 400 a 700 °C, dependendo do grau desejado de cristalinidade e pureza da hidroxiapatita. O processo de calcinação elimina os compostos orgânicos e promove a cristalização.

da HAp (SANTOS et al., 2005; SOPYAN et al., 2017).

A HAp sintetizada pelo método sol-gel é amplamente utilizada em aplicações biomédicas, incluindo revestimentos de implantes ortopédicos e dentários, devido à sua excelente biocompatibilidade e osteocondução. A pureza e a possibilidade de dopagem dela em sol-gel tornam-na ideal para engenharia de tecidos e liberação controlada de fármacos (Quadro 2) (SANTOS et al., 2005; SOPYAN et al., 2017).

Uma das principais vantagens desse método é a capacidade de produzir hidroxiapatita com alta pureza e controle preciso sobre a composição química e a morfologia das partículas. Além disso, a técnica permite a incorporação de diferentes íons dopantes na estrutura da HAp, ajustando suas propriedades físico-químicas para aplicações específicas. No entanto, a síntese por sol-gel também apresenta algumas desvantagens, como a necessidade de controle rigoroso das condições de síntese e o uso de precursores relativamente caros. Além disso, o processo pode ser mais longo em comparação com outros métodos de síntese de HAp, como a precipitação química (Quadro 1) (GUPTA e KUMAR, 2008).

3.7.3 Síntese Hidrotérmica

A síntese hidrotérmica é um método amplamente utilizado para a produção de hidroxiapatita de cálcio devido à sua eficiência e capacidade de controlar as propriedades do material resultante. Este método envolve a reação de precursores inorgânicos em solução aquosa sob condições de alta pressão e temperatura (WANG et al., 2014).

Na síntese hidrotérmica, os precursores de cálcio e fósforo são dissolvidos em uma solução aquosa e selados em um recipiente resistente à pressão. A mistura é aquecida a temperaturas tipicamente entre 100°C e 200°C e pressões elevadas, geralmente acima de 1 atm. Essas condições extremas promovem a formação de HAp a partir da reação entre os íons cálcio e fosfato presentes na solução (LAI et al., 2016).

Etapas do Processo de Síntese Hidrotérmica

1. **Preparação da Solução Precursora:** Os precursores de cálcio, como o

nitrito de cálcio tetrahidratado ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), e fontes de fósforo, como o ácido fosfórico (H_3PO_4), são dissolvidos em água para formar uma solução homogênea. A proporção dos precursores é ajustada para obter a relação molar Ca/P desejada para a formação da HAp.

2. **Selagem e Aquecimento do Recipiente:** A solução precursora é transferida para um recipiente resistente à pressão e selada hermeticamente. O recipiente é então colocado em um forno ou autoclave e aquecido a temperaturas elevadas, geralmente entre 100°C e 200°C, sob pressões elevadas.
3. **Reação e Formação da Hidroxiapatita:** Sob as condições hidrotérmicas, os precursores reagem para formar cristais de hidroxiapatita. A pressão e a temperatura controladas durante o processo determinam o tamanho, a morfologia e a pureza dos cristais resultantes.
4. **Resfriamento e Coleta do Produto:** Após a conclusão da reação, o recipiente é resfriado gradualmente para temperatura ambiente. O produto final, que consiste em cristais de HAp, é então coletado, lavado e seco para remoção de qualquer resíduo de solvente (WANG et al., 2014; LAI et al., 2016).

A HAp produzida por síntese hidrotérmica é amplamente utilizada em uma variedade de aplicações biomédicas, incluindo implantes ortopédicos, revestimentos de dispositivos médicos e engenharia de tecidos. Sua excelente biocompatibilidade e capacidade de promover a osteointegração a tornam um material ideal para aplicações em odontologia e ortopedia (Quadro 2) (XIAO et al., 2014).

A síntese hidrotérmica oferece várias vantagens, incluindo a capacidade de controlar precisamente as características da hidroxiapatita, como tamanho de partícula, morfologia e pureza cristalina. Além disso, o método é relativamente simples e pode ser escalonado para produção em larga escala. No entanto, requer equipamentos especiais para operar sob condições de alta pressão e temperatura, o que pode aumentar os custos de produção (Quadro 1) (XIAO et al., 2014; WANG et al., 2014; LAI et al., 2016).

3.7.4 Eletrodeposição

A eletrodeposição é um método promissor para a síntese de hidroxiapatita de cálcio oferecendo controle preciso sobre a morfologia e a composição do material resultante. Este método baseia-se na eletroquímica, utilizando correntes elétricas para promover a deposição de HAp em substratos condutores (THANH et al., 2013).

Na eletrodeposição, íons cálcio e fosfato presentes em solução aquosa são reduzidos eletroquimicamente na superfície de um eletrodo, formando uma camada de hidroxiapatita. A formação e o crescimento dos cristais de HAp são controlados por parâmetros como potencial elétrico, pH da solução e concentração de íons na solução eletrolítica (DEV et al., 2022).

Etapas do Processo de Eletrodeposição:

1. **Preparação da Solução Eletrolítica:** A solução eletrolítica é preparada dissolvendo-se sais de cálcio e fosfato em água ou outro solvente adequado. A concentração e o pH da solução são ajustados para promover a formação de HAp.
2. **Escolha do Substrato e Eletrodo:** O substrato sobre o qual a HAp será depositada é escolhido com base na aplicação final do material. O substrato é então conectado a um eletrodo, geralmente feito de um material condutor, como platina ou ouro.
3. **Eletrodeposição:** O substrato/eletrodo é imerso na solução eletrolítica, e uma corrente elétrica é aplicada. Isso causa a redução eletroquímica dos íons presentes na solução, levando à deposição de HAp na superfície.
4. **Controle de Parâmetros:** Durante o processo de eletrodeposição, parâmetros como potencial elétrico, pH da solução e taxa de deposição são cuidadosamente controlados para garantir a formação de HAp com as propriedades desejadas.
5. **Secagem e Pós-Tratamento:** Após a deposição, o substrato é removido da solução eletrolítica e seco para remover qualquer umidade residual. Em alguns casos, o material depositado pode passar por tratamentos adicionais, como calcinação, para melhorar suas propriedades físicas e químicas (VLADESCU et al., 2017; DEV et al., 2022).

A HAp produzida por eletrodeposição tem uma ampla gama de aplicações

em biomateriais, incluindo revestimentos de implantes ortopédicos e dentários, engenharia de tecidos e liberação controlada de fármacos. Sua capacidade de aderir firmemente a uma variedade de substratos a torna especialmente útil para aplicações em odontologia e ortopedia (Quadro 2) (VLADESCU et al., 2017; DEV et al., 2022).

A eletrodeposição oferece várias vantagens, incluindo a capacidade de controlar precisamente a morfologia e a composição da HAp depositada. Além disso, o método é relativamente simples e requer equipamentos comuns de laboratório. No entanto, pode ser desafiador depositar hidroxiapatita em substratos complexos ou de grande área e pode exigir condições operacionais específicas para obter resultados consistentes (Quadro 1) (THANH et al., 2013).

3.7.5 Síntese Assistida por Micro-ondas

A síntese assistida por micro-ondas é um método eficiente e de rápida resposta para a produção de hidroxiapatita de cálcio, oferecendo vantagens significativas em termos de tempo de reação e qualidade do produto final. Este método baseia-se na aplicação de micro-ondas para aquecer rapidamente os reagentes, promovendo a formação rápida e controlada de HAp (BURDUSEL et al., 2023).

Na síntese assistida por micro-ondas, os reagentes são misturados em uma solução aquosa e colocados em um forno de micro-ondas. As micro-ondas geram calor por meio da rotação das moléculas de água presentes na solução, aquecendo os reagentes de maneira rápida e uniforme. Isso promove reações químicas rápidas e eficientes, levando à formação de HAp em um curto período de tempo (CASTRO et al., 2020).

Etapas do Processo de Síntese Assistida por Micro-ondas:

1. **Preparação da Solução Precursora:** Os reagentes de cálcio e fosfato são dissolvidos em uma solução aquosa para formar uma solução precursora. A proporção dos reagentes é ajustada para obter a relação molar Ca/P desejada para a formação de HAp.
2. **Irradiação com Micro-ondas:** A solução precursora é colocada em um forno de micro-ondas e irradiada com micro-ondas por um período de tempo específico. Durante a irradiação, os reagentes são aquecidos rapidamente, promovendo a formação de HAp por meio de reações de nucleação e crescimento.
3. **Resfriamento e Coleta do Produto:** Após a irradiação, a solução é resfriada e o produto final é coletado por meio de filtragem ou centrifugação. O produto é então lavado e seco para remoção de qualquer resíduo de solvente (NGA; CHAU; VIET, 2018).

A HAp produzida por síntese assistida por micro-ondas tem uma ampla gama de aplicações em biomateriais, incluindo implantes ortopédicos, revestimentos de dispositivos médicos e engenharia de tecidos. Sua rápida resposta e alta pureza a tornam especialmente útil para aplicações em odontologia e ortopedia (Quadro 2) (CASTRO et al., 2020).

A síntese assistida por micro-ondas oferece várias vantagens, incluindo tempos de reação significativamente reduzidos em comparação com métodos convencionais, alta pureza do produto final e controle preciso sobre as propriedades da hidroxiapatita de cálcio sintetizada. No entanto, o método pode exigir equipamentos especializados, como fornos de micro-ondas, e pode não ser adequado para a síntese em larga escala (Quadro 1) (NGA; CHAU; VIET, 2018).

Quadro 1. Vantagens e desvantagens de distintos métodos de síntese de Hidroxiapatita de cálcio.

Método de síntese HAp	Vantagens	Desvantagens
Precipitação química	- Simplicidade e baixo custo; - Alta pureza e controlabilidade das propriedades físicas; - Facilidade de produção em escalonamento.	- Necessidade de controle preciso do pH; - Problemas de aglomeração de partículas
Sol-gel	- Alta pureza e controle preciso das propriedades; - Possibilidade de dopagem para aplicações específicas; - Ideal para engenharia de tecidos e liberação controlada de fármacos.	- Exige controle rigoroso das condições de síntese; - Precursores relativamente caros.
Hidrotérmica	- Controle preciso sobre propriedades como tamanho de partícula e pureza cristalina; - Método escalável para produção em larga escala.	- Requer equipamentos especiais para altas pressões e temperaturas.
Eletrodeposição	- Controle preciso da morfologia e composição do material; - Adesão firme a diversos substratos.	- Difícil aplicação em substratos complexos; - Condições operacionais específicas para resultados consistentes.
Micro-ondas	- Tempos de reação reduzidos; - Alta pureza do produto final - Controle preciso das propriedades.	- Necessidade de equipamentos especializados, como fornos de micro-ondas - Limitações na síntese em larga escala.

Fonte 2024

Quadro 2: Aplicações biomédicas de métodos distintos de síntese da hidroxiapatita.

Método de Síntese	Aplicações Biomédicas
Precipitação Química	- Fabricação de revestimentos para implantes ortopédicos e dentários; - Produção de scaffolds para engenharia de tecidos; - Material de preenchimento ósseo em procedimentos cirúrgicos Liberação controlada de fármacos e purificação de proteínas.
Método Sol-Gel	- Revestimentos de implantes ortopédicos e dentários devido à alta biocompatibilidade e osteocondução; - Engenharia de tecidos e liberação controlada de fármacos - devido à pureza e possibilidade de dopagem.
Síntese Hidrotérmica	- Implantes ortopédicos e revestimentos de dispositivos médicos devido à excelente biocompatibilidade e capacidade de promover a osteointegração; - Engenharia de tecidos para aplicações em odontologia e ortopedia.
Eletrodeposição	- Revestimentos de implantes ortopédicos e dentários, engenharia de tecidos e liberação controlada de fármacos devido ao controle preciso da morfologia e composição do material; Adesão firme a substratos, especialmente útil em odontologia e ortopedia.
Síntese Assistida por Micro-ondas	- Implantes ortopédicos, revestimentos de dispositivos médicos e engenharia de tecidos devido aos tempos de reação reduzidos e alta pureza do produto final; - Especialmente útil em aplicações em odontologia e ortopedia devido à rápida resposta e alta qualidade.

Fonte: Autor, 2024.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Síntese e processamento

A síntese hidroxiapatita de cálcio foi obtida a partir da reação do nitrato de cálcio tetra hidratado, com ácido fosfórico e metanol, levando a formação do produto esperado e água. Na Equação (2) está representada a reação de obtenção da hidroxiapatita de cálcio:



Os reagentes foram adicionados em proporção estequiométrica em béquer: 15,022 g de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e 4,433 g de H_3PO_4 . Em seguida adicionou-se 60 mL de metanol (CH_3OH), a fim de se obter uma solução transparente, conforme descrito por SANTOS *et al.* (2005).

Após 30 minutos de reação, sob agitação usando o dispositivo magnético (VELP SCIENTIFICA) a temperatura ambiente, a solução se tornou límpida e transparente. Em seguida, foi realizada a etapa de envelhecimento por 24 horas, à temperatura média de 24 °C. Após essa etapa, o material obtido foi mantido em estufa (Modelo B242 e Marca QUIMIS) na temperatura de 120°C por mais 12 horas, evoluindo para um sólido branco.

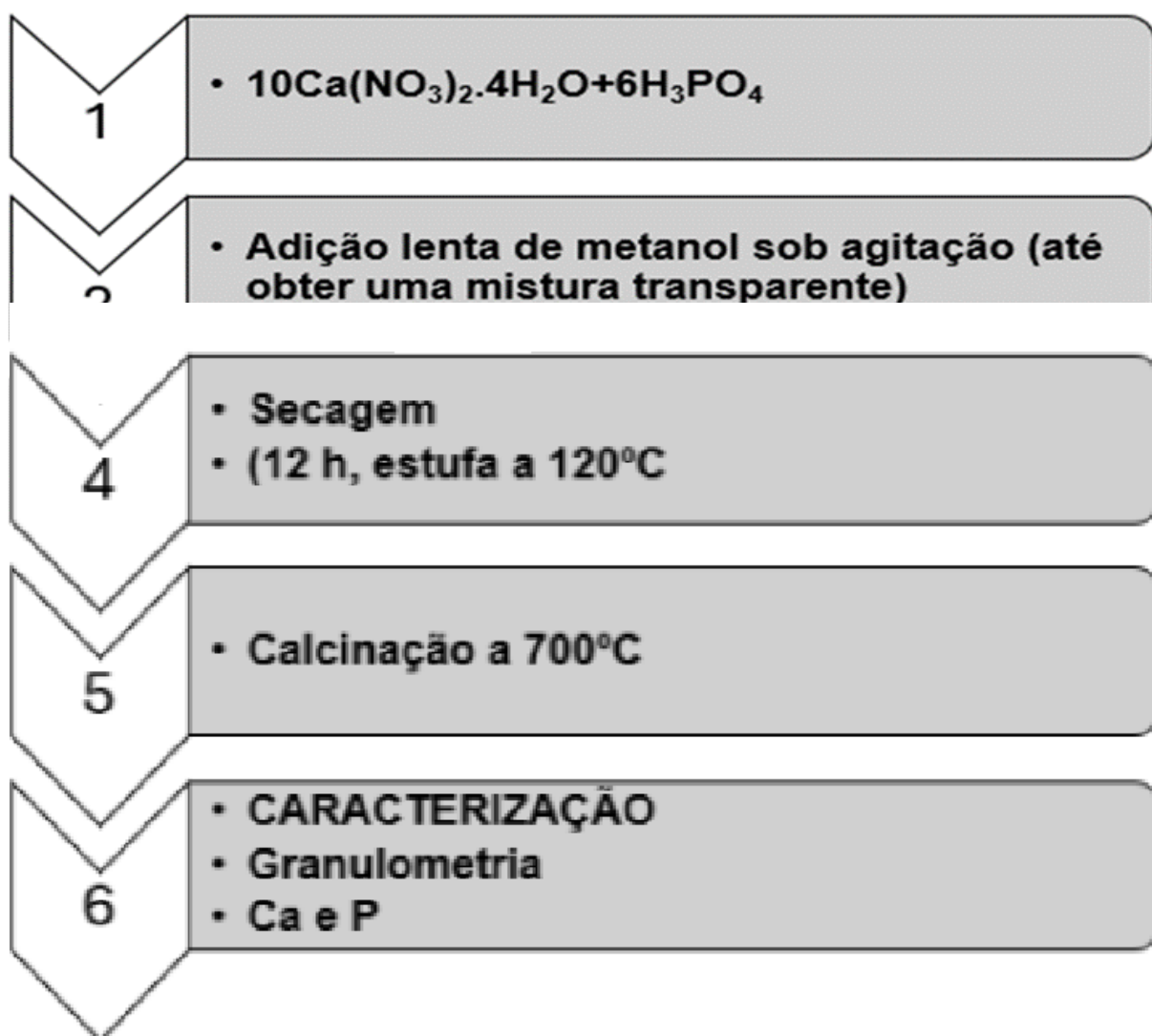
O sólido foi moído com um pilão em almofariz, manualmente, até a obtenção de um pó fino que em seguida foi calcinado em mufla (Modelo 318.D 21 e Marca QUIMIS) mantida em uma temperatura de 700°C por 2 horas. Na

