

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o
texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir de
29/09/2025.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Ana Elisa Vilicev Italiano

**Avaliação de propriedades físico-químicas e morfológicas de biomaterial à
base de fosfato de cálcio para enxerto ósseo sintetizado por método
hidrotérmico microondas**

Araraquara
2023



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Ana Elisa Vilicev Italiano

**Avaliação de propriedades físico-químicas e morfológicas de biomaterial à
base de fosfato de cálcio para enxerto ósseo sintetizado por método
hidrotérmico microondas**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Odontologia, na Área de Implantodontia

Orientador: Prof. Dr. Luís Geraldo Vaz

Coorientadores:

Prof. Dr. Márcio Luiz dos Santos

Prof. Dr. Danny Omar Mendoza Marin

Araraquara
2023

l88a Italiano, Ana Elisa Vilicev

Avaliação de propriedades físico-químicas e morfológicas de biomaterial à base de fosfato de cálcio para enxerto ósseo sintetizado por método hidrotérmico microondas / Ana Elisa Vilicev Italiano. -- Araraquara, 2023

69 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientador: Luís Geraldo Vaz

Coorientador: Danny Omar Mendoza Marin

Corientador: r io i do anto

1. Fosfato de cálcio. 2. Durapatita. 3. Materiais biocompatíveis. I. Título.

Ana Elisa Vilicev Italiano

Avaliação de propriedades físico-químicas e morfológicas de biomaterial à base de fosfato de cálcio para enxerto ósseo sintetizado por método hidrotérmico microondas

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor em Odontologia

Presidente e orientador: Prof. Dr. Luís Geraldo Vaz

2o Examinador: Prof. Dr. José Maurício dos Santos Nunes dos Reis

3o Examinador: Prof. Dr. Fernando Pozzi Semeghini Guastaldi

4o Examinador: Prof. Dr. Carla dos Santos Riccardi

Araraquara, 29 de setembro de 2023

DADOS CURRICULARES

Ana Elisa Vilicev Italiano

NASCIMENTO: 05/10/1979 – Santa Fé do Sul – SP

FILIAÇÃO: Elio Vilicev

Maria Tereza Moretti Vilicev

CURRÍCULO

1999/ 2003 **Graduação em Odontologia**

Centro Universitário de Santa Fé do Sul - SP (UNIFUNEC)

2008/2010 **Especialização em Implantodontia**

Profis – Sociedade de Promoção Social ao Fissurado Lábio-palatal -
USP - Bauru - SP

2018/2020 **Mestrado Acadêmico em Odontologia – Área de concentração -
Biomateriais**

Faculdade de Odontologia de Araraquara – Universidade Estadual
Paulista (UNESP)

Orientador: Prof. Dr. Luís Geraldo Vaz

Bolsista CAPES

2020/atual **Doutorado em Odontologia – Área de Concentração Implantodontia**

Faculdade de Odontologia de Araraquara – Universidade Estadual
Paulista (UNESP)

Orientador: Prof. Dr. Luís Geraldo Vaz

Bolsista CAPES

Dedico esse trabalho, com muito amor, para as pessoas mais importantes da minha vida, meus pais, meus filhos e meu marido que me apoiaram em todos os momentos e permitiram a concretização de mais uma etapa da minha formação profissional.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser a luz da minha vida, e me permitir ter saúde e a oportunidade de crescer profissionalmente e alcançar meus objetivos.

Aos meus pais, Elio e Maria Tereza, por terem proporcionado todo o meu estudo, nunca medindo esforços para que eu tivesse as melhores oportunidades. Amo muito vocês e serei eternamente grata.

Em especial, ao meu esposo, Cláudio, por estar sempre me apoiando e me acompanhando em busca dos meus sonhos e objetivos. Obrigada pela parceria, paciência e compreensão, amo muito você!

Aos meus filhos, Rafael e Gabriel. - Vocês sempre foram a razão dos meus esforços e a força para eu nunca desistir.

A todos meus familiares e amigos, por terem sempre uma palavra de apoio e encorajamento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Geraldo Vaz, pela confiança em mim depositada, por me guiar nessa jornada tão desafiadora, mas muito gratificante! Obrigada pela amizade, pela compreensão dos desafios vividos além do curso de pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Márcio Luiz dos Santos, por me mostrar outros caminhos da implantodontia, além de estar presente nas principais etapas do desenvolvimento de toda a pesquisa.

Ao Prof. Dr. Danny Omar Mendoza Marin, por me acolher na Universidade Federal de Santa Catarina/UFSC, por aceitar fazer parceria com essa pesquisa e me dar todo suporte na realização dos testes.

A Faculdade de Odontologia de Araraquara- UNESP, por ter me aberto as portas e permitido a realização dos cursos de pós-graduação desde o mestrado.

A Universidade Federal de Santa Catarina/UFSC, pelo acolhimento e parceria nessa pesquisa de doutorado.

Aos professores e alunos dos laboratórios **VITROCER** – Laboratório de Materiais Vitrocerâmicos, **CERMAT** – Núcleo de Pesquisas em Materiais Cerâmicos e Compósitos e **GeMBac** – Laboratório de Genética Molecular de Bactérias, da Universidade Federal de Santa Catarina, por sempre estarem dispostos a me auxiliar em cada etapa dos testes realizados para a construção dessa pesquisa.

À CAPES: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001. Agradeço também pela concessão da Bolsa CAPES Print88887.570438/2020-00.

“Apesar dos nossos defeitos, precisamos enxergar que somos pérolas únicas no teatro da vida e entender que não existem pessoas de sucesso ou pessoas fracassadas. O que existe são pessoas que lutam pelos seus sonhos ou desistem deles.”

Augusto Cury

Italiano AEV. Avaliação de propriedades físico-químicas e morfológicas de biomaterial à base de fosfato de cálcio para enxerto ósseo sintetizado por método hidrotérmico microondas [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

RESUMO

Os procedimentos operatórios reconstrutivos na implantodontia, aliam-se a enxertia óssea como método de tratamento para facilitar e melhorar a reparação de defeitos ósseos. A enxertia óssea tem por objetivo preencher o defeito ósseo com material apropriado para ativar a osteogênese reparadora. Materiais à base de fosfato de cálcio são considerados substitutos ósseos ideais, uma vez que apresentam biocompatibilidade, além de possuir propriedades osteoindutiva e/ou osteocondutiva para formação de novo tecido ósseo. O OCP (fosfato octacálcico) ocorre como fase intermediária durante a formação de ossos e dentes, convertendo-se diretamente à HA (hidroxiapatita) fase que apresenta alta estabilidade e cristalinidade e baixa solubilidade. O β – TCP (trifosfato de cálcio) é a fase que apresenta maior velocidade de biodegradação, possibilitando trocas iônicas entre o biomaterial e o meio. Vários métodos de síntