

CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS
CURSO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS

NAIRA RAQUEL DE SOUZA

PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPÓSITOS BIOCOMPATÍVEIS DE
HIDROXIAPATITA REFORÇADOS COM NANOTUBOS DE CARBONO

BELO HORIZONTE

2017

NAIRA RAQUEL DE SOUZA

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPÓSITOS BIOCOMPATÍVEIS DE
HIDROXIAPATITA REFORÇADOS COM NANOTUBOS DE CARBONO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no curso de Graduação em Engenharia de Materiais do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientadora: Roberta Viana da Silva

Co-Orientador: Paulo Renato Perdigão de Paiva

BELO HORIZONTE

2017

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus por ter me dado várias oportunidades únicas e enriquecedoras, tanto para o meu crescimento acadêmico quanto para o profissional.

À minha família por estarem sempre ao meu lado ajudando nos mais diversos obstáculos que enfrentei e por sempre acreditarem e me apoiarem a correr atrás dos meus sonhos.

À minha orientadora Roberta Ferreira, pelo exemplo, empolgação, conhecimento, diversão e por sempre me impulsionar a aprender um pouco mais.

Ao meu coorientador Paulo Renato pelo apoio, paciência e, principalmente, amizade.

Aos meus amigos que aguentaram minhas reclamações e choros, mas sempre me fazendo lembrar de que tudo iria valer a pena.

RESUMO

A possibilidade de reconstituição óssea incentiva as mais diversas áreas a buscar novos materiais que sejam biocompatíveis, biofuncionais e que proporcionem menores efeitos colaterais. A hidroxiapatita é o principal constituinte mineral dos ossos humanos, porém o desempenho mecânico da hidroxiapatita sintética é muito menor quando comparado ao tecido ósseo, principalmente no que diz respeito a sua baixa tenacidade à fratura e natureza frágil. Por esse motivo possui seu uso clínico ainda é limitado a locais não sujeitos a intensos esforços mecânicos. No intuito de melhorar essas propriedades, diferentes métodos de reforço têm sido estudados e há um grande destaque na utilização de nanotubos de carbono, devido às suas excelentes propriedades mecânicas, térmicas, estruturais e elétricas. No presente trabalho foi preparado um material híbrido constituído de uma matriz de hidroxiapatita reforçada com nanotubos de carbono dopados com nitrogênio. O método de co-precipitação foi escolhido para a obtenção da hidroxiapatita em uma suspensão aquosa pura e outra contendo os nanotubos de carbono. As técnicas de DRX e FTIR confirmaram a formação da hidroxiapatita, a partir da co-precipitação dos íons cálcio e fosfato, pura e na suspensão dos nanotubos de carbono. Os produtos sintetizados apresentaram partículas finas e nanométricas com morfologia irregular e elevada área superficial. A técnica de preparo mostrou-se adequada para a obtenção de um biocompósito de hidroxiapatita reforçada com nanotubos de carbono.

Palavras-chave: hidroxiapatita, nanotubo de carbono, compósito.

ABSTRACT

The possibility of bone reconstitution encourages the most diverse areas to seek new materials that are biocompatible, biofunctional and that provide minor side effects. Hydroxyapatite is the main mineral constituent of human bones, but the mechanical performance of synthetic hydroxyapatite is much lower when compared to bone tissue, especially with respect to its low fracture toughness and brittle nature. For this reason its clinical use is still limited to sites not subject to intense mechanical stress. In order to improve these properties, different reinforcement methods have been studied and there is a great prominence in the use of carbon nanotubes due to their excellent mechanical, thermal, structural and electrical properties. In the present work a hybrid material composed of a hydroxyapatite matrix reinforced with nitrogen doped carbon nanotubes was prepared. The co-precipitation method was chosen to obtain the hydroxyapatite in a pure aqueous suspension and another containing the carbon nanotubes. The XRD and FTIR techniques confirm the formation of hydroxyapatite, from the co-precipitation of calcium and phosphate ions, pure and the suspension of carbon nanotubes. The synthesized products presented fine and nanosized particles with irregular morphology and high surface area. A preparation technique to be consulted for obtaining a biocomposite of hydroxyapatite reinforced with carbon nanotubes.

Key words: hydroxyapatite, carbon nanotube, composite.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução da funcionalidade e da capacidade regenerativa dos biomateriais.	12
Figura 2 - Etapas do ciclo de vida de um biomaterial.	13
Figura 3 - Célula unitária da hidroxiapatita.	19
Figura 4 - Estrutura cristalina da hidroxiapatita.	21
Figura 5 - Tipos de NTCs: (a) MWNT; (b) SWNT.	28
Figura 6 - Tipos de nanotubos de carbono de parede simples segundo orientação de suas redes cristalinas: (a) nanotubos armchair, (b) nanotubos zigzag e (c) nanotubos chiral.	29
Figura 7 - Diferentes tipos de NTCs de acordo com a sua quiralidade.	30
Figura 8 - Defeito Stone-Wales.	31
Figura 9 - Nanotubo armchair dopado com nitrogênio.	32
Figura 10 - Fluxograma da metodologia utilizada.	36
Figura 11 - HAp.	39
Figura 12 - Difratoograma da amostra de hidroxiapatita co-precipitada e comercial.	39
Figura 13- Micrografia da amostra de hidroxiapatita co-precipitada.	40
Figura 14 - Isoterma da amostra de hidroxiapatita co-precipitada.	41
Figura 15 - Isoterma da amostra de hidroxiapatita comercial.	41
Figura 16 - Espectro da amostra de hidroxiapatita co-precipitada.	42
Figura 17 - Espectro da amostra de hidroxiapatita comercial.	43
Figura 18 - HApNTC.	44
Figura 19 - Difratoograma do biocompósito co-precipitado.	45
Figura 20 - Micrografia para amostra do biocompósito co-precipitado.	45
Figura 21 - Isoterma da amostra do biocompósito co-precipitado.	46
Figura 22 - Espectro da amostra do biocompósito co-precipitado.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Quantidade de diferentes tipos de biomateriais em uso anualmente.....	14
Tabela 2- Tipos, fórmula química e relação Ca/P das apatitas.....	18
Tabela 3- Compósitos contendo hidroxiapatita.	26
Tabela 4 - Compósitos contendo nanotubos de carbono.	33

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
3.1 Hidroxiapatita	17
3.1.1 Síntese da Hidroxiapatita	23
3.1.2 Reação de precipitação (co-precipitação)	24
3.1.3 Aplicações da hidroxiapatita	25
3.2. Nanotubos de carbono	27
3.2.1 Carbono	27
3.2.2 Nanotubos de Carbono	28
3.2.4 Dopagem	31
3.2.5 Aplicações em Biomateriais.....	32
3.3 Biocompósitos de hidroxiapatita reforçados com nanotubos de carbono.....	34
3.3.1 Engenharia de tecido ósseo	34
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
4.1 Preparação da amostras.....	36
4.1.1 Preparação da hidroxiapatita co-precipitada	36
4.1.2 Preparação do biocompósito de hidroxiapatita reforçada com nanotubos de carbono	37
4.2 Caracterizações das amostras.....	37
4.2.1 – Difração de raios X	37
4.2.2 - Microscopia Eletrônica De Varredura	38
4.2.3 – Análise de área superficial pelo método BET	38
4.2.4 – Espectroscopia no infravermelho (FTIR).....	38

4.2.5 - Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)	38
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1 Hidroxiapatita.....	39
5.2 Biocompósito co-precipitado	44
6 CONCLUSÃO.....	48
PERSPECTIVAS FUTURAS	49

1 INTRODUÇÃO

A hidroxiapatita é um biomaterial do grupo das cerâmicas bioativas a principal componente da fase mineral dos dentes e ossos humanos (cerca de 95%). A hidroxiapatita sintética apresenta propriedades que permitem serem implantadas no sítio ósseo sem induzir resposta imunológica, serem capaz de ligar-se diretamente ao tecido ósseo e auxiliam o crescimento do osso ao longo de sua superfície (CARRODEGUAS, 1999). O nanotubo de carbono (NTC) é uma forma alotrópica do carbono que contém uma estrutura formada por uma ou várias folhas de grafeno enroladas em uma forma concêntrica e cilíndrica, com as extremidades fechadas por grafite. Além disso, possuem várias propriedades e estruturas importantes, o que os potencializa a uma série de aplicações práticas (DRESSELHAUS et al, 2002). Para biocompósitos de hidroxiapatita, o material de reforço pode ser adicionado com diversos objetivos, tais como melhorar propriedades mecânicas, melhorar a biocompatibilidade e bioatividade, aumentar a taxa de degradação ou controlar o perfil de liberação de fármacos ou até mesmo fatores de crescimento incorporados aos dispositivos (BALANI et al, 2007).

Estudos mostram que a presença dos nanotubos de carbono na matriz de hidroxiapatita aumentou a resistência mecânica, o módulo de elasticidade, a dureza e a resistência à fratura. Além disso, também foi observada uma excelente proliferação de células de osteoblasto humano. A inclusão de NTCs na matriz de hidroxiapatita melhorou as propriedades biomecânicas e promoveu o crescimento celular em células de osteoblastos (XU et al, 2009). Por isso pode ser utilizado na engenharia de tecido ósseo, são úteis no campo da nanoentrega de bioeletrônicos, tais como biossensor eletroquímico e células de biocombustível à base de enzimas, liberação controlada de fármacos, hipertermia e outras aplicações (RAJESH, 2012).

Atualmente existem várias técnicas para a síntese do pó de hidroxiapatita devido ao número crescente de aplicações. As técnicas para a síntese de hidroxiapatitas são divididas em altas e baixas temperaturas. Entre os métodos aquosos, o método de co-precipitação é o mais simples e o mais utilizado, pois é simples, tem um baixo custo e ainda produz hidroxiapatita nanométrica (SILVA, 2006).

No presente trabalho foram produzidas amostras de hidroxiapatita e de biocompósito de hidroxiapatita com nanotubos de carbono pelo método de co-precipitação. Além disso, foi realizada a caracterização de um com a hidroxiapatita comercial, a fim de comparar os materiais produzidos pelos diferentes métodos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral do presente trabalho é produzir hidroxiapatita através do método de co-precipitação e produzir nanobiocompósitos de hidroxiapatita incorporada com nanotubos de carbono pelo método de co-precipitação.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos são:

- a) Caracterizar os materiais produzidos.
- b) Comparar a amostra de hidroxiapatita co-precipitada com a amostra de hidroxiapatita comercial.
- c) Comparar o nanobiocompósito co-precipitado com o comercial.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os biomateriais têm sido uma fração representativa dos produtos utilizados na área de saúde (cerca de 300 mil há cerca de 10 anos). Como exemplos é possível citar os materiais implantáveis (como placas, suturas, substitutos ósseos, válvulas cardíacas, tendões, telas ou malhas, lentes, dentes), curativos, dispositivos biomédicos (como biossensores, sistemas de hemodiálise, tubos de circulação sanguínea), órgãos artificiais (como coração, pulmão, rim, fígado, pele, pâncreas), dispositivos para a liberação de medicamentos (na forma de filmes, partículas e implantes subdérmicos) e outros.

O termo biomaterial vem sendo definido de diferentes formas por diferentes autores ao longo dos últimos anos. Segundo Park e Lakes (2007), um biomaterial pode ser definido como qualquer material utilizado na produção de dispositivos para substituir um local ou função do corpo de forma confiável, econômica, segura e fisiologicamente aceitável.

Biomateriais são dispositivos que entram em contato com sistemas biológicos (incluindo fluidos biológicos), com aplicações diagnósticas, cirúrgicas, terapêuticas ou vacinais, com constituição de origem natural ou sintética, assim como de materiais naturais quimicamente modificados (podem ser na forma de géis, sólidos, pastas ou líquidos), como retalhos de pele humana ou válvulas cardíacas de porcos tratadas para uso como implantes (GÁLIA et al, 2005).

Evolução no desenvolvimento e aplicação de biomateriais

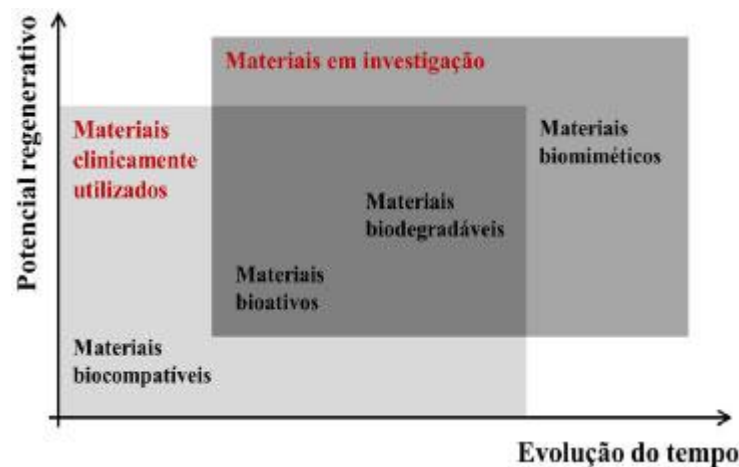
A utilização de biomateriais não é recente, e sua aplicação remonta à antiguidade (RATNER, 2013). Há registro do uso de suturas de ouro e linho no Antigo Egito (2000 AC) e de intestino de gatos, na Europa, durante a Idade Média, assim como o uso de conchas pelos maias para produção de dentes artificiais (600 AC), de ouro e madeira pelos romanos, chineses e astecas e de ferro pelos franceses (200 AC).

Antigamente a abordagem adotada no desenvolvimento e aplicação dos biomateriais era fundamentalmente do tipo tentativa e erro. No início do uso dos biomateriais de forma mais elaborada (década de 50) o objetivo eram os materiais bioinertes (foco no material em si). Posteriormente, o foco passou a ser a bioatividade desses, e mais recentemente, a meta tem sido a regeneração de um tecido funcional de fato, com ênfase no aspecto biológico (RATNER et al, 2013). Ou seja, primeiramente a finalidade era obter materiais biocompatíveis que substituíssem um tecido danificado e promovessem suporte mecânico, com resposta biológica leve. Em seguida, o propósito foi aumentar a vida do implante por sua

interação com a interface do tecido hospedeiro e, por isso, ocorreu o desenvolvimento de materiais biodegradáveis, com capacidade de serem incorporados ou absorvidos pelo tecido receptor. Recentemente, o foco está no conceito de biomimética, buscando-se materiais que participem de forma ativa no processo de recuperação, atuando no tecido de forma específica, com estimulação em nível celular.

A Figura 1 ratifica essa evolução dos materiais utilizados.

Figura 1 - Evolução da funcionalidade e da capacidade regenerativa dos biomateriais.



Fonte: RATNER et al, 2013.