4.2 Caracterização

A caracterização do produto final foi iniciada com a granulometria. O produto foi classificado através das peneiras da série TYLER nos tamanhos de malha 35, 60, 65 e 100 (Figura 5). As peneiras foram acopladas no vibrador automático BERTEL na intensidade de vibração 5 por 3 minutos. Em seguida, o material retido de cada peneira foi pesado na balança analítica GEHAKA BG1000, com resolução de 10^{-3} g. Posteriormente foi realizada a distribuição granulométrica a fim de se obter o diâmetro de Sauter.

Na Figura 4 é apresentado um fluxograma com as etapas da obtenção da hidroxiapatita de cálcio. hidroxiapatita de cálcio.

Figura 4. Fluxograma das etapas de formação de hidroxiapatita de cálcio.



Fonte: Autor, 2024.



Figura 5. Peneiras da série TYLER acopladas no vibrador automático BERTEL

Fonte: Autor, 2024.

4.3 Quantificação do cálcio e fósforo presentes na Hap

A quantificação de cálcio e fósforo presentes na HAp foi realizada pela empresa LabFert Análises, utilizando o método espectrométrico por absorção atômica para cálcio e o método gravimétrico do Quimociac para fósforo, conforme a metodologia descrita no Manual de Métodos Analíticos Oficiais de Fertilizantes, Corretivos, Substratos, Condicionadores e Remineralizadores de Solo (Brasil, 2022).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização do pó

A síntese da hidroxiapatita de cálcio resultou em um material sólido de coloração branca, conforme ilustrado na Figura (6). O produto foi analisado utilizando um microscópio KEN-A VISION TT-1500-N, com ampliações de 4 vezes e 10 vezes, veja (Figura 7). Observou-se que as partículas não apresentaram uniformidade, indicando uma possível necessidade de trituração adicional em um micronizador ou outro equipamento apropriado para obter partículas com os tamanhos específicos requeridos para aplicações biomédicas.



Figura 6. Aspecto do material sólido após 12 horas em estufa à 120°C.

Fonte: Autor, 2024.

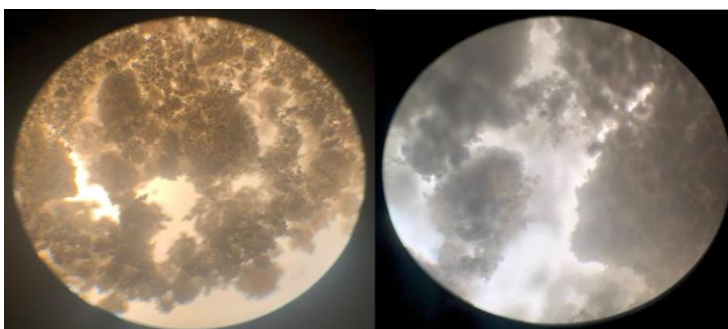


Figura 7. Material ampliado em 4 vezes e 10 vezes respectivamente.

Fonte: Autor, 2024.

Os materiais que são retidos no prato coletor após passar por todas as peneiras são denominados "finos", a quantidade dos mesmos foi demonstrada na Tabela 1. Quando submetidos posteriormente a uma etapa de

moagem, esses materiais tendem a seguir uma linha reta em uma escala duplo logarítmica da porcentagem cumulativa em massa (undersize), em função da malha da peneira na qual as partículas ficaram retidas (MULLIN, 2001). A técnica possibilita simular a análise granulométrica dos finos ao ajustar dados experimentais a Equação (3):

$$P = b \cdot a^m \quad (3)$$

Sendo: P a porcentagem cumulativa *undersize*; " a " o tamanho das partículas, " b " e " m " parâmetros do modelo. Os resultados da análise granulométrica foram locados em escala duplo logarítmica e obteve-se os parâmetros de ajuste da Equação (3): " b " = 215 e " m " = 0,681. A equação foi usada para obter resultados extrapolados para os finos (Tabela 2 e Figura 8).

$$P = 215 \cdot a^{0,681}$$

Tabela 1. Material retido nas peneiras da série Tyler.