De acordo com Bath (2002) e Santos (2002), os biomateriais podem ser agrupados em quatro classes segundo a compatibilidade que apresentam com os tecidos adjacentes. Podem ser:

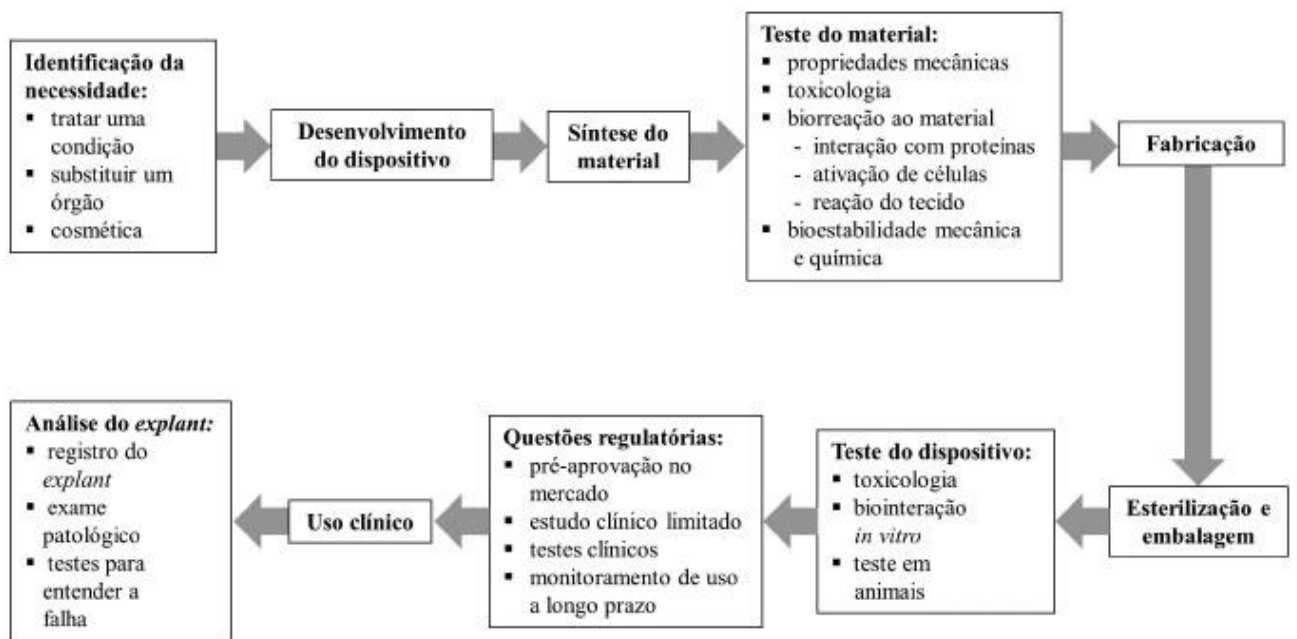
- 1- **Biotolerante:** Implantes desassociados do tecido adjacente por uma camada de tecido mole ao longo da interface. No tecido ósseo não há contato na osteogênese. A camada é induzida pela liberação por parte do implante de íons, monômeros e/ou produtos de corrosão. Enquadram-se nessa classe a grande maioria dos metais e quase todos os polímeros sintéticos.
- 2- **Bioinerte:** Implantes em contato direto com o tecido. Há participação na osteogênese em caso de tecido ósseo. Porém, não ocorre nenhuma reação química entre o implante e o tecido. Sem ocorrência (em quantidade detectável pelas células) de liberação de nenhum componente. Alumina, carbono, nióbio, tântalo, titânio e zircônia são exemplos de materiais bioinertes.
- 3- **Bioativo:** Ocorre interação entre o implante e o tecido. Em relação ao tecido ósseo, essa classe de biomaterial afeta diretamente a osteogênese. A osteocondução é

promovida pela a ligação entre a parte mineral do tecido ósseo e o implante devido a similaridade química. Os principais exemplos são: Ca-fosfato, hidroxiapatita e vitro-cerâmicas.

- 4- Bioreabsorvíveis: São materiais que, após algum tempo em contato com os tecidos, sofrem degradação, solubilização ou fagocitose pelo organismo. Os principais exemplos dessa classe são o fosfato tricálcico (TCP) e o PLLA (poli-L-ácido láctico) no caso de biomateriais para tecidos ósseos.

Quanto ao desenvolvimento do biomaterial, são várias as etapas envolvidas desde a identificação da necessidade até o uso e análise final do produto (RATNER, 2013), como mostra a Figura 2.

Figura 2 - Etapas do ciclo de vida de um biomaterial.



Fonte: RATNER, 2013.

Ainda que não seja possível definir todas as características necessárias dos biomateriais, já que elas dependem aplicação dos mesmos, algumas propriedades devem ser avaliadas para que o projeto seja eficaz e economicamente atraente. Dentre estas se destacam a biocompatibilidade, a estimulação de adesão e proliferação celular, as propriedades físicas (porosidade, cor, morfologia da superfície, transparência, encaixe anatômico, energia superficial, rugosidade, permeabilidade, etc.), as propriedades mecânicas (flexibilidade, tensão de ruptura, alongamento) e propriedades químicas (resistência à esterilização, densidade, forma de degradação quando em contato com o organismo e estabilidade).

Mercado de biomateriais

O mercado relacionado à área de biomateriais pode ser segmentado com base em dois diferentes critérios (BIOMATERIALS, 2016). O primeiro refere-se à composição dos biomateriais são constituídos (cerâmicos, metais, polímeros, compósitos e nanocompósitos) e o segundo critério baseia-se na aplicação do biomaterial (uso ortopédico, cardiovascular, tratamento de lesões, desordens neurológicas e do sistema nervoso central, para cirurgia plástica, engenharia tecidual, uso odontológico, oftalmológico, além de dispositivos gastrointestinais e urinários ou sistemas de liberação de drogas).

Tabela 1 - Quantidade de diferentes tipos de biomateriais em uso anualmente.

Biomateriais	Quantidade
Cateteres	1 bilhão
Lentes de contato	150 milhões
Lentes intraoculares	7 milhões
Próteses de ombro, quadril e joelho	1 a 2,5 milhões
Parafusos e placas de fixação óssea	
Dispositivos intrauterinos	
Dispositivos para hemodiálise e oxigenação sanguínea	
Stents cardiovasculares	
Tubos auriculares	
Marca passos	
Desfibriladores implantáveis	
Prótese coclear	
Implantes de mama	
Próteses para vasos sanguíneos	
Discos e dispositivos de fusão para coluna vertebral	
Telas para cirurgia de hérnia	
Válvulas cardíacas	

Fonte: Adaptado de RATNER et al, 2013.

É possível inferir um crescimento ao longo dos últimos anos no mercado global de biomateriais. Em 2008, este mercado movimentou US\$ 25.6 bilhões mundialmente, tendo a seguinte distribuição: 43% nos USA, 33% na Europa, 3% na Ásia (Pacífico), 2% no Brasil e 19% no restante do mundo (ALCIMED, 2011). Em 2012, este mercado atingiu a cifra de US\$

44 bilhões e há previsões de que atinja, em 2017, o total de 88,4 bilhões de dólares (BIOMATERIALS, 2016), com uma taxa de crescimento de 22,1% ao ano.

O segmento de implantes ortopédicos é o de maior sucesso globalmente, com perspectivas de atingir 57,9 bilhões de dólares em 2016. Outro setor de destaque é o de biomateriais para aplicações cardiovasculares, com fração de mercado estimada em 34,5% (dados de 2012) (BIOMATERIALS, 2016). Ainda que hoje em dia os biomateriais metálicos dominem o mercado mundial em cerca de 50%, é provável que no futuro próximo ocorra um crescimento acentuado do mercado de biomateriais poliméricos devido à sua flexibilidade, biocompatibilidade, elasticidade e longevidade.

No Brasil, o ramo de maior movimento econômico é o de produtos ortopédicos (37,5% do mercado total em 2009), seguido do de biomateriais de uso cardiovascular (36% do total). Em 2011 as cirurgias ortopédicas chegavam, no Brasil, a quase 300 mil por ano, de acordo com dados do Sistema Único de Saúde reportados no Portal Brasil (PORTAL BRASIL, 2012). Esse número pequeno, comparado aos EUA (1,9 milhões) (HCUP, 2016) pode ser explicado pela limitação do acesso dos pacientes e hospitais a muitos dos dispositivos implantáveis em razão do alto custo. A área de tratamento de lesões tem crescimento esperado em torno de 24% no intervalo de 2010 a 2015, e o aumento dos suprimentos de uso cirúrgico e da demanda de materiais também é esperado em função do aumento projetado do número de procedimentos clínicos futuros.

O aumento observado no mercado de biomateriais é conferido por três motivos principais: o aumento do poder aquisitivo e do padrão de vida nos países em desenvolvimento, que facilitam o acesso ao tratamento de diversos tipos de enfermidades; as melhorias tecnológicas na abordagem de doenças anteriormente vistas como não tratáveis e o envelhecimento da população mundial.

Biomateriais Cerâmicos

O desenvolvimento de materiais cerâmicos para aplicações biomédicas concentra-se especialmente nas áreas de odontologia e ortopedia. Estabelece uma classe de materiais que engloba várias características dos biomateriais. Além disso, possui representantes das classes dos bioativos, bioreabsorvíveis, bioinertes e porosos para crescimento de tecidos (HENCH; WILSON, 1993).

O potencial das cerâmicas como biomateriais provém da similaridade da sua composição com os constituintes do meio fisiológico. Isso ocorre porque os íons presentes na sua constituição básica são também encontrados rotineiramente no meio fisiológico (cálcio,

magnésio, potássio, sódio, etc.) e outros cuja toxicidade é limitada (titânio e zircônio) (BUBOK, 2000).

As cerâmicas bioinertes possuem maior representatividade nos compostos de zircônia (ZrO_2), zircônia estabilizada com óxido de ítrio ($ZrO_2(Y_2O_3)$) e alumina (Al_2O_3). Suas características de não reagir com o tecido adjacente, alta resistência mecânica, grande resistência ao desgaste e resistência à corrosão são indispensáveis na sua aplicação como superfícies articulares sujeitas a cargas e fricção (HENCH; WILSON, 1993).

No que diz respeito às cerâmicas bioreabsorvíveis e bioativas, encontram-se compostos como os fosfatos de cálcio (principalmente o β -tricalcio-fosfato (β -TCP)), a hidroxiapatita (HA) e biovidros e vitro-cerâmicas, que possuem em sua composição diversos óxidos (SiO_2 , P_2O_5 , CaO, CaF_2 , Na_2O , Al_2O_3 , Ta_2O_5 e TiO_2 e outros) (WANG, 2003).

Compósitos

Os compósitos são uma classe de materiais composto por uma fase contínua (matriz) e uma fase dispersa (reforço ou modificador) separadas por interfaces, cujas características podem englobar propriedades combinadas dos constituintes individuais. O material de reforço ou modificador pode ser usado na forma de partículas ou fibras e é adicionado com diversos objetivos, tais como melhorar propriedades mecânicas, melhorar a biocompatibilidade e bioatividade, aumentar a taxa de degradação ou controlar o perfil de liberação de fármacos ou fatores de crescimento incorporados aos dispositivos (WANG, 2003).

Os principais fatores que alteram as propriedades dos compósitos são as características dos materiais constituintes, a distribuição e orientação das fibras ou partículas na matriz, o percentual e as interações interfaciais (WANG, 2003). A obtenção de biomateriais compósitos pode ser realizada através de variadas formas.

Quando a fase descontínua do compósito apresenta pelo menos uma dimensão de ordem nanométrica, este passa a ser definido como nanocompósito. Nesse caso, a adição de níveis mínimos de carga ($\leq 5\%$ em peso) pode melhorar as propriedades mecânicas, térmicas e estabilidade dimensional dos materiais. A eficiência do reforço dos nanocompósitos é igual à de compósitos convencionais com 40 a 50% de carga. Esta melhora é causada pela dispersão das nanocargas na matriz, tendo como resultado uma grande área interfacial com boas interações entre as nanocargas e a matriz polimérica (CHIVRAC, 2006). Entre as nanocargas mais utilizadas estão as argilas, as nanofibras de celulose e os nanotubos de carbono. Nanocompósitos podem oferecer também benefícios extras tais como baixa densidade, melhores propriedades de superfície e reciclagem, transparência e boa fluidez.

Além disso, níveis mais baixos de reforço auxiliam na produção de componentes mais leves, o que é um fator desejável em muitas aplicações. O aumento de muitas propriedades reside no comprimento da escala fundamental, dominando a morfologia e as propriedades destes materiais (AZEREDO, 2009).

Um exemplo disso é a utilização de hidroxiapatita na engenharia tecidual devido a sua afinidade com o tecido ósseo, sendo que, quando combinada com polímeros naturais ou sintéticos, formam matrizes tridimensionais de compósitos. A presença de hidroxiapatita na matriz polimérica produzida com material sintético melhora a eficiência e reduz os efeitos adversos de polímeros sintéticos no organismo em que será implantado o compósito (SMITH et al, 2009).

De forma geral, os compósitos apresentam alto potencial para aplicação como biomateriais e estão em crescente estudo e desenvolvimento, pois é possível ajustar o desempenho mecânico e biológico para variadas situações clínicas específicas.

3.1 Hidroxiapatita

A utilização da hidroxiapatita tem sido muito pesquisada desde seu surgimento como biomaterial, em 1970. A hidroxiapatita é um biomaterial do grupo das cerâmicas bioativas, pertence à família dos fosfatos de cálcio, mais especificamente do grupo das apatitas e é a principal componente da fase mineral dos dentes e ossos humanos (cerca de 95%) (SANTOS, 2002). As apatitas existem distribuídas na natureza como principais constituintes de rochas metamórficas e ígneas, e em grandes depósitos em vários lugares do mundo.

Hoje em dia há o interesse em sintetizar hidroxiapatita, pois esta, sintética, possui grande similaridade química com a matriz inorgânica dos tecidos mineralizados, fazendo com que ela seja um dos materiais mais biocompatíveis (SALEH et al, 2004). A hidroxiapatita sintética tem propriedades de bioatividade e biocompatibilidade, ou seja, ao serem implantadas no sítio ósseo não induzem resposta imunológica, são capazes de ligar-se diretamente ao tecido ósseo e permitem o crescimento do osso ao longo de sua superfície (CARRODEGUAS, 1999). Estas propriedades junto a sua alta capacidade de absorver e/ou adsorver moléculas fazem com que a hidroxiapatita seja eficiente no tratamento de remoção de metais pesados em solos e águas poluídas e também seja um ótimo suporte para ação prolongada de drogas anticancerígenas no tratamento de tumores ósseos (MAVROPOULOS, 1999).

O osso é constituído por cristais de fosfato de cálcio na forma de agulha, de tamanhos nanométricos (5-20 nm de largura por 60 nm comprimento) e contém uma fase de apatita mal

crystalizada, não estequiométrica contendo CO_3^{2-} , Na^+ , F^+ e outros íons em uma matriz de fibras colágenas. As características fundamentais relacionadas a um material cerâmico que deverá ser utilizado para substituir um tecido ósseo são a capacidade de o material implantado ser osteocondutor e a sua porosidade. A arquitetura porosa controlada, interconectividade destes arca-bouços, a porosidade elevada e o tamanho adequado do poro são indispensáveis para auxiliar a difusão e distribuição das células e de nutrientes por toda a estrutura (COSTA et al, 2007).

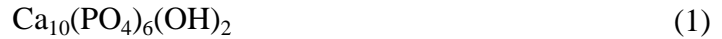
Tabela 2- Tipos, fórmula química e relação Ca/P das apatitas.

Fosfato de cálcio	Fórmula química	Ca/P
Fosfato tetracálcico (TeCP)	$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$	2,0
Hidroxiapatita (HA)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1,67
Fosfato de cálcio amorfo (ACP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	1,5
Fosfato tricálcico (α , α' , β , γ) (TCP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,5
Fosfato octacálcico (OCP)	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1,33
Mono-hidrogênio fosfato de cálcio dihidratado (DCPD)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,0
Mono-hidrogênio fosfato de cálcio (DCP)	CaHPO_4	1,0
Pirofosfato de cálcio (CPP)	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	1,0
Pirofosfato de cálcio dihidratado (CPPD)	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,0
Fosfato heptacálcico (HCP)	$\text{Ca}_7(\text{P}_5\text{O}_{16})_2$	0,7
Di-hidrogênio fosfato tetracálcico (TDHP)	$\text{Ca}_4\text{H}_2\text{P}_6\text{O}_{20}$	0,67
Fosfato monocálcico mono-hidratado (MCPM)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,5
Metafosfato de cálcio (α , β , γ) (CMP)	$\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$	0,5

Fonte: SANTOS et. al., 2005.