Malha	Quantidade retida (g)
35	0,20
160	0,57
65	0,75
100	1,07
Fundo	3,53

Fonte: Autor, 2024.

5.2 Balanço estequiométrico da obtenção de hidroxiapatita de cálcio

A hidroxiapatita de cálcio é obtida a partir do cálculo de balanço estequiométrico pela Equação (2) citada anteriormente. O cálculo é demonstrado na Equação (4) a seguir (que consiste na massa teórica de hidroxiapatita de cálcio):

$$\text{Massa de HAp} = \frac{15,022 \text{ g} \cdot 1004 \text{ g}}{10 \cdot 236 \text{ g}} = 6,39 \text{ g} \quad (4)$$

A massa do produto obtido foi de 5,964 g, resultando em um rendimento de 93,3% na produção de hidroxiapatita (HAp).

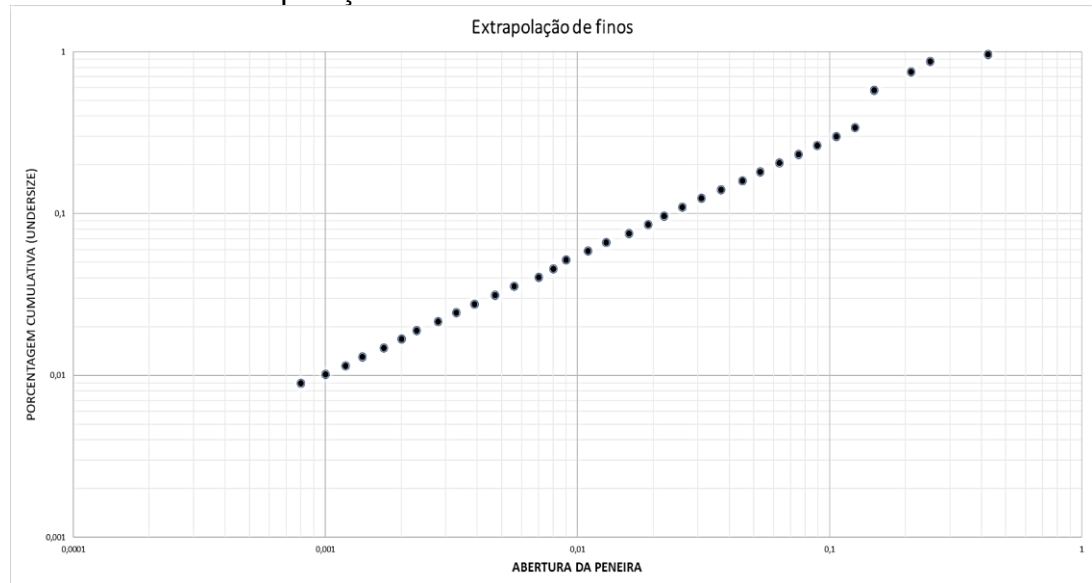
Tabela 2. Interpretação dos resultados experimentais com extrapolação dos finos.

Malhas das peneiras	d_i peneira (mm)	X_i (fração mássica HAP)	Porcentagem cumulativa (<i>undersize</i>)	X_i/d_i (mm^{-1})
24	0.71	0	100	0
35	0.425	0.0326	96.74	0.077
60	0.25	0.093	87.44	0.372
65	0.21	0.122	75.24	0.581
100	0.15	0.174	57.84	1.160
119	0.126	0.2385	33.99	1.893
141	0.106	0.0399	30	0.376
168	0.089	0.0356	26.44	0.400
200	0.075	0.031	23.33	0.416
238	0.063	0.027	20.58	0.436
283	0.053	0.024	18.16	0.458
336	0.045	0.021	16.02	0.480
400	0.037	0.019	14.13	0.504
476	0.031	0.017	12.47	0.529
566	0.026	0.015	11.00	0.555
673	0.022	0.013	9.70	0.582
800	0.019	0.011	8.56	0.611
951	0.016	0.010	7.55	0.641
1131	0.013	0.009	6.66	0.672
1345	0.011	0.008	5.88	0.705
1600	0.009	0.007	5.19	0.740
1902	0.008	0.006	4.58	0.776
2262	0.007	0.005	4.04	0.815
2690	0.0056	0.0048	3.56	0.855
3199	0.0047	0.0042	3.14	0.897
3805	0.0039	0.0037	2.77	0.941
4524	0.0033	0.0033	2.45	0.987
5380	0.0028	0.0029	2.16	1.036
6398	0.0023	0.0025	1.90	1.086
7609	0.0020	0.0022	1.68	1.140
9049	0.0017	0.0020	1.48	1.196
10761	0.0014	0.0017	1.31	1.255
12797	0.0012	0.0015	1.15	1.316
15218	0.0010	0.0014	1.02	1.381
18097	0.0008	0.0012	0.90	1.449
		$\Sigma = 0,99$		$\Sigma = 27,317$

* d_i = diâmetro da peneira, x_i = fração mássica

Fonte: Autor, 2024.