Existem diferenças entre a hidroxiapatita biológica e a sintética, em relação à composição, estequiometria e cristalinidade, o que interfere nas propriedades mecânicas e físicas. As apatitas biológicas presentes em tecidos mineralizados como osso e dentina possuem substituições iônicas em sua estrutura. Normalmente são deficientes em cálcio e carbonatadas, apresentando uma menor cristalinidade e ausência de estequiometria (LEGEROS, 1991). A presença de CO_3^{2-} na estrutura da hidroxiapatita chamada de carbonatada é um fator de grande importância uma vez que é a principal causa de distorção da rede cristalina, influenciando na solubilidade (VALLET-REGI, 2001). Quanto maior a quantidade de carbonato, menor o tamanho do cristal, elevando sua área superficial e contribuindo para o aumento da solubilidade das hidroxiapatitas carbonatadas. Além disso, a ligação Ca-CO_3 é mais fraca que a Ca-PO_4 , fazendo com que a hidroxiapatita carbonatada seja mais susceptível à dissolução ácida (LEGEROS, 1991).

A hidroxiapatita pode ser definida como um fosfato de cálcio hidratado do grupo mineral das apatitas. A estequiometria da hidroxiapatita pura é representada pela Equação 1:

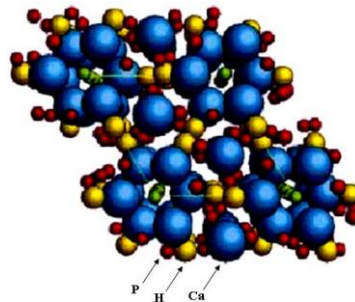


Esse fosfato de cálcio possui as seguintes porcentagens em peso: 39,9% Ca, 18,5% P e 3,38% OH, com uma razão Ca/P=1,67. Entretanto, composições estáveis têm a capacidade de estender essa razão para cerca de 1,5 (FULMER; MARTIM; BROWN, 1992).

As hidroxiapatitas estequiométricas (puras) não existem em sistemas biológicos. As hidroxiapatitas biológicas são consideradas como apatitas deficientes de cálcio, impuras, não estequiométricas ou hidroxiapatitas carbonatadas. Na sua forma natural a hidroxiapatita apresenta baixa cristalinidade.

Dois tipos de hidroxiapatitas merecem ser considerados: as sintetizadas em baixas temperaturas que apresentam tamanho de cristais pequenos e baixa cristalinidade (características similares às do tecido ósseo e dentário) e as sintetizadas em altas temperaturas que apresentam tamanho de cristais grandes e boa cristalinidade (FULMER; MARTIM; BROWN, 1992).

Figura 3 - Célula unitária da hidroxiapatita.



Fonte: MAVROPOULOS, 1999.

A hidroxiapatita policristalina tem um alto módulo de elasticidade (40-117 GPa) e sua densidade calculada é 3,219 g/cm³. Há várias formas de hidroxiapatita: absorvíveis (dá lugar à formação do tecido ósseo novo) ou não, em blocos ou particuladas, porosas ou densas. Como vantagem não é necessário abrir um segundo sítio cirúrgico; ela é biocompatível e forma uma ligação direta com o tecido ósseo. Como desvantagem a hidroxiapatita não é osteoindutora, ou seja, não possui a capacidade de induzir a célula mesenquimal indiferenciada, presente na área receptora, a se transformar em uma célula formadora de osso, um osteoblasto (TONG et al, 1998).

As aplicações da hidroxiapatita estão correlacionadas à sua estrutura superficial

característica, que possibilita substituições iônicas com ampla facilidade. A hidroxiapatita forma soluções sólidas via reações químicas com vários tipos de carbonatos, haletos e óxidos metálicos. Os cátions Ca^{2+} podem sofrer substituições por cátions monovalentes (K^+ e Na^+), bivalentes (Ba^{2+} , Sr^{2+} e Pr^{2+}) e trivalentes (Y^{3+}). Já o OH^- pode ser substituído por íons carbonatos ou halogenetos (LEGEROS, 1991).

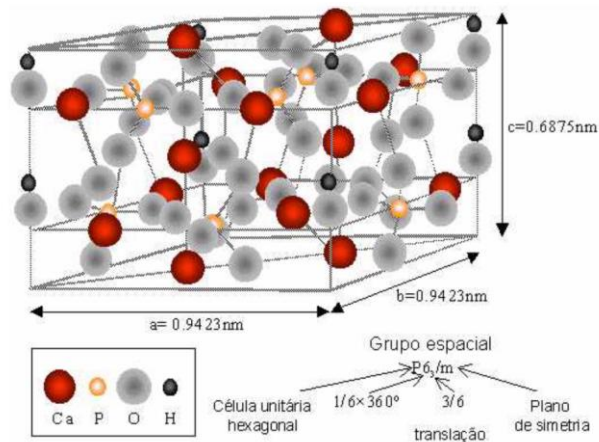
A hidroxiapatita tem sido amplamente usada como substituinte ósseo. Ela forma forte ligação com osso e, além disso, seus poros possibilitam um encaixe mecânico proporcionando uma fixação mais firme do material. A temperatura e/ou a pressão podem influenciar no processo de sinterização da hidroxiapatita, variando a porosidade. Apesar do aumento da porosidade diminuir a resistência mecânica do material isoladamente, a existência de poros com dimensões adequadas favorece o crescimento do tecido através do material, aumentando a resistência *in vivo* (ROSSI; MAVROPOULOS, 2016). Porém, ainda que a hidroxiapatita não seja osteoindutora, ela estimula a síntese de colágeno, exibindo uma neoformação óssea na interface osso- hidroxiapatita que morfologicamente pode ser comparável aos locais normais de remodelação óssea (TONG et al, 1998).

A hidroxiapatita estequiométrica possui uma estrutura monoclinica com o espaçamento do grupo espacial P21/b (em que *P* indica que a rede de Bravais é primitiva, 2 significa eixo rotacional de ordem 2 - rotação de 180 graus - , *l* subscrito significa deslocamento de meia célula unitária e *b* significa plano de deslizamento na direção do vetor *b*). Porém, quando aquecidas a temperaturas maiores do que 250°C, uma transição alotrópica da forma monoclinica para hexagonal acontece. Esse aumento de temperatura também faz com que ocorra uma maior difusão de substâncias dentro da amostra, possibilitando ao material amorfo existente no meio aderir aos cristais. Isso provoca um aumento na cristalinidade (ROSSI; MAVROPOULOS, 2016).

A temperatura ambiente, impurezas ou trocas parciais da hidroxila por íons cloreto ou fluoreto estabilizam a forma hexagonal. Por isso a hidroxiapatita estequiométrica não existe em sistemas biológicos, estando presente sempre na conformação hexagonal. A hidroxiapatita encontrada na natureza pode apresentar uma pequena quantidade, cerca de 3% em massa, de íons trivalentes (íons terras raras), possuindo efeito estabilizador (ZAKHAROVA et al, 1992).

Se a estrutura da hidroxiapatita pertence ao sistema hexagonal, o grupo espacial é P63/m (em que *P* indica que a rede de Bravais é primitiva, 6 significa eixo principal rotacional de ordem 6 - rotação de 60 graus - , 3 subscrito significa deslocamento de meia célula unitária e *m* significa plano perpendicular). A estrutura cristalina da hidroxiapatita pode ser representada pela Figura 4 (LEGEROS, 1991).

Figura 4 - Estrutura cristalina da hidroxiapatita.



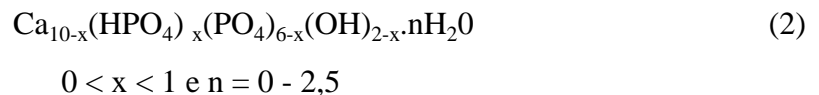
Fonte: LEGEROS, 1991.

A sua célula unitária consiste em grupos P, Ca, O e H, empacotados juntos em um arranjo como visto na Figura 4. A célula unitária hexagonal da hidroxiapatita possui 10 íons cálcio localizados em sítios não equivalentes, quatro no sítio 1, tetraédricos (denominado Ca_1) e seis no sítio 2, octaédricos (Ca_2). Os íons cálcio no sítio 1 estão alinhados em colunas, enquanto no sítio 2 estão em triângulos equiláteros perpendiculares à direção c da estrutura. Os cátions do sítio Ca_1 estão coordenados a 6 átomos de oxigênio pertencentes a diferentes tetraedros de PO_4 e também a 3 outros átomos de oxigênio distantes. O fato de existirem dois sítios de cálcio traz consequências importantes para as hidroxiapatitas que contém impurezas catiônicas (uma vez que suas propriedades estruturais podem ser afetadas dependendo do sítio ocupado pelo cátion da impureza) (RAYNAUD et al, 2001).

Os átomos de fósforo e cálcio formam um arranjo hexagonal no plano perpendicular ao eixo cristalino c. Colunas constituídas pelo empilhamento de triângulos equiláteros de íons Ca^{2+} e O^{2-} estão ligadas entre si por íons fosfato. A ligação O-H forma um ângulo de aproximadamente 30° com a direção c. Os átomos de oxigênio dos íons hidroxila estão situados a $0,9 \text{ \AA}$ abaixo do plano formado pelos triângulos de cálcio e dois dos quatro átomos de oxigênio que constituem o grupo fosfato estão situados em planos perpendiculares à direção c e os outros estão paralelos a esta direção (LEGEROS, 1991).

A estrutura da hidroxiapatita vem sendo muito estudada, mas a configuração dos íons OH⁻ e a ocupação dos locais ainda não se encontram bem estabelecidas devido à dificuldade na obtenção de monocristais para análise por difração de raios X (SUETSUGU; TANAKA, 2002).

A hidroxiapatita possui também multiplicidade de composições não estequiométricas. Para a hidroxiapatita não estequiométrica a fórmula utilizada é apresentada pela Equação 2:



Essa fórmula leva em consideração uma deficiência em cálcio e o balanço total de carga é compensado pela introdução de íons H⁺ e a formação de moléculas de água. Leva-se em consideração também a incorporação de outras espécies iônicas (H₃O⁺, HPO₄⁻, HPO₄²⁻, Ca²⁺, PO₄³⁻ e OH⁻) durante o processo de síntese por via úmida. Há ainda a possibilidade de substituição de íons Ca²⁺ e PO₄³⁻ por íons H₃O⁺, HPO₄⁻ e HPO₄²⁻ respectivamente, na rede cristalina da hidroxiapatita (SIMPSON, 1968).

Esta multiplicidade de composições não estequiométricas está diretamente ligada com a capacidade de a estrutura da hidroxiapatita permitir substituições catiônicas e aniônicas com facilidade. Cada elemento da hidroxiapatita pode fazer uma série de substituições isomórficas catiônicas ou aniônicas, formando correspondentes isomórficos (AZEVEDO; STRECKER; GORGULHO, 2015).

Normalmente as substituições na estrutura da hidroxiapatita ocorrem nos grupos (Ca), (PO₄) ou (OH) e conseqüentemente formam alterações nos parâmetros de rede e em algumas propriedades como morfologia e solubilidade (AZEVEDO; STRECKER; GORGULHO, 2015). Essas substituições podem então ser usadas para alterar a cristalinidade, parâmetros de rede, estabilidade, bioatividade, dimensões dos cristais, biocompatibilidade, propriedades de adsorção, textura superficial e solubilidade da estrutura da hidroxiapatita (RAYNAUD et al, 2001).

Possui solubilidade em soluções ácidas, mas é insolúvel em soluções alcalinas e fracamente solúvel em água destilada. A solubilidade pode ser modificada pela presença de enzimas, aminoácidos, proteínas e outros compostos orgânicos. A taxa de solubilidade depende diretamente da cristalinidade, forma, tamanho do cristal, porosidade, presença de defeitos, etc. E é por isso que através dos diferentes métodos de síntese de hidroxiapatita é possível obter um mineral desde o praticamente absorvível até o não absorvível em meios fisiológicos (ROSSI; MAVROPOULOS, 2016).

A hidroxiapatita pode ser produzida por uma série de reações — complexas e demoradas — de sinterização do carbonato de cálcio com o ácido fosfórico. Com o término dessas reações de síntese são obtidas apatitas na forma de pó constituídas por um aglomerado de partículas em simples justaposição mantidas juntas por ligações muito fracas (LEGEROS,

1991).

3.1.1 Síntese da Hidroxiapatita

Atualmente existem várias técnicas para a síntese do pó de hidroxiapatita devido ao número crescente de aplicações (SANTOS et al, 2005). A hidroxiapatita pode ter diferentes formas, tamanhos de cristal, porosidades, cristalinidade e defeitos cristalinos (estes interferem na solubilidade e na capacidade de reabsorção deste material pelo organismo, alterando assim sua bicompatibilidade).

O método de síntese adotado e o tratamento térmico posterior possibilitam o aparecimento ou não de outras fases de compostos de fosfato de cálcio, podendo assim, comprometer a osteocondução, a integridade e eficiência mecânica em função da solubilidade. Isso confirma que as propriedades da hidroxiapatita são dependentes do método de síntese. A finalidade da hidroxiapatita sintética é o que direciona a escolha e o controle da metodologia adotada no preparo da mesma, pois é por meio de modificações no método de síntese que é possível alterar as características do produto final (KONG; MA; BOEY, 2002).

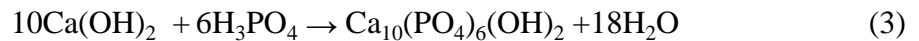
A maioria dos condutores de prótons são instáveis a temperaturas superiores à 150°C e possuem baixa condutividade elétrica. Hidroxiapatitas com uma baixa relação Ca/P e deficientes em cálcio e apresentam características estruturais e propriedades elétricas que as tornam capazes de atuar como condutores de prótons e sensores de gás (ROSSI; MAVROPOULOS, 2016).

As técnicas para a síntese de hidroxiapatitas são divididas em altas e baixas temperaturas. As sínteses a altas temperaturas (acima de 1000°C) envolvem geralmente, reações no estado sólido e conduzem a hidroxiapatita com alto grau de cristalinidade e pureza, mas contendo áreas específicas baixas. As sínteses a temperaturas inferiores utilizam técnicas tradicionais de co-precipitação, em solução aquosa e hidrólise e envelhecimento de precursores. Essa metodologia normalmente produz materiais não estequiométricos (hidroxiapatita deficiente em cálcio). Essas hidroxiapatitas apresentam cristalinidade baixa e áreas específicas mais elevadas (SILVA, 2006).

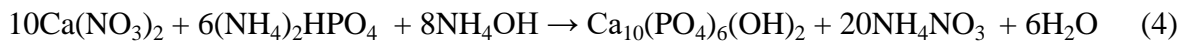
Diversas metodologias têm sido propostas para preparar estruturas nanométricas e/ou nanocristalinas. Dentre elas estão a precipitação química úmida, a síntese de sol-gel, a síntese hidrotérmica, a reação de estado sólido e vários outros métodos pelos quais nanocristais de várias formas e tamanhos podem ser obtidos.

3.1.2 Reação de precipitação (co-precipitação)

Entre os métodos aquosos, o método de co-precipitação é o mais simples e o mais utilizado. Baseia-se no fato de que, a partir de soluções aquosas contendo íons de Ca^{2+} , PO_4^{3-} e OH^- (à temperatura ambiente e em condições de pH acima de 7) a hidroxiapatita é a fase de fosfato de cálcio mais estável e menos solúvel, e por isso ocorre a formação de cristalitos insolúveis. Os métodos desenvolvidos por Rathje em 1939 (método de titulação) e Hayek e Newesely em 1963 foram a base para os dois tipos de reações mais comuns para precipitar hidroxiapatita (HENCH, 1993). O método de Rathje consiste em adicionar, gota a gota, ácido fosfórico a uma suspensão, sob agitação, de hidróxido de cálcio. A reação é apresentada pela Equação 3:



Já o método de Hayek e Newesely consiste em uma reação entre nitrato de cálcio e fosfato de amônio com a adição de hidróxido de amônio. Entretanto, por esse método ocorre a contaminação do produto final pelo íon nitrato, sendo necessárias lavagens intensivas para sua remoção. A reação é representada pela Equação 4:



As variáveis que influenciam a reação de precipitação, ou seja, pH, temperatura e razão Ca/P dos reagentes podem levar a produtos finais com diferentes estequiometrias, cristalinidade e morfologia, contribuindo para diferentes comportamentos *in vivo* e *in vitro* (VALLET-REGI, 2001). Os parâmetros do processo de precipitação que necessitam de uma atenção maior - variáveis críticas para pureza e características cristalográficas do material obtido - são o pH (a diminuição do pH da solução abaixo de cerca de 9 pode levar à formação de estrutura de apatita deficiente em cálcio), temperatura de obtenção (temperaturas elevadas promovem a contração e o endurecimento dos precipitados), concentração molar dos reagentes, tempo de agitação, tempo de envelhecimento e a velocidade de titulação (relacionada à cinética de reação) (HENCH, 1993). A composição dos reagentes está relacionada à pureza do material, apresentando ou não íons inesperados na rede, diferenças nas características cristalográficas e morfológicas. A taxa de nucleação está relacionada com a velocidade de gotejamento, ou seja, a adição lenta de íons fosfato na solução de cálcio proporciona menor taxa de nucleação e maior taxa de crescimento, além de melhorar a

homogeneização (RIGO; GEHRKE; CARBONARI, 2007). Durante o envelhecimento, os cristais formados passam pelo processo de dissolução e recristalização, em que os cristais menores desaparecem em detrimento dos maiores, os quais crescem mais rápido; em consequência disto, o número total de cristais cai, assim como a área superficial específica (RIGO; GEHRKE; CARBONARI, 2007).

As partículas produzidas resultantes são geralmente não estequiométricas, com morfologia irregular, baixa cristalinidade, e apresentam tamanho em escala nanométrica (dimensões de 100-400 nm) (GIBSON; BONFIELD, 2002). As partículas sintetizadas podem ter formato tipo agulha/esférica ou nanobastões, dependendo da sua composição (HONG et al, 2010).

O processo de co-precipitação é simples e de baixo custo, entretanto o controle do processo de preparação é difícil e as partículas sintetizadas facilmente se agregam. Essa agregação pode ser evitada pela adição de dispersantes orgânicos, tais como polímeros ou tensoativos. Apesar das nanopartículas terem uma baixa cristalinidade e coexistirem com os dispersantes, estes defeitos podem ser corrigidos durante o processamento da nanocerâmica, em que uma alta temperatura de sinterização pode efetivamente retirar os componentes orgânicos (HONG et al, 2010).

3.1.3 Aplicações da hidroxiapatita

A aplicação da hidroxiapatita como biomaterial deve-se principalmente ao fato de esta ser o principal constituinte da fase inorgânica do osso.

Suas características estruturais e químicas sua utilização na área médica como material biocompatível em implantes e próteses. Na ortopedia ela tem sido usada como revestimento de próteses metálicas para promover a ligação interfacial estável entre o tecido vivo e o material implantado (FULMER; MARTIM; BROWN, 1992). No tratamento de tumores, esse biomaterial vem sendo utilizado como suporte de ação prolongada. A introdução de drogas anticancerígenas em blocos de hidroxiapatita porosa permite que o tratamento da doença seja realizado com a liberação gradual da droga no organismo (FULMER; MARTIM; BROWN, 1992). Na área odontológica a hidroxiapatita é usada para evitar perda óssea após extração de um ou vários elementos dentários e usada para recuperação de áreas com reabsorção ósseas. Pinos de titânio revestidos com hidroxiapatita são usados no implante para a substituição da raiz (MAVROPOULOS, 1999).

Apesar das áreas médicas e odontológicas utilizarem amplamente a hidroxiapatita, ainda há restrições. Um dos maiores problemas de sua utilização na forma particulada é sua

dispersão para zona de tecidos moles causando problemas, incluindo a liberação de suas partículas (RIGO; GEHRKE; CARBONARI, 2007). A recomendação é que sua utilização seja em conjunto com uma série de materiais, tais como: elastina, quitosana, colágeno, entre outros (ROVIRA et al, 1993). Isso facilita o manuseio e a adaptação adequada do material na medida em que diminui o desalojamento das partículas (remoção da partícula de um ponto e sua deposição em outro).

Tabela 3- Compósitos contendo hidroxiapatita.

Artigo	Aplicação	Propriedades
Matrizes de compósitos de PLDLA com hidroxiapatita obtidas por rotofiação para utilização em engenharia tecidual (RIGON, 2013).	Scaffolds	Os scaffolds obtidos possuem maior resistência mecânica, permitem um melhor controle do processo e obtém melhores características de porosidade e biodegradabilidade.
Síntese e caracterização de hidroxiapatita e compósitos a partir de matéria-prima reciclada (MENDES FILHO, 2006).	Implantes	As vantagens desse compósito é que permitem melhorar a resistência mecânica e aumentam a tenacidade à fratura.
Formulação e caracterização de biomateriais compósitos com hidroxiapatita (SIQUEIRA, 2009).	Preenchimento ósseo	Esse compósito cria uma armação estrutural passível de estimular a regeneração óssea e promover a calcificação, podendo ser degradado in vivo.
Hidroxiapatita associada à lignina no preenchimento de falha óssea experimental na tíbia de coelhos (CAMACHO et al, 2008).	Substituição óssea	Como resultado obteve-se uma maior capacidade de aderência ao osso sem que haja desprendimento de calor.

Fonte: próprio autor.

As aplicações da hidroxiapatita sintética não se restringem à área biomédica. Como a hidroxiapatita possui grande afinidade por proteínas ela tem sido aplicada como adsorvente em cromatografia líquida (AKAZAWA; KOBAYASHI, 1996). A capacidade de adsorção da hidroxiapatita está relacionada à natureza físico-química da superfície do sólido e à estrutura do poro.

No quesito controle ambiental, a hidroxiapatita vem sendo estudada como catalisador na decomposição de compostos orgânicos clorados poluentes provenientes da incineração do lixo industrial e da indústria metalúrgica. É um catalisador efetivo para desidrogenação e

desidratação de alcoóis primários para aldeídos e cetonas em altas temperaturas (PARRIS; ARMOR, 1991).

Além disso, a hidroxiapatita possui uma alta capacidade em remover metais pesados, tanto de solos e águas contaminados quanto de dejetos industriais (MA; TRAINA; LOGAN, 1995). Como a hidroxiapatita representa um material de baixo custo que poderia ser utilizado no controle da poluição ambiental, essa aplicação vem sendo amplamente estudada.

3.2. Nanotubos de carbono

3.2.1 Carbono

Os materiais formados por carbono podem ser encontrados na natureza em várias formas alotrópicas, carbono cristalino ou amorfo, em forma de diamante ou grafite. Isso é possível devido à hibridização dos orbitais atômicos em sua configuração eletrônica.

Carbono (C) é o sexto elemento da tabela periódica e possui seis elétrons que ocupam os orbitais $1s^2$, $2s^2$ e $2p^2$. A hibridização é a mistura dos orbitais $2s$ e $2p$, tendo a sobreposição do orbital $2s$ semi-preenchido com um, dois ou três elétrons de $2p$ (denominada hibridização sp^n , onde $n = 1, 2$ ou 3). Estas hibridizações dão ao carbono a possibilidade de fazer ligações em diferentes estruturas. Pode ser planar quando ocorre hibridização sp^2 ou tetraédrica quando a hibridização for sp^3 (DRESSELHAUS et al, 2002).

As quatro formas alotrópicas mais frequentes do carbono são o diamante, o grafite, o fulereno e o nanotubo. Recentemente, outra forma alotrópica foi descoberta: as nanoespumas de carbono.

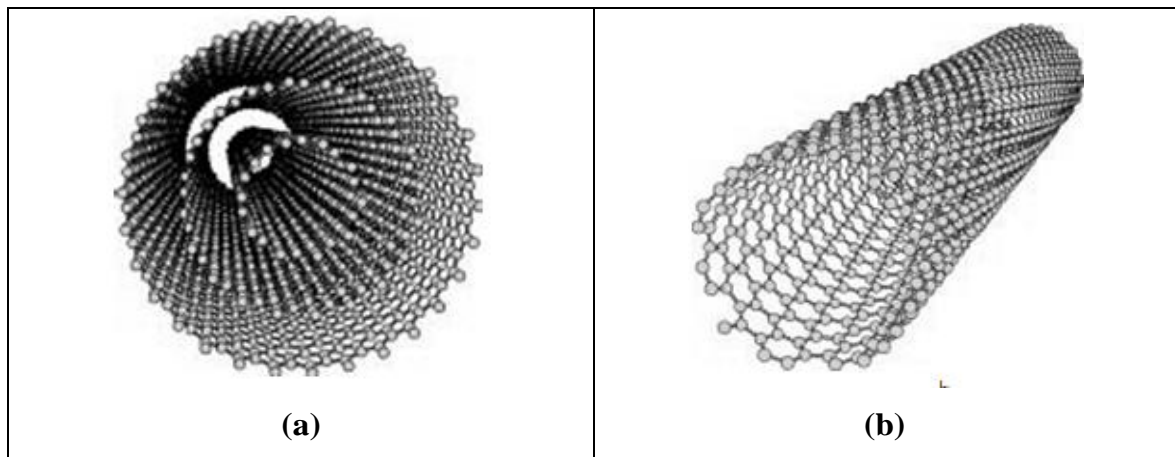
O nanotubo de carbono (NTC) é uma forma alotrópica do carbono que contém uma estrutura formada por uma ou várias folhas de grafeno enroladas em uma forma concêntrica e cilíndrica, com as extremidades fechadas por um tipo de “abóbada” de grafite.

Os nanotubos podem ser de dois tipos:

1. Parede simples (SWNT - *single-walled nanotubes*) que são formados por uma única folha de grafeno enrolada em várias direções em relação aos hexágonos de carbono, com diâmetro e as propriedades eletrônicas dependentes (Figura 5.a)

2. Paredes múltiplas (MWNT – *multi-walled nanotubes*), em que várias folhas de grafeno se enrolam de forma concêntrica com helicidade aleatória, característica de estruturas turbostráticas (Figura 5.b), para formar os nanotubos de carbono (THOSTENSON; REN; CHOU, 2001).

Figura 5 - Tipos de NTCs: (a) MWNT; (b) SWNT.



Fonte: Adaptado de CAPAZ e CHACHAN, 2003.

Desde a descoberta dos NTCs em 1991, um enorme avanço vem ocorrendo em diversas áreas da ciência, como no desenvolvimento de materiais avançados e/ou inteligentes, células combustíveis, dispositivos eletrônicos e outros. Os NTCs possuem várias propriedades e estruturas importantes, o que os potencializa a uma série de aplicações práticas.

3.2.2 Nanotubos de Carbono

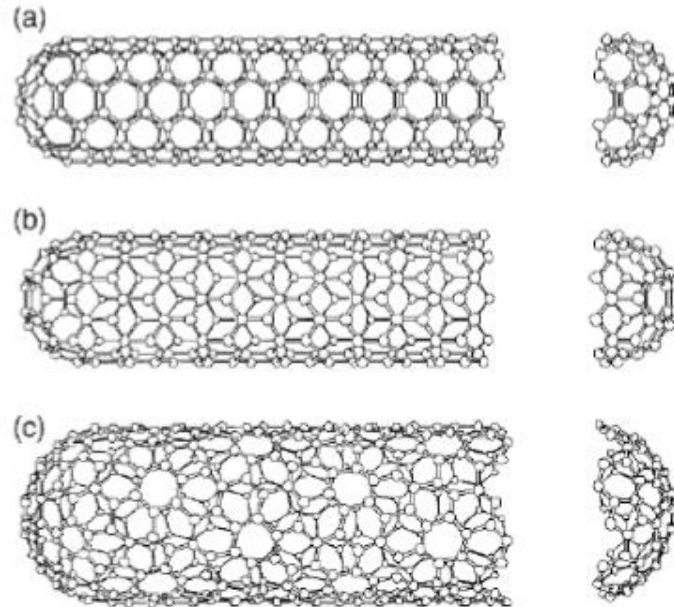
Os nanotubos de carbono são formas metaestáveis de carbono provenientes do enrolamento de um plano de átomos de carbono em hibridização sp^2 , com comprimento na ordem de 3 a 10 μm e diâmetro típico da ordem de 1 nm. Com diâmetro na ordem de 1 nm, efeitos quânticos de confinamento fazem com que esse material seja considerado um sistema unidimensional e suas propriedades eletrônicas dependentes de sua cristalografia (raio e simetria ou quiralidade), podendo se comportar como um semicondutor ou metal. A forte ligação covalente de seus átomos assim como seu caráter metálico assegura aos nanotubos de carbono uma alta resistência mecânica e uma alta condutividade térmica e elétrica. Além disso, como não há ligações pendentes, este material possui grande inércia química, o que é fundamental para o seu uso em aplicações biotecnológicas e bioquímicas.

Em sua maioria, as propriedades dos nanotubos de carbono dependem do seu diâmetro e ângulo quiral, também chamado helicidade. Estes são cristalograficamente definidos por dois índices (n, m) conhecidos como Índices de Hamada (HAMADA et al, 1992).

Como é apresentado na Figura 6, um nanotubo de carbono de parede simples pode ser constituído por uma folha de grafite enrolada de tal forma que coincidam dois sítios

cristalograficamente equivalentes de sua rede hexagonal. O vetor C_h chamado chiral é o que descreve a posição relativa dos dois sítios, sendo definido mediante dois números inteiros (n , m) e pelos vetores unitários da rede hexagonal a_1 e a_2 ($C_h = na_1 + ma_2$).

Figura 6 - Tipos de nanotubos de carbono de parede simples segundo orientação de suas redes cristalinas: (a) nanotubos armchair, (b) nanotubos zigzag e (c) nanotubos chiral.

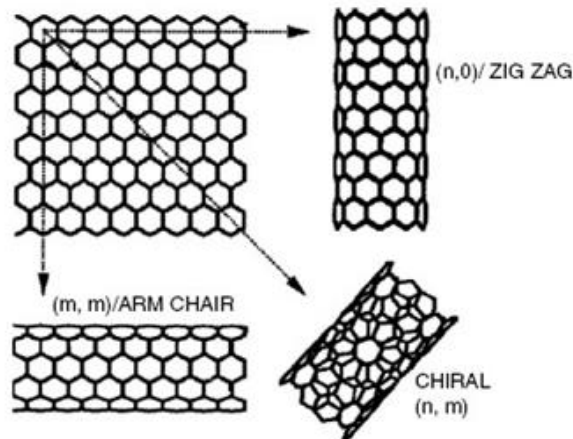


Fonte: DRESSELHAUS et al, 2002.

Um tubo pode ser do tipo “armchair” se $m = n$, pode ser “zigzag” quando $m = 0$ e será quiral em todos os outros casos ($n \neq m \neq 0$). Eles estão definidos pelo ângulo de helicidade θ ; se θ varia de 0° a 30° pode-se gerar tubos partindo do tipo “armchair” até o “zigzag” como limites, passando pelos tubos “chiral”.

O ângulo quiral para nanotubos de carbono do tipo zigzag, armchair e chiral é $\theta = 0^\circ$, $\theta = 30^\circ$ e $0 \leq \theta \leq 30^\circ$, respectivamente. Cada par (n, m) proporciona um modo diferente de enrolar a folha de grafeno, gerando diferentes tipos de nanotubos. Quando $n = m$, sendo $n \neq 0$, formam-se tubos armchair e quando $m = 0$ e $n \neq 0$ formam-se tubos zigzag. Para qualquer outra combinação (n, m) , os tubos formados serão quirais (Figura 7) (DRESSELHAUS et al, 2002).