Figura 8. Gráfico de extrapolação dos finos.



Fonte: Autor, 2024.

O diâmetro médio de Sauter das partículas foi calculado usando a Equação (5) obtendo o diâmetro de Sauter igual a 0,037 mm.

$$D_s = \frac{1}{\sum \frac{x_i}{D_i}} \quad (5)$$

Para contextualização, Radiesse (Bioform Medical Inc. EUA) é um implante ejetável semisólido, subdérmica cujo componente principal é HAp sintético, um material biocompatível com mais de 20 anos de uso em medicina. O produto é fornecido em seringas descartáveis de 1,3 mL com conexões Luerlock (Bioform Medical). A natureza semisólida do produto é criada pela suspensão de microesferas HAp de 25-45 µm de diâmetro em um transportador de gel que consiste principalmente de água estéril e glicerina. O HAp é biodegradável, seguindo a mesma via metabólica que os restos ósseos resultantes de fraturas ósseas comuns (JACOVELLA, 2008).

O Diâmetro da HAp obtida nesse estudo, em relação ao medicamento comercial é de: 0,50 a 45 vezes, sendo de 1,05 para o diâmetro médio de Sauter calculado. Isso demonstra que para se obter o material com a especificação para injetáveis, a redução de tamanho deve ser realizada através do uso de um micronizador.

O rendimento da HAp a partir dessa mesma equação encontrado na literatura é de 94,3% e o obtido nesta pesquisa é de 93,3%. Para obter a HAp com elevada pureza, deve-se usar as quantidades estequiométricas dos dois

reagentes com pureza elevada para não acontecer reações secundárias (VALENTE, 1999).

Foi quantificado em análise quadruplicada de cálcio da HAp obtida na pesquisa uma média de 40,07% de cálcio no produto final, ver a Tabela 3 (o valor estequiométrico é de 39,84% $((40 \times 10 / 1004) \times 100 = 39,84\%)$ valor bem semelhante ao encontrado na literatura, que demonstra uma variação de 38,78% a 39,49% para o mesmo componente (MARKOVIC, FOWLER e TUNG, 2004). A quantificação de fósforo foi realizada em duplicata e expressa em P_2O_5 , resultando em uma média de 42,50%, que convertida para fósforo corresponde a 18,62% de fósforo na HAp.

Esse resultado é similar aos valores reportados na literatura por Markovic, Fowler e Tung (2004), que indicam uma variação de 18,11% a 18,24% de fósforo, demonstrando a qualidade final do produto obtido por este trabalho como descrito na Tabela (3).

Efetuando uma proporção estequiométrica entre os prováveis constituintes da HAp obtida conhecendo-se os teores (40,07% de Ca e 42,50% de P_2O_5 , se obtém 18,62% de fósforo). Utilizando como base de cálculo 100 g de HAp, ter-se-á 41,31 g de oxigênio e hidrogênio. Já usando as proporções estequiométricas teóricas tem-se: fração de oxigênio na HAp de 0,3825 (sem considerar o oxigênio no OH) e a fração de OH 0,0339. Portanto somando as duas frações: tem-se o total de 0,4164. Comparando com o teor de oxigênio e hidrogênio experimental (0,4131), os dois valores são similares e: $0,4164/0,4131 = 1,008$. Portanto esses resultados refletem que a HAp obtida possui composição similar à teórica, indicando consistir no produto procurado e assim, atendendo o objetivo do estudo.

Tabela 3. Resultados experimentais de quantificação de Ca e P_2O_5 .

Análise	Ca (%)	Fósforo expresso em P_2O_5 (%)
1	40,14	42,48
2	40,06	42,51
3	40,10	-
4	39,97	-
Média	40,07	42,50

Fonte: Autor, 2024.

6 CONCLUSÃO

A hidroxiapatita foi sintetizada por meio do processo sol-gel, utilizando-se na síntese, os reagentes: ácido fosfórico e o nitrato de cálcio tetra-hidratado. As amostras de HAp sintetizadas foram tratadas termicamente.

Dos procedimentos experimentais realizados, o resultado obtido foi quantificado com um rendimento de 93,3%, na produção de hidroxiapatita de cálcio pelo método do sol-gel, enquanto o valor experimental de pesquisa relatada na literatura foi de 94,3% (VALENTE, 1999). A quantificação de cálcio e fósforo mostraram-se semelhante à literatura com valores de 40,07% e 42,50% respectivamente.

Os finos de hidroxiapatita foram avaliados usando ajuste da porcentagem cumulativa *undersize*, obtendo o diâmetro de Sauter da HAp sintetizada de 0,037 mm. Acredita-se que o estudo possa servir como uma contribuição para produção de HAp a ser utilizada em várias aplicações das engenharias e áreas biomédicas.

REFERÊNCIAS

BARRERE, F.; VAN BLITTERSWIJK, C. A.; DE GROOT, K. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. ***International Journal of Nanomedicine***, v. 1, n. 3, p. 317-332, 2006. DOI: 10.2147/nano.2006.1.3.317.