Figura 7 - Diferentes tipos de NTCs de acordo com a sua quiralidade.



Fonte: MEYYAPPAN, 2005.

Em termos dos inteiros (n,m) , os diâmetros dos tubos estão definidos pela Equação 5 (DRESSELHAUS; DRESSELHAUS, ECKLUND, 1996):

$$d = \frac{C_h}{\pi} = \frac{\sqrt{3}a_{c-c} \sqrt{n^2 + nm + m^2}}{\pi} \quad (5)$$

Onde a_{c-c} é a distância entre dois átomos vizinhos mais próximos (1,42 Å). O ângulo chiral é definido pela Equação 6 (DRESSELHAUS; DRESSELHAUS, ECKLUND, 1996):

$$\theta = \tan^{-1} \left[\frac{\sqrt{3}n}{2m+n} \right] \quad (6)$$

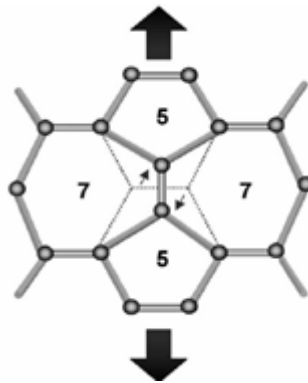
Se a relação entre o comprimento e o diâmetro dos nanotubos for alta, o movimento de elétrons fica confinado ao longo do comprimento do tubo. Por isso os NTC mais finos podem ser considerados como fios quânticos, mostrando densidades de estados eletrônicos unidimensionais com singularidades de Van Hove, acima e abaixo do nível de Fermi, E_F .

O tipo de condução é determinado pelo subconjunto de estados eletrônicos possíveis no nanotubo. Se o nível de Fermi do grafite estiver dentro no subconjunto de estados permitidos, forma-se um nanotubo metálico, caso contrário forma-se um nanotubo semicondutor (DRESSELHAUS; DRESSELHAUS, SAITO, 1992). Um nanotubo é metálico quando $n - m$ for um número múltiplo de 3. Se o resultado não corresponder a essa relação, é semicondutor. Nanotubos “armchair” são metálicos, mas os “zigzag” e chiral podem ser metálicos ou semicondutores. Em relação aos vetores quirais que produzem todos os nanotubos possíveis, 1/3 deles são metálicos e 2/3 são semicondutores. Isso acontece por causa da simetria hexagonal da estrutura da lâmina de grafeno.

Nos semicondutores, a condução só ocorre quando se fornece a energia necessária para que um elétron da banda de valência consiga atravessar a faixa de energia proibida (gap) entre ela e a banda de condução. Isso permite que eles sejam ajustáveis. O tamanho desse gap varia conforme o material. Em caso de nanotubos, o tamanho do gap depende do diâmetro dos mesmos (GOGOTSI, 2006).

Nanotubos de carbono podem apresentar defeitos em sua estrutura. Uma forma bastante comum em NTC são dois pentágonos e dois heptágonos em par, criados pelo rearranjo das ligações covalentes, chamados de *Stone-Wales* (Figura 10). Uma possível explicação para esse defeito é que ocorre quando um NTC *armchair* é tensionado na direção axial, resultando em uma deformação plástica (THOSTENSON; REN; CHOU, 2001).

Figura 8 - Defeito Stone-Wales.



Fonte : THOSTENSON; REN; CHOU, 2001.

O comportamento mecânico de um material depende da sua resposta a uma tensão mecânica. É da resistência das ligações C-C que surge o enorme interesse nas propriedades mecânicas dos NTCs. Os NTCs possuem elevada tenacidade, suportando elevadas tensões sem se romper. Particularmente, o modo de fratura (se é frágil ou dúctil) vai depender da quiralidade dos nanotubos (GOGOTSI, 2006). O módulo de elasticidade dos NTCs pode variar de 3 GPa a 1,8 TPa, sendo dependente do método de síntese (que define sua quiralidade e percentual de defeitos). Emaranhados de MWNT e SWNT apresentam, normalmente, elevada flexibilidade e maleabilidade (GOGOTSI, 2006).

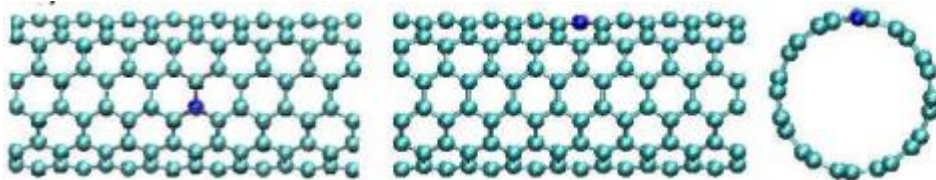
3.2.4 Dopagem

A dopagem em sistemas de carbono do tipo sp^2 está relacionada com a substituição de átomos de carbono por diferentes átomos em sua rede hexagonal. Essa alteração permite aumentar o tamanho dos nanotubos, modificar a estrutura vibracional e eletrônica e

vibracional e, conseqüentemente, suas propriedades mecânicas e químicas (MACIEL, 2009).

São várias as formas pelos quais os nanotubos de carbono podem ser dopados: antes ou depois do seu crescimento, por ligações covalentes de radicais diversos, por substituição de um átomo na rede hexagonal do carbono, por vacâncias na rede (alterando a densidade de elétrons em seu redor) ou por adsorção de moléculas ou átomos (MACIEL, 2009).

Figura 9 - Nanotubo armchair dopado com nitrogênio.



Fonte: Adaptado de CRUZ-SILVA, 2008.

3.2.5 Aplicações em Biomateriais

Dados experimentais comprovam as elevadas propriedades e inúmeras aplicações possíveis para nanotubos de carbono, levando esse material a ser um dos mais estudados do último século. Com tamanho potencial, foi dado um grande incentivo tanto acadêmico quanto industrial para o desenvolvimento e pesquisa dos NTCs. Funcionalização, dopagem, modificação química, preenchimento do tubo e material de reforço são algumas das áreas de estudo dos nanotubos. Separação, manipulação e caracterização de NTC individuais são bem conhecidas atualmente.

Na engenharia de tecidos biológicos, podem-se destacar quatro aplicações relevantes para os nanotubos de carbono:

- Interferência no comportamento celular e ampliação: os NTCs podem ser componentes dos sistemas de liberação de fármacos, tendo a possibilidade de funcionalização heterogênea. Como o final dos tubos apresenta reatividade química diferente das paredes, uma dupla funcionalização pode ser facilitada;
- Indicação e rastreamento de células: pode ser usado como agente de contraste de imagens para ressonância magnética e ótica;
- Utilização em scaffolds: os nanotubos garantem o reforço estrutural que é preciso para o suporte de tecidos. Há pesquisas comprovando que é possível ter um aumento em sua resistência mecânica a partir da dispersão dos NTCs.
- Monitoramento do comportamento celular: atuando como nanosensores a partir da capacidade de imobilizar e reter DNA e outras proteínas, suas propriedades elétricas e a grande área superficial (HARRISON; ATALA, 2007).

Outro ramo das pesquisas quanto à aplicação é a obtenção de compósitos reforçados com NTCs, tanto com matriz polimérica quanto com cerâmica (a hidroxiapatita é um dos materiais mais estudados). O objetivo de reforçar a matriz de hidroxiapatita com os nanotubos de carbono é o aumento das propriedades mecânicas deste compósito (BALANI et al., 2007). A funcionalização dos NTCs é outro grande foco de estudo no intuito de fazer com que esse material seja viável para aplicações comerciais (RAJESH, 2012).

Tabela 4 - Compósitos contendo nanotubos de carbono.

Artigo	Aplicação	Propriedades
Carbonnanotubes for Biomedical Applications (SINHA; YEOW, 2005).	Ferramentas e dispositivos de diagnóstico, materiais e dispositivos implantáveis e auxiliares cirúrgicos	Ajuda a colocar de forma seletiva medicamentos em sítios específicos de células individuais e os equipamentos em nanoescala possuem um sistema embebido tipo sensor, que guia o cirurgião no corte de uma área de tecido particular.
Carbonnanotubes in Regenerative Medicine (PARATALA; SITHARAMAN, 2011)	Medicina regenerativa	Aceleração da formação de OH ⁻ e para a deposição dos cristais de hidroxiapatita.
Carbonnanotubes in neuroregeneration and repair (FABBRO et al., 2013).	Neurodegeneração e reparação	Suporte para o crescimento neuronal e atua como interfaces elétricas para estímulo da atividade sináptica.
Preparation and characterization of anovel hydroxyapatite/carbon nanotubes composite and its interaction with osteoblast-like cells (XU et al, 2009)	Engenharia de tecidos	Melhorar as propriedades biomecânicas e promove o crescimento celular em células de osteoblastos.
Review on hydroxyapatite-carbon nanotube composites and some of their applications (RAJESH, 2012).	Biosensores	Melhora a nano entrega de bioeletrônicos.
Advancement in carbon nanotubes: basics,biomedical applications and toxicity-Review (BEG et al, 2011).	Imagiologia e terapia médica	Redução da dimensão das câmaras, ajuda a obter imagens de órgãos e na identificação local da ação de drogas em sistemas de entrega-alvo.

Fonte: próprio autor.

3.3 Biocompósitos de hidroxiapatita reforçados com nanotubos de carbono

A maioria dos materiais biomédicos envolvendo nanotubos de carbono está em fase de pesquisa e desenvolvimento. Os NTCs possuem elevadas propriedades e por isso os estudos realizados nessa área resumem-se ao aprimoramento de biomateriais já conhecidos e utilizados comercialmente, tendo a possibilidade de novas aplicações. Um exemplo disso é a utilização dos nanotubos de carbono como arcabouços para crescimento tecidual (scaffolds), promovendo o reforço estrutural necessário para suporte de tecidos.

A hidroxiapatita é um dos principais materiais cerâmicos mais estudados atualmente que vem sendo reforçado com os NTCs, tanto para uso em revestimentos quanto para um produto final, no intuito de aumentar suas propriedades mecânicas. Devido à sua alta similaridade com o tecido ósseo, a hidroxiapatita tem sido utilizada como revestimento para próteses de quadril, garantindo uma boa fixação da prótese e induzindo a osseointegração. A utilização de nanotubos de carbono nestes revestimentos vem sendo estudada a fim de melhorar as propriedades mecânicas da hidroxiapatita (BALANI et al, 2007).

Além de estudos de revestimento e tratamento superficial, outros estudos de sinterização de produtos finais compósitos de hidroxiapatita e NTCs ainda são encontrados na literatura, utilizado nas áreas de engenharia de tecido ósseo, a entrega do gene, biocombustíveis e biossensor.

3.3.1 Engenharia de tecido ósseo

O estudo realizado por Xu JL, et al. mostrou que o compósito NTC- Hidroxiapatita sintetizado pelo método de sinterização plasma pulsado exibiu uma resistência mecânica superior, incluindo alto valor do módulo e dureza, aumentando também a resistência à fratura (92%) e módulo de elasticidade (25%) quando comparado com a matriz de hidroxiapatita livre. Além disso, também foi observada uma excelente proliferação de células de osteoblasto humano. A inclusão de NTCs na matriz de hidroxiapatita melhorou as propriedades biomecânicas e promoveu o crescimento celular em células de osteoblastos. Esses resultados permitem sua utilização na engenharia de e tecido ósseo (XU et al, 2009).

Quando o compósito NTC-Hidroxiapatita foi revestido com a liga Ti-6Al-4V utilizando método de deposição eletroforética, exibiu uma elevada resistência mecânica, uma resistência à corrosão excelente e uma maior biocompatibilidade. Além disso, pode ser usado para aplicações biomédicas, incluindo a substituição total da anca devido à atividade da

fosfatase alcalina e a proliferação melhorada nos osteoblastos (HAHN et al, 2009).

O scaffold obtido a partir de compósito NTC-quitosana- hidroxiapatita funcionalizado (sintetizado pelo método de liofilização) aumentou a estabilidade térmica, mas diminuiu a capacidade de retenção e degradação e a absorção de água quando comparado com quitosana livre. Além disso, o compósito NTC-quitosano-hidroxiapatita mostrou uma melhoria da proliferação celular do que a de quitosana puro (VENKATESAN et al, 2011).

O Poli(metacrilato de metilo) (PMMA), utilizado como cimento ósseo, possui baixa resistência mecânica, mas o PMMA reforçado com hidroxiapatita e NTC exibiu propriedades mecânicas melhores do que o hidroxiapatita livre. Por isso pode ser utilizada para engenharia de tecido ósseo (SINGH et al, 2008).

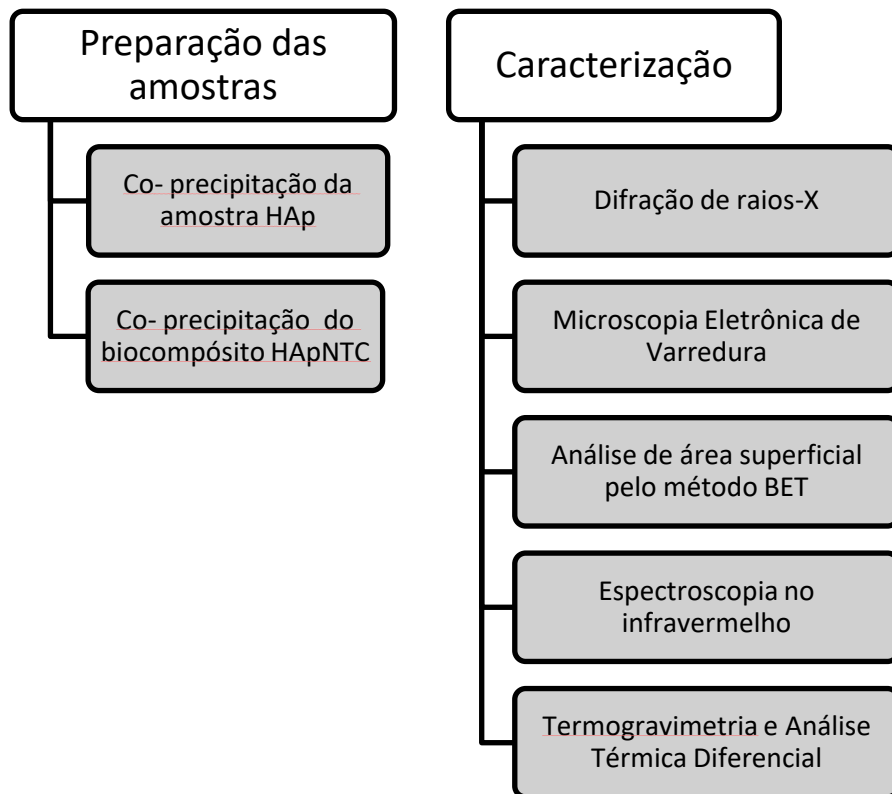
O eletrodo de enzima modificada NTC-Hidroxiapatita pode ser utilizado como uma célula biocombustível e um biosensor. Esse compósito funcionalizado também é usado para a complexação do ADN, o complexo formado para servir de entrega de genes. A hemoglobina imobilizada no compósito NTC-Hidroxiapatita atua como um eletrodo modificado quando revestida com carbono vítreo (GC). Esses eletrodos modificados apresentam resposta amperométrica rápida com sensibilidade muito alta, boa estabilidade e reprodutibilidade e boa atividade bioeletrocatalítica para a redução eletroquímica. Assim, estes eletrodos modificados são muito úteis no campo da nanoentrega de bioeletrônicos, tais como biossensor eletroquímico e células de biocombustível à base de enzimas (RAJESH, 2012).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais utilizados para a produção das amostras foram:

- Hidróxido de cálcio $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (VETEC) PM = 74,1 g/mol.
- Ácido fosfórico H_3PO_4 (VETEC) PM = 98,06 g/mol.
- Hidróxido de amônio 28-30% P.A. (NEON) PM = 35,05 g/mol.
- Nanotubos de carbono dopados com nitrogênio produzidos e cedidos pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Biomateriais.
- Hidroxiapatita comercial cedida pela Empresa FOSTER.