BOANINI, E.; RUBINI, K.; PANZIERA, L.; BIGI, A. Calcium phosphate nanocoatings to control the delivery of antibiotics from titanium implants. ***Journal of Materials Chemistry***, v. 20, n. 42, p. 8865-8870, 2010. DOI: 10.1039/c0jm01526d

BONAN, R.F.; BONAN, P.R.F.; BATISTA, A.U.D.; OLIVEIRA, J.E.; MENEZES, R.R.; MEDEIROS, E.S. Methods of microstructural strengthening of hydroxyapatite. ***Cerâmica***, v. 60, p. 402–410, 2014.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Manual de Métodos Analíticos Oficiais de Fertilizantes, Corretivos, Substratos, Condicionadores e Remineralizadores de Solo**. Brasília: MAPA, 2022.

BURDUSEL, A. C.; NEACSU, I. A.; BIRCA, A. C.; CHIRCOV, C.; GRUMEZESCU, A. M.; HOLBAN, A. M.; CURUTIU, C.; DITU, L. M.; STAN, M.; ANDRONESCU, E. Microwave-assisted hydrothermal treatment of multifunctional substituted hydroxyapatite with prospective applications in bone regeneration. ***Journal of Functional Biomaterials***, v. 14, n. 7, p. 378, 19 jul. 2023. DOI: 10.3390/jfb14070378. PMID: 37504872; PMCID: PMC10381662.

CASTRO, M. A. M.; PORTELA, T. O.; CORREA, G. S.; OLIVEIRA, M. M.; RANGEL, J. H. G.; RODRIGUES, S. F.; MERCURY, J. M. R. **Synthesis of hydroxyapatite by hydrothermal and microwave irradiation methods from biogenic calcium source varying pH and synthesis time**. *Bol. Soc. Esp. Ceram. Vidr.*, 2020, 61, 35-41. DOI: 10.1016/j.bsecv.2020.06.003.

DE GROOT, K. **Bioceramics of calcium phosphate**. CRC Press, 1983.

DEV, P. R.; CHEKKOTTU PARAMBIL, A.; SAMUVEL MICHAEL, D.; WILSON, P. Hydroxyapatite coatings: A critical review on electrodeposition parametric variations influencing crystal facet orientation towards enhanced electrochemical sensing. ***Materials Advances***, v. 3, n. 5, p. 1123-1135, 2022.

DOLEZ, P. I.; DEBIA, M. **Overview of Workplace Exposure to Nanomaterials**. In: **Nanoengineering**; Elsevier: Amsterdam, Netherlands, 2015; pp 427–484. doi:10.1016/b978-0-444-62747-6.00014-2.

DOU, L.; ZHANG, Y.; SUN, H. Advances in Synthesis and Functional Modification of Nanohydroxyapatite. ***Journal of Nanomaterials***, v. 2018, Artigo ID 3106214, 7 p., 2018. DOI: 10.1155/2018/3106214.

ELLIOTT, J.C. **Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium**

Orthophosphates. Elsevier Science, 1994.

FARZADI, A.; SOLATI-HASHJIN, M.; BAKHSHI, F.; AMINIAN, A. Synthesis and characterization of hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate nanocomposites using microwave irradiation. *Ceramics International*, v. 37, n. 1, p. 65–71, 2011. doi:10.1016/j.ceramint.2010.08.021.

FINZER, L. F. **Hidroxiapatita de cálcio para volumização facial e bioestimulação de colágeno.** Faculdade Faipe – Especialização e harmonização Orofacial. Brasília. 2020. 23 p.

GUPTA, R.K., KUMAR, A. **Bioactive materials for biomedical applications using sol-gel technology.** In: Handbook of Sol-Gel Science and Technology, 4, 237-273, 2008.

HENCH, Larry L. (Ed.). *An Introduction to Bioceramics*. 2. ed. Singapore: World Scientific Publishing, 2013. 620 p. DOI: 10.1142/p884.

HENCH, L.L.; WILSON, J. An introduction to bioceramics. **Advanced Series in Ceramics**, vol. 1, p. 1-24, 1993.

JACOVELLA, Patricio F. **Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial augmentation.** *Clinical Interventions in Aging*, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 161-174, 2008. DOI: 10.2147/cia.s2065.

LAI, W.; CHEN, C.; REN, X.; LEE, I.-S.; JIANG, G.; KONG, X. Hydrothermal fabrication of porous hollow hydroxyapatite microspheres for a drug delivery system. *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications*, vol. 62, pp. 166–172, 2016.

LARA-OCHOA, S.; ORTEGA-LARA, W.; GUERRERO-BELTRÁN, C. E. Hydroxyapatite Nanoparticles in Drug Delivery: Physicochemistry and Applications. *Pharmaceutics, Basel*, v. 13, n. 10, p. 1642, out. 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101642.

LARA-RICO, R.; CLAUDIO-RIZO, J.A.; MÚZQUIZ-RAMOS, E.M.; LOPEZ-BADILLO, C.M. Hidrogeles de colágeno acoplados con hidroxiapatita para aplicaciones en ingeniería tisular. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, v. 23, p. 1–12, 2020. doi:10.22201/fesz.23958723e.2020.0.224.

LEGEROS, R.Z. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, n. 395, p. 81-98, 2002.