Figura 10 - Fluxograma da metodologia utilizada.

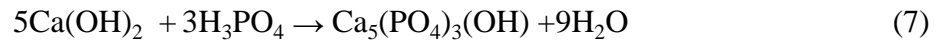


Fonte: próprio autor.

4.1 Preparação da amostras

4.1.1 Preparação da hidroxiapatita co-precipitada

A hidroxiapatita foi obtida a partir do método de Afroze et al (2016) adaptado. Basicamente a síntese foi realizada por co-precipitação química utilizando soluções de hidróxido de cálcio e ácido fosfórico acordo com a Equação 7 a seguir:



Para o preparo da hidroxiapatita, um volume igual a 9,96 ml da solução de ácido fosfórico (0,6 mol/L) foi adicionado por gotejamento (0,05 mL/s) a 9,96 ml de uma solução de hidróxido de cálcio (1 mol/L). O pH foi corrigido (pHmetro de bancada TECNOPON mPA 210) para 10,35 utilizando uma solução de hidróxido de amônio (AFROZE et al, 2016).

Após a agitação em um agitador magnético (IKA – C MAG HS7) por quatro horas, a solução foi centrifugada (Sin) durante 6 minutos a 1200 rpm e o precipitado obtido foi congelado em nitrogênio líquido e liofilizado (Terroni – LT600) durante 24 horas. Essa amostra foi denominada HAp.

4.1.2 Preparação do biocompósito de hidroxiapatita reforçada com nanotubos de carbono

O preparo do biocompósito de hidroxiapatita reforçada com nanotubos de carbono (NTCs) foi feito seguindo o procedimento descrito no item 4.1.1 modificado. A modificação consistiu da adição de 10 mg de NTCs à solução de hidróxido de sódio. Essa solução foi sonicada (Unique – UltraCleaner 700) durante uma hora para a dispersão dos NTCs. As etapas seguintes foram iguais às descritas no item 4.1.1.

A amostra obtida foi denominada HApNTC.

4.2 Caracterizações das amostras

4.2.1 – Difração de raios X

As fases presentes nas amostras foram identificadas pelo método do pó nas seguintes condições de operação: radiação $\text{CuK}\alpha$ (35 KV/ 40 mA), velocidade do goniômetro $0,02^\circ$ em 2θ por passo, com tempo de contagem de 5 segundos por passo e coletados de 5° a 80° em 2θ . As interpretações dos espectros foram efetuadas por comparação com padrões contidos no banco de dados PDF 02 (ICDD, 2003). O difratômetro utilizado foi o Shimadzu XRD – 7000. O tamanho médio dos cristalitos foi calculado usando a Equação de Scherrer (Equação 8) no software X Powder.

$$\tau = \frac{K\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (8)$$

4.2.2 - Microscopia Eletrônica De Varredura

As análises no microscópio eletrônico de varredura (MEV) foram realizadas no equipamento Shimadzu SSX-550 equipado com detector de elétrons secundários, onde foram geradas as imagens da morfologia das amostras. Para tal, as amostras foram recobertas com ouro.

4.2.3 – Análise de área superficial pelo método BET

A análise de área foi feita no Analisador de Área Superficial (Quantachrome NovaWin) sob as seguintes condições: tratamento térmico de 200°C por 12 horas e análise em atmosfera inerte (nitrogênio), com uma varredura de 30 pontos.

4.2.4 – Espectroscopia no infravermelho (FTIR)

A composição química das amostras foi analisada por meio da Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) utilizando o equipamento Shimadzu, modelo IRPrestige-21 operado em modo ATR na faixa de comprimento de onda de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} .

4.2.5 - Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

O ensaio de termogravimetria (TG/DTA) foi realizado em no analisador térmico Shimadzu DTG – 60H. Os parâmetros de ensaio foram: taxa de aquecimento 10°C/min, temperatura máxima 900°C, atmosfera inerte com nitrogênio e fluxo de gás de 50ml/min. A massa utilizada variou de 6,6 a 7,2 mg.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Hidroxiapatita

O material foi obtido através da síntese por co-precipitação em temperatura ambiente e pH básico (Figura 11).

Figura 11 - HAp

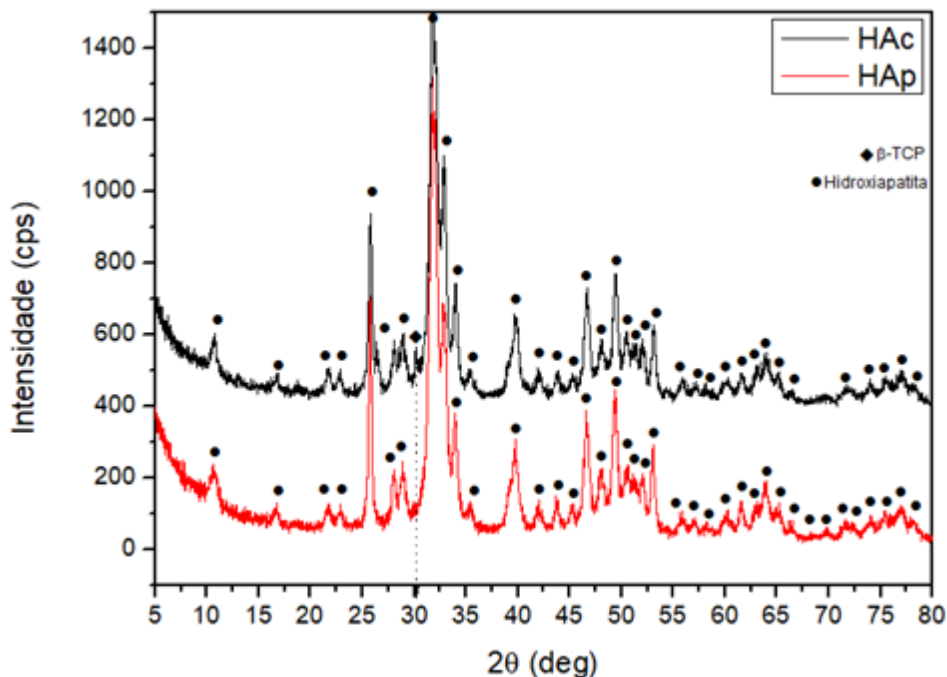


Fonte: próprio autor.

O método foi escolhido devido à simplicidade de execução experimental e possibilidade de formação de uma hidroxiapatita em escala nanométrica. O material produzido foi caracterizado e comparado com uma Hidroxiapatita comercial (HAc) sintetizada a altas temperaturas.

A Figura 12 mostra o difratograma de raios X obtido para a amostra HAp e HAc.

Figura 12 - Difratograma da amostra de hidroxiapatita co-precipitada e comercial.

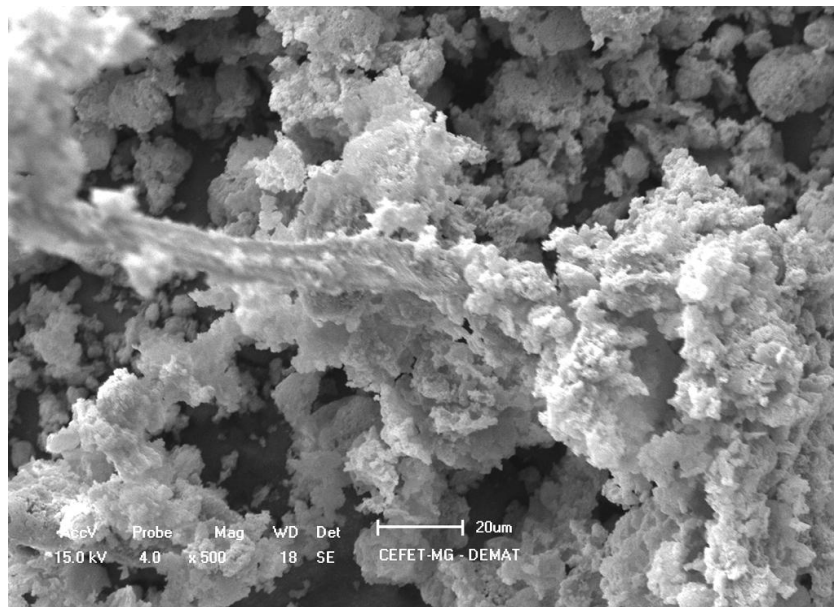


Fonte: próprio autor.

O difratograma foi comparado com padrões tabelados para Hidroxiapatita Sintética (721243) do banco de dados ICDD-PDF 2003. Através da comparação pode-se afirmar que amostra HAp apresenta a estrutura da hidroxiapatita e que a amostra HAc apresenta a fase hidroxiapatita e a fase β -trifosfato de cálcio (β -TCP). A presença do pico entre 30° e 31° na amostra HAc indica a formação de fosfatos tricálcios. O tamanho médio dos cristalitos calculado através da equação de Scherrer (programa X Powder) foi igual a 9,77 nm para hidroxiapatita co-precipitada. O tamanho dos cristalitos também foi calculado para a amostra HAc, resultando em um tamanho médio de 9,33 nm para a fase de hidroxiapatita e de 5 nm para o β -TCP. As amostras exibem ainda picos alargados indicativos da presença de hidroxiapatita na escala nanométrica. Os resultados apresentados estão de acordo com aqueles exibidos por Gibson; Bonfield, 2002 e Hong, 2010.

A Figura 13 corresponde à imagem obtida no MEV para a amostra HAp.

Figura 13- Micrografia da amostra de hidroxiapatita co-precipitada.



Fonte: próprio autor.

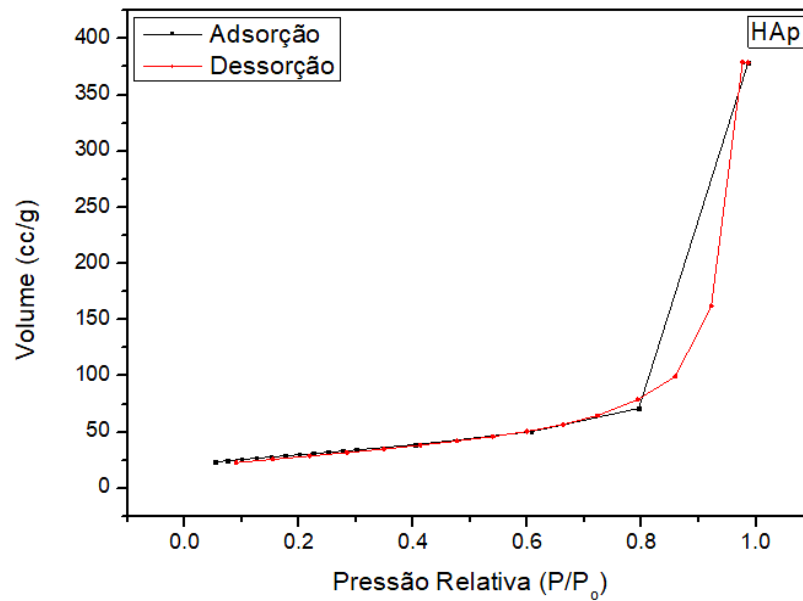
Observa-se que a amostra HAp possui grande tendência de aglomeração e a superfície é porosa e áspera. De acordo com Gibson; Bonfield (2002) e Hong et al (2010), a hidroxiapatita obtida através do método de co-precipitação apresenta formas irregulares e tem tamanhos em escala nanométrica, essas características não foram observadas devido a limitações da técnica utilizada.

A análise de área superficial pelo método BET mostrou que as amostras HAp e HAc apresentam áreas iguais a $47.345 \text{ m}^2/\text{g}$ e $25.185 \text{ m}^2/\text{g}$, respectivamente. O maior valor observado para a amostra HAp está relacionado com a temperatura utilizada na síntese desse

material que produz hidroxiapatitas com áreas específicas mais elevadas, de acordo com os resultados apresentados por Silva (2006). Valores de área superficial mais elevados são importantes para aplicações biomédicas, pois tornam o processo de adesão tecido-material mais eficaz.

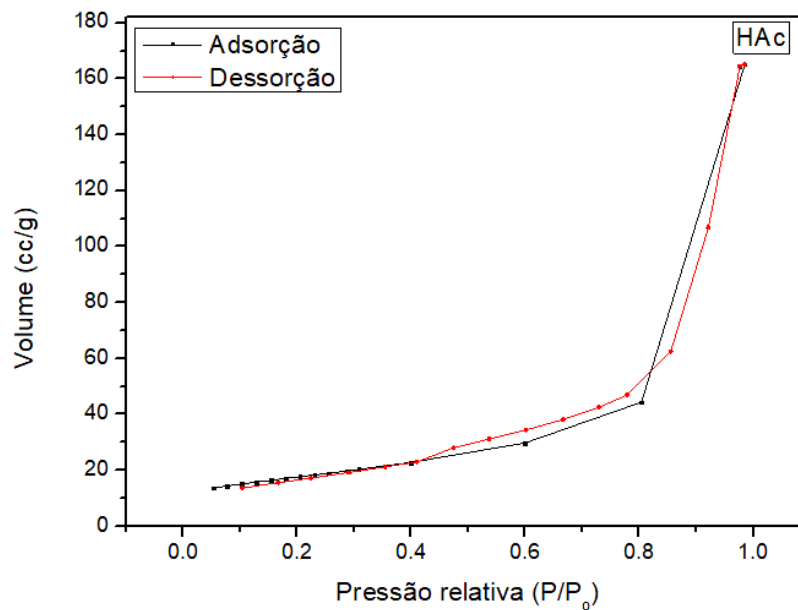
As Figuras 14 e 15 apresentam as isotermas de adsorção-dessorção de nitrogênio para as amostras de HAp e HAc, respectivamente.

Figura 14 - Isoterma da amostra de hidroxiapatita co-precipitada.



Fonte: próprio autor.

Figura 15 - Isoterma da amostra de hidroxiapatita comercial.

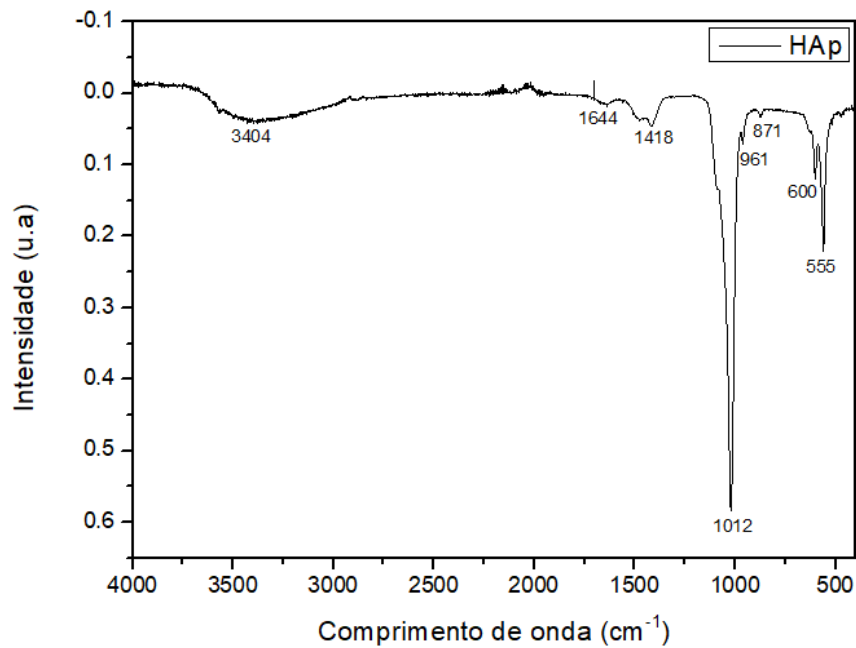


Fonte: próprio autor.

Todas as amostras se assemelham a isoterma do tipo IV e histerese do tipo H3, segundo a classificação IUPAC. Essa isoterma é característica de materiais mesoporosos que não possuem estruturas de poros bem definidas e, portanto, não é adequado obter a distribuição de tamanho de poros ou de volume total de poros a partir dessas isotermas (PEREIRA, 2015).

A Figura 16 apresenta o espectro obtido na região do infravermelho para a amostra HAp.

Figura 16 - Espectro da amostra de hidroxiapatita co-precipitada.

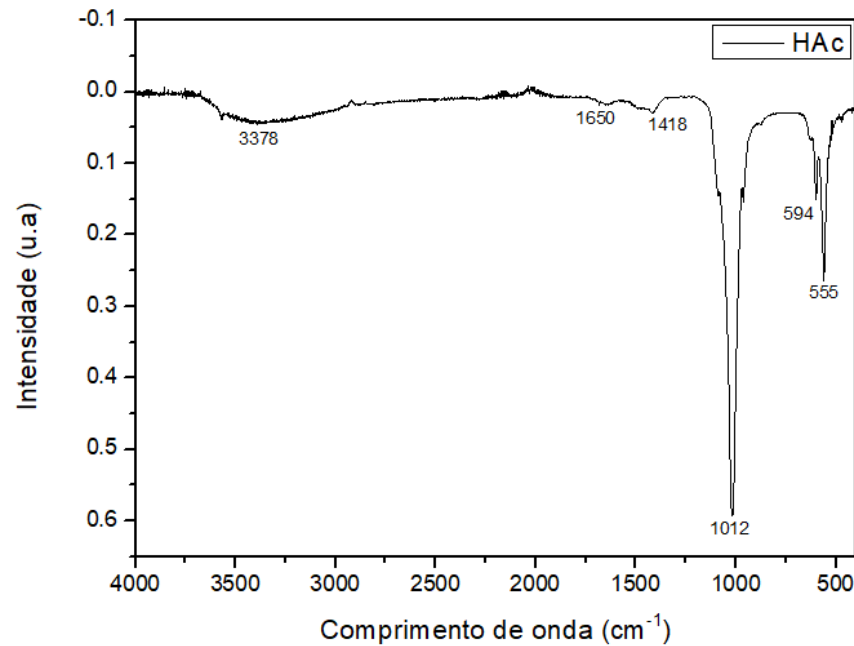


Fonte: próprio autor.

O espectro de FTIR da amostra de HAp exibe bandas correspondentes a CO₃²⁻ (871 cm⁻¹, 1418 cm⁻¹) e PO₄³⁻ (555 cm⁻¹, 600 cm⁻¹, 961 cm⁻¹, 1012 cm⁻¹). Este resultado também confirma a formação da hidroxiapatita (AFROZE et al, 2016).

A Figura 17 mostra o espectro obtido na região do infravermelho para a amostra HAc.

Figura 17 - Espectro da amostra de hidroxiapatita comercial.



Fonte: próprio autor.

O espectro da amostra HAc também exibe bandas correspondentes a CO_3^{2-} (1418 cm^{-1}) e aos grupos fosfato PO_4^{3-} (555 cm^{-1} , 594 cm^{-1} , 1012 cm^{-1}) e hidroxila (3378 cm^{-1} e 1650 cm^{-1}) sendo atribuídos aos fosfatos de cálcio, confirmando a presença de hidroxiapatita nessa amostra. Entretanto, observa-se alargamento da banda referente ao grupo PO_4^{3-} em 1012 cm^{-1} na HAc quando comparada com a HAp, esse comportamento é característico da presença outros fosfatos de cálcio na amostra, como por exemplo o β -TCP. O alargamento ocorre devido à absorção de energia dos outros fosfatos de cálcio em regiões próximas as dos fosfatos apatíticos, o que gera uma sobreposição de bandas com posterior alargamento das mesmas (AZEVEDO; STRECKER; GORGULHO, 2015).

Os espectros de FTIR das amostras sintética e comercial exibiram bandas referentes ao grupo CO_3^{2-} que é característico de hidroxiapatita carbonatada, indicando a existência dessa fase nas amostras analisadas. Esse resultado não era esperado para a amostra HAp, pois a síntese desse material foi realizada utilizando hidróxido de cálcio e ácido fosfórico, como pode ser verificado na Equação 7, podendo ser um indício da presença de impurezas contendo carbonato nos reagentes utilizados. A presença de CO_3^{2-} pode ser explicada pela capacidade da hidroxiapatita de fazer substituições na sua rede cristalina por íons presentes no meio em que está inserida, em que os íons carbonatos ocupam os posições dos grupos fosfatos ou hidróxidos, formando hidroxiapatita carbonatada. Alguns estudos indicam que a presença CO_3^{2-} de em concentrações próximas de 7-8% em peso promovem uma maior bioatividade

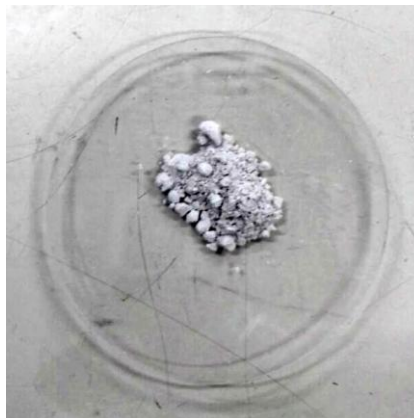
nas matrizes cerâmicas utilizadas em processos de osteoindução (AZEVEDO; STRECKER; GORGULHO, 2015; OLIVEIRA, 2004).

Quanto os ensaios de TG-DTA, foi observada uma perda de massa contínua de 10,7% e 7,1% nas amostras de HAp e HAc, respectivamente. Essa perda está relacionada com a liberação de água fisicamente adsorvida na superfície da matriz cerâmica, tendo absorção de energia (reação endotérmica). Na amostra HAp, com o aumento da temperatura ocorre uma acentuada perda de massa próxima entre 150 e 900 °C, relacionada ao início da decarbonização do material. Essa perda acentuada ocorre na amostra HAc entre 250°C e 900°C (AZEVEDO; STRECKER; GORGULHO, 2015).

5.2 Biocompósito co-precipitado

O biocompósito foi obtido através da síntese por co-precipitação em temperatura ambiente e pH básico (Figura 18).

Figura 18 - HApNTC.

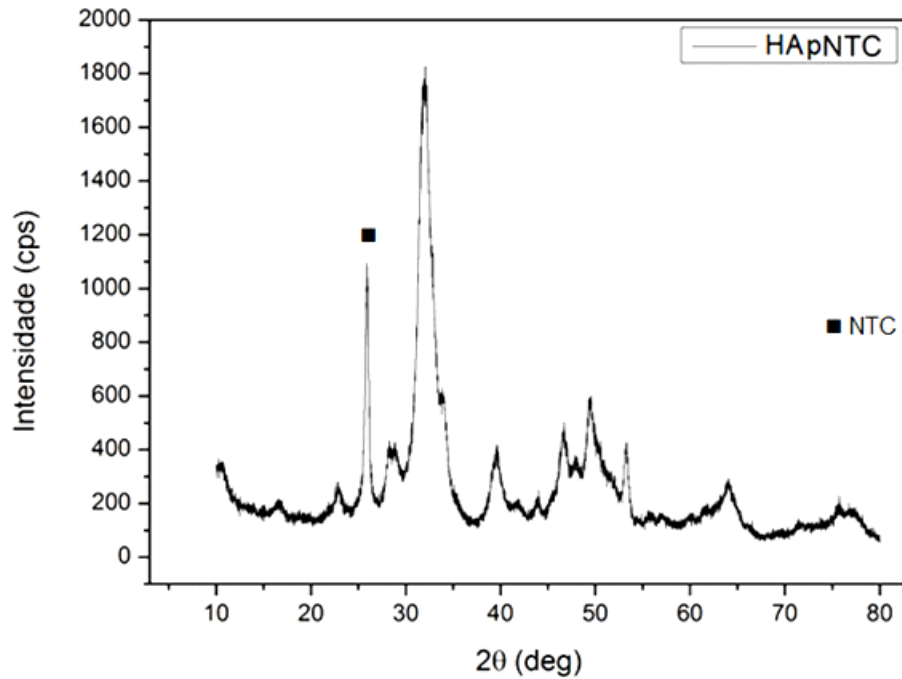


Fonte: próprio autor.

Através da análise visual é possível observar que houve a incorporação dos nanotubos de carbono na matriz de hidroxiapatita devido à variação na coloração quando comparado com a hidroxiapatita co-precipitada (Figura 11).

A Figura 19 apresenta o difratograma de raios X obtido para a amostra de biocompósito HApNTC.

Figura 19 - Difratoograma do biocompósito co-precipitado.

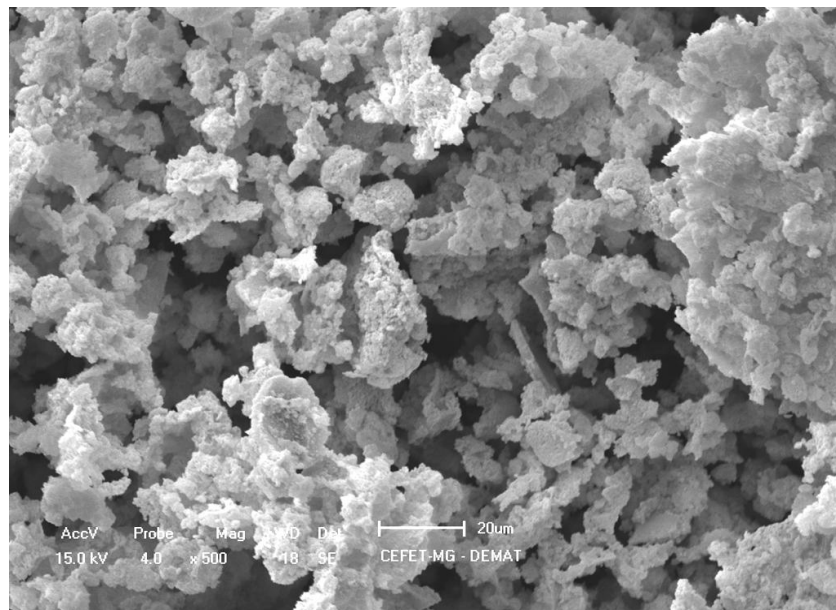


Fonte: próprio autor.

O difratograma também foi comparado com os padrões tabelados para o Hidroxiapatita Sintética (721243) do banco de dados ICDD-PDF 2003 e com padrões na literatura (AFROZE et al, 2016; PEREIRA, 2015).

A Figura 20 corresponde à microscopia de MEV obtida para a amostra do biocompósito.

Figura 20 - Micrografia para amostra do biocompósito co-precipitado.

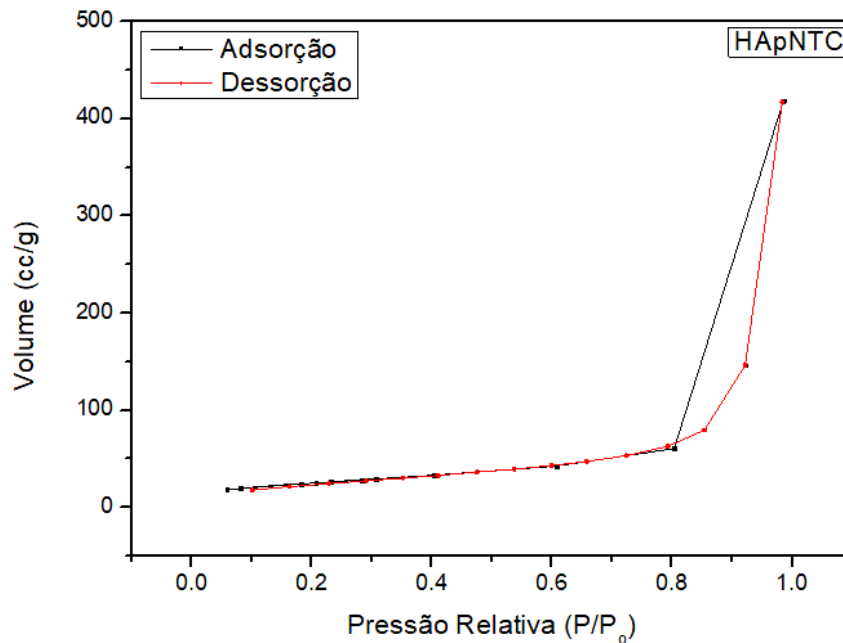


Fonte: próprio autor.

Observa-se que HApNTC apresenta grande tendência de aglomeração e superfície porosa e áspera, características muito similares àsquelas apresentadas para a amostra HAp. A imagem não permite verificar a presença dos nanotubos de carbono o que era esperado devido à limitações da técnica para visualização de materiais em escala nanométrica.

A Figura 21 apresenta a isoterma de adsorção-dessorção de nitrogênio para a amostra HApNTC.

Figura 21 - Isotherma da amostra do biocompósito co-precipitado.

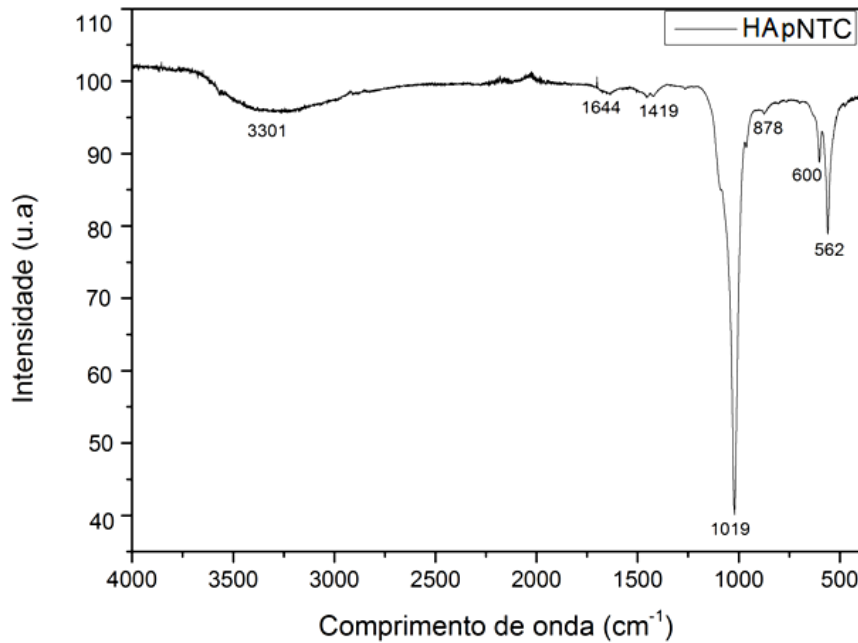


Fonte: próprio autor.

A análise de área superficial pelo método BET mostrou que a amostra HApNTC possui área igual a 43.087 m²/g. A diminuição da área superficial, comparada a amostra HAp, pode ser justificada pela facilidade que os nanotubos de carbono têm de modificar sua superfície (PEREIRA, 2015). A amostra também apresenta isoterma (Figura 27) do tipo IV característica de materiais mesoporosos e histerese do tipo H3, típicas de poros com formato de cunha, cones ou placas paralelas, como mostraram os resultados de Hong et al (2010).

A Figura 22 mostra o espectro obtido na região do infravermelho para a amostra HApNTC.