LEGEROS RZ, ITO A, ISHIKAWA K, SAKAE T, LÉGEROS JP. **Fundamentals of hydroxyapatite and related calcium phosphates.**

Advanced Biomaterials: Fundamentals, Processing, and Applications, 2010:19-52.

MARKOVIC, M.; FOWLER, B. O.; TUNG, M. S. Preparation and comprehensive characterization of a calcium hydroxyapatite reference material. **Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology**, v. 109, n. 6, p. 553-568, 1 dez. 2004. DOI: 10.6028/jres.109.042. PMID: 27366634; PMCID: PMC4856200.

MONMATURAPOJ, N. Nano-size hydroxyapatite powders preparation by wet-chemical precipitation route. **Journal of Metals, Materials and Minerals**, v. 18, n. 1, abr. 2008.

MULLIN, J. W. **Crystallization**. 4th ed. Butterworth Heinemann, Oxford, 2001. 594p.

MURUGAN, R.; RAMAKRISHNA, S. Development of nanocomposites for bone grafting. **Composites Science and Technology**, v. 65, n. 15-16, p. 2385-2406, 2005. DOI: 10.1016/j.compscitech.2005.07.017.

NGA, N. K.; THUY CHAU, N. T.; VIET, P. H. Facile synthesis of hydroxyapatite nanoparticles mimicking biological apatite from eggshells for bone-tissue engineering. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 172, p. 769–778, 2018. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.09.039.

OBERBEK, P.; BOLEK, T.; CHLANDA, A.; HIRANO, S.; KUSNIERUK, S.; ROGOWSKA-TYLMAN, J. Characterization and influence of hydroxyapatite nanopowders on living cells. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 9, n. 1, p. 3079–3094, 2018. doi:10.3762/bjnano.9.286.

PORTER, A.E.; TAUBER, M.J.; PALLER, D.J.; RODRIGUEZ, N.A.; PFAFFENROTH, C.R. Bone bonding to hydroxyapatite and titanium surfaces. **Biomaterials**, v. 24, n. 21, p. 4831-4841, 2003. DOI: 10.1016/S0142-9612(03)00343-3.

SANTOS, M. L., FLORENTINO, A. O., SAEKI, M. J., APARECIDA, A. H., FOOK, M. V. L., GUASTALDI, A. C. Síntese de hidroxiapatita pelo método sol-gel utilizando precursores alternativos: nitrato de cálcio e ácido fosfórico. **Eclética Química**, v. 30, n. 3, p. 29–35, 2005. doi:10.1590/s0100-46702005000300004.

SHERMAN, V. R.; YANG, W.; MEYERS, M. A. The materials science of collagen. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 52, p. 22–50, 2015.

SOLEYMANI, S.; NAGHIB, S. M. 3D and 4D printing hydroxyapatite-based scaffolds for bone tissue engineering and regeneration. *Heliyon*, v. 9, n. 9, p. e19363, 2023. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19363.

SOPYAN, I.; PUSPARINI, E.; RAMESH, S. et al. Influence of sodium on the properties of sol-gel derived hydroxyapatite powder and porous scaffolds.

Ceramics International, v. 43, n. 15, p. 12263–12269, 2017.

THANH, D.T.M.; NAM, P.T.; PHUONG, N.T.; QUE, L.X.; ANH, N.V.; THAI HOANG; LAM, D.T. Controlling the electrodeposition, morphology and structure of hydroxyapatite coating on 316L stainless steel. **Materials Science and Engineering: C**, Amsterdam, v. 33, n. 4, p. 2037-2045, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.01.018>. ISSN 0928-4931.

VALENTE, M.C. **Síntese de hidroxiapatita e sua aplicação como biomaterial**. Orientador: Ana Helena de Almeida Bressiani. 1999. 120 f. Tese (Doutoramento)

- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN/CNEN-SP, São Paulo.

VLADESCU, A.; VRANCEANU, D. M.; KULESZA, S.; IVANOV, A. N.; BRAMOWICZ, M.; FEDONNIKOV, A. S.; BRAIC, M.; NORKIN, I. A.; KOPTYUG, A.; KURTUKOVA, M. O.; DINU, M.; PANA, I.; SURMENEVA, M. A.; SURMENEV, R. A.; COTRUT, C. M. Influence of the electrolyte's pH on the properties of electrochemically deposited hydroxyapatite coating on additively manufactured Ti64 alloy. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 16819, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-16985-z.

WANG, M.; GAO, J.; SHI, C.; ZHU, Y.; ZENG, Y.; WANG, D. Facile one-pot synthesis of oriented pure hydroxyapatite with hierarchical architecture by topotactic conversion. **Crystal Growth and Design**, vol. 14, no. 12, pp. 6459–6466, 2014.

WEBSTER, THOMAS J.; EJIOFOR, JEREMIAH U. Increased osteoblast adhesion on nanophase metals: Ti, Ti6Al4V, and CoCrMo. **Biomaterials**, v. 25, n. 19, p. 4731-4739, 2004. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.12.002. PMID: 15120519.

XIAO, D.; TAN, Z.; FU, Y.; DUAN, K.; ZHENG, X.; LU, X.; WENG, J.

Hydrothermal synthesis of hollow hydroxyapatite microspheres with nano-structured surface assisted by inositol hexakisphosphate. **Ceramics International**, Volume 40, Issue 7, Part A, August 2014, Pages 10183-10188. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2014.02.057>.