Figura 22 - Espectro da amostra do biocompósito co-precipitado.



Fonte: próprio autor.

O espectro de FTIR da amostra de HApNTC exhibe novamente as bandas correspondentes a CO_3^{2-} (878 cm^{-1} , 1419 cm^{-1}) e PO_4^{3-} (562 cm^{-1} , 600 cm^{-1} , 1019 cm^{-1}), o que confirma a formação da hidroxiapatita (AFROZE, et al; 2016). Os picos existentes nos comprimentos de onda iguais a 3301 cm^{-1} e 1644 cm^{-1} são atribuídos ao grupo OH. O domínio CO_3^{2-} apresenta a banda de 878 cm^{-1} , o que possivelmente melhora a bioatividade da hidroxiapatita e é parecido com a observada em cristais de osso. Enquanto o domínio PO_4^{3-} exhibe as bandas de 562 cm^{-1} e 600 cm^{-1} , que são semelhantes aos que são atribuídos aos íons PO_4^{3-} em locais de apatita (AFROZE et al, 2016). Os NTC podem ser indicados pela banda em 1644 cm^{-1} , apresentando uma sobreposição (OSORIO, 2008). A inserção dos NTC na matriz não alterou a posição das bandas de absorção do biocompósito HApNTC.

Quanto ao ensaio de TG-DTA, foi observado uma perda de massa contínua de 13,5%. Essa perda também está relacionada com a liberação de água fisicamente adsorvida na superfície da matriz cerâmica e é maior comparada à HAp devido a decomposição dos NTC a partir de 230°C que pode ser associada à presença de grupos enxertados na superfície de acordo com os resultados apresentados por Osorio (2008). Na amostra HApNTC, com o aumento da temperatura ocorre uma acentuada perda de massa entre 150 e 630°C , aproximadamente, relacionada à decarbonização do material. A curva de DTA não apresenta picos exotérmicos ou endotérmicos.

6 CONCLUSÃO

As amostras de hidroxiapatita e do nanobiocompósito de hidroxiapatita incorporada com nanotubos de carbono dopados com nitrogênio produzidas por co-precipitação foram sintetizadas com êxito.

A caracterização da amostra HAp mostrou que o pó produzido pelo método de co-precipitação apresenta fase associada apenas à hidroxiapatita, não coexistindo outras fases referentes a sistemas CaP.

A caracterização de amostra HAc mostrou que a amostra produzida a altas temperaturas é bifásica, apresentando as fases da hidroxiapatita e do β -TCP.

Comparando as duas amostras, a HAp apresenta maior pureza e área superficial do que a HAc. Ambas possuem partículas finas e aglomeradas e poros com formato indefinido.

Para o nanobiocompósito co-precipitado HApNTC, a caracterização mostrou que o pó produzido é formado pela fases de hidroxiapatita e de nanotubos de carbono. A amostra apresenta também partículas finas com grande tendência de aglomeração e a superfície é porosa e áspera.

PERSPECTIVAS FUTURAS

O trabalho mostrou-se promissor e para a continuidade da pesquisa propõe-se:

- realização de ensaios mecânicos como ensaios de flexão, compressão e de módulo de elasticidade para analisar as melhorias nas propriedades com a utilização do nanotubos de carbono como reforço na matriz de hidroxiapatita.
- obtenção de imagens de Microscopia de Transmissão para avaliação da incorporação dos nanotubos na matriz, antes e depois dos ensaios mecânicos.
- obtenção de nanobiocompósito de hidroxiapatita comercial incorporada com nanotubos de carbono para efeitos de comparação com o nanobiocompósito co-precipitado em termos de propriedades.

REFERÊNCIAS

- AFROZE, J.d. et al. Development of functionalized carbon nanotube reinforced hydroxyapatite magnetic nanocomposites. **Journal of Materials Letters**. Gh, p. 24-27. jan. 2016.
- AKAZAWA, T.; KOBAYASHI, M. Surface characteristics of hydroxyapatite controlling albumin adsorption behavior. **Journal of Materials Science Letters**. v. 15, p. 1319-1320, 1996.
- ALCIMED. Regional analysis of the biomaterials market. Paris: **Biomat IN**, 2011. 66 slides, color. Disponível em: <http://www.biomatin.eu/pdf/Regional_analysis_of_the_biomaterial_market.pdf>. Acesso em: 08 abr. 2016.
- AOKI H, editor. **Science and Medical Applications of Hydroxyapatite**. Tokyo: JAAS - Japanese Association of Apatite Science; 1991.
- AZEREDO, H. M. C. **Nanocomposites for food packaging applications**. Food Research International, Amsterdam, v. 42, n. 9, p. 1240-1253, 2009.
- BALANI, K. ANDERSON, R.; LAHA, T.; ANDARA, M.; TERCERO, J.; CRUMPLER, E. e AGARWAL, A. **Plasma-sprayed carbon nanotube reinforced hydroxyapatite coatings and their interaction with human osteoblasts in vitro**. Biomaterials, v. 28, p. 618-624, 2007.
- BATH, S. V. “**Biomaterials**”. Narosa Publishing House. Nova Dheli, Índia, p.181, 2002.
- BEG, S., et al. 2011. Advancement in carbonnanotubes: basics, biomedical applications and toxicity-Review. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 63, p. 141-163, 2011.
- BIOMATERIALS Market Worth 130.57 Billion USD by 2020. **MarketsandMarkets**, 2016. Disponível em: <<http://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/global-biomaterials.asp>>. Acesso em: 08 abr. 2016.

BUBOK, V. A. “Bioceramics – Yesterday, Today, Tomorrow”. **Powder Metallurgy and Metal Ceramics**, v. 39, p. 7-8, 2000.

CAMACHO, B. G.; BORGES, A. P. B.; FONSECA, C C; NEGREIROS, R M; CARNEIRO VITAL, C. Hidroxiapatita associada à lignina no preenchimento de falha óssea experimental na tíbia de coelhos. **Revista Ceres**, v. 55, p. 9-14, 2008. Disponível em <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305226830012>>. Acesso em 04 de junho de 2016.

CARRODEGUAS, R.G. *et al.* Cimentos de fosfato de cálcio. **Biotecnologia**. v. 10, p. 30-2, 1999.

CHIVRAC, F.; KADLECOVA, Z.; POLLET, E.; AVÉROUS, L. Aromatic copolyester-based nano-biocomposites: Elaboration, structural characterization and properties. **Journal of Polymer and the Environment**, New York, v. 14, n. 4, p. 393-401, 2006.

COSTA V. C. *et al.* Preparation of hybrid biomaterials for bone tissue engineering. **Mat. Res.**, v.10, p.21-26, 2007.

DRESSELHAUS, M. S.; JORIO, A.; SOUZA FILHO, A.G.; DRESSELHAUS, G. e SAITO, R. Raman spectroscopy on one isolated carbon nanotube. **Physica B**, v. 23, p. 15-20, 2002.

M. S. DRESSELHAUS, G. DRESSELHAUS, P. C. ECKLUND, **Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes**, Academic Press, San Diego (1996).

GIBSON IR, BONFIELD W. Novel synthesis and characterization of an AB-type carbonate-substituted hydroxyapatite. . **J Biomed Mater Res**, v. 59, n.4, p.697-708, 2002.

FABBRO, A., PRATO, M. AND BALLERINI, L. 2013. Carbonnanotubes in neuroregeneration and repair. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, p. 2034-2044, 2013.

FULMER, M. T.; MARTIN, R. I.; BROWN, P. W. Formation of Calcium deficient Hydroxyapatite at near-physiological temperature. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 3, p. 299-305, 1992.

GÁLIA, C. A; et al. “Uso de enxerto homólogo e heterólogo em diáfise femoral de ratos: comparação entre enxerto ósseo congelado e liofilizado“. **Revista Brasileira de Ortopedia e Traumatologia**. Março, 2005.

GOGOTSI, Y. (2006). **Carbon Nanomaterials**. Drexel University, Philadelphia, Pennsylvania, USA. Editora Taylor and Francis Group, LLC.

HAHN BD, LEE JM, PARK DS, CHOI JJ, RYU J, YOON WH et al. Mechanical and in vitro biological performances of hydroxyapatite–carbon nanotube composite coatings deposited on Ti by aerosol deposition. **Acta Biomater**, v.5, p. 3205–3214, 2009.

HAMADA, N.; SAWADA, S.; OSHIYAMA, S.; **Phys. Rev. Lett.**; 68: 1579(1992).

HARRISON, B. E ATALA, A. 2007. Carbon nanotube applications for tissue engineering. **Biomaterials**, v. 28, p. 344-353, 2007.

HCUP Projections: Mobility/Orthopedic Procedures. 2012. Disponível em: <<http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/projections/2012-03.pdf>>. Acesso em: 08 abr. 2016.

HENCH LL, WILSON J. **An introduction to bioceramics**. Singapore: Wprld Scientific; 1993.

HONG, Y. *et al.* Fabrication, biological effects, and medical applications of calcium phosphate nanoceramics. **Materials Science and Engineering**, v.70, p.225–242, 2010.

KONG LB, MA J, BOEY F. Nanosized hydroxyapatite powders derived from coprecipitation process. **J Mater Sci.**, v. 37, n.6, p. 1131-1134, 2002.

LEGEROS RZ. Calcium phosphates in oral biology and medicine. **Monogr Oral Sci**, v. 15, n. 1, p 201, 1991.

MA QY, LOGAN TJ, TRAINA SJ. Lead Immobilization from Aqueous-Solutions and Contaminated Soils Using Phosphate Rocks. **Environ Sci Technol**, v. 29, n.4, p. 1118-1126, 1995.

MACIEL, Indhira Oliveira. **Estudo de dopagem em nanotubos de carbono por espectroscopia Raman ressonante**. 2009. 83 f. Tese (Doutorado) - Curso de Física, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

MAVROPOULOS, E. **A hidroxiapatita como removedora de chumbo**. Dissertação (Mestrado). Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública e Toxicologia. Rio de Janeiro, 1999.

MENDES FILHO, A. A. **Síntese e caracterização de hidroxiapatita e compósitos a partir de matéria-prima reciclada**. 2006. 204p. Tese (Doutorado em Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2006.

OLIVEIRA, Marise de. **Síntese e caracterização de biomateriais à base de fosfato de cálcio**. 2004. 117 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Metalúrgica e de Minas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

OSORIO, Alice Gonçalves. **Funcionalização de nanotubos de carbono e sua utilização como reforço em matriz de hidroxiapatita**. 2008. 87 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

PARATALA , B. S. AND SITHARAMAN, B. 2011. Carbon nanotubes in Regenerative Medicine. R. Klinger e R. Sim. **Carbonnanotubes for Biomedical Applications**. s.l.: Springer, pp. 27-40, 2011.

PARK, J; LAKES, R. S. **“Biomaterials – An Introduction”**. Springer. 3ª edição. p. 2, 2007.

PARRIS, G. E.; ARMOR, J. N. Appl. Catal., v. 78(1), p. 45-64, 1991.

PEREIRA, Clarissa Cruz. **Ensaio de Adsorção de metais por materiais híbridos tipo Hidrotalcita - Hidroxiapatita dopados com nanotubos de carbono**. Pará: Pibic, 2015.

PORTAL BRASIL. **Cinco estados recebem mutirão de cirurgia ortopédica**. 2012. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2012/09/cinco-estados-recebem-mutirao-de-cirurgia-ortopedica>>. Acesso em: 08 abr. 2016.

RAJESH, R. et al. Review on hydroxyapatite-carbon nanotube composites and some of their applications. **International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences**, Tamil Nadu, v. 4, p.23-27, out. 2012.

RATNER, B. D. Em *Biomaterials Science - An Introduction to Materials in Medicine*; Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E., eds; Elsevier: Oxford, 2013, cap. **History of Biomaterials**.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN, F. J.; LEMONS, J.E. Em *Biomaterials Science - An Introduction to Materials in Medicine*; Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E., eds; Elsevier: Oxford, 2013, cap. **Biomaterials Science: An Evolving, Multidisciplinary Endeavor**.

RAYNAUD S, CHAMPION E, BERNACHE-ASSOLLANT D, LAVAL JP. Determination of calcium/phosphorus atomic ratio of calcium phosphate apatites using X-ray diffractometry. **J Am Ceram Soc**, v. 84, n. 2, p. 359-366, 2001.

RIGO ECDS, GEHRKE SA, CARBONARI M. Synthesis and characterization of hydroxiapatite formed by precipitation process. **Rev dental press periodontia implantol**, v. 1, n. 3, p. 39-50, 2007.

ROSSI AMT, J.; MAVROPOULOS, E.; MOREIRA, E.L. A ciência e tecnologia das biocerâmicas. **Revista do CBPF** Disponível em: <<http://wwwcbpfbr/RevistaCBPF/pdf/BioMatpdf>>. Acesso: maio 2016 [Internet].

SANTOS L.A. **Desenvolvimento de cimento de fosfato de cálcio reforçado por fibras para uso na área médico-odontológica.** [Tese de Doutorado]. Campinas: Faculdade de Engenharia Mecânica da Universidade Estadual de Campinas; 2002.

SANTOS M, FLORENTINO A, SAEKI M, APARECIDA A, LIA Fook M, GUASTALDI A. 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.

SMITH, I.O., LIU, X.H., SMITH, L.A., MA, P.X. Nano-structured polymer scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. **Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.**, v. 1, n. 2, p. 226-236, march, 2009.

SILVA, G. O. **Síntese e caracterização de híbridos inorgânicos-orgânico Formados a partir de reações de silanização da hidroxiapatita e monetita.** Dissertação (Mestrado em Química) – Paraíba - Universidade Federal da Paraíba - laboratório de compostos de coordenação e química de superfície - 2006.

SIMPSON DR. **Substitution in Apatite** .2. Low Temperature Fluoride- Hydroxyl Apatite. *Am Mineral.* 1968;53(11-1):1953.

SINGH, M.K., SHOKUHFAR T., SOUZA A. C., FERREIRA, J. M. Hydroxyapatite modified with carbon nanotube-reinforced poly(methyl methacrylate): A novel nanocomposite material for biomedical application. **Adv Funct Mater**, 2008;9999 :1–7.

SINHA, N. AND YEOW, T. 2005. Carbon Nanotubes for Biomedical Applications. **Ieee Transactions On Nanobioscience**, v. 4, n. 2, p. 180-195, 2005.

SIQUEIRA, Leila Corrêa Barreto. **Formulação e caracterização de biomateriais compósitos com hidroxiapatita.** 2009. 136 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia e Ciência dos Materiais, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, 2009

SUETSUGU Y, TANAKA J. Crystal growth and structure analysis of twin-free monoclinic hydroxyapatite. **J Mater Sci Mater Med**, v. 13, n.8, p. 767-772, 2002.

THOSTENSON, E. T.; REN, Z. e CHOU, T.-W. Advances in the science and technology of carbon nanotubes and their composites: a review. **Composites Science and Technology**, v.61, p. 1899-1912, 2001.

TONG D.C. *et al.* A review of survival rates for implants placed in grafted maxillary sinuses using meta-analysis. **Int J Ora Maxillofac Implants**, v.13, p. 175-82, 1998.

VALLET-REGI M. Ceramics for medical applications. **J Chem Soc Dalton**, v.2, p. 97-108, 2001.

VENKATESAN J, QIAN ZJ, RYU BM, KUMAR NA, KIM SK. Preparation and characterization of carbon nanotube-grafted-chitosan–natural hydroxyapatite composite for bone tissue engineering. **Carbohydr Polym**, v. 83, p. 569–577, 2011.

XU JL, KHOR KA, SUI JJ, CHEN WN. Preparation and characterization of anovel hydroxyapatite/carbonnanotubes composite and its interaction with osteoblast-like cells. **Mater Sci Eng C**, v. 29, p. 44-49, 2009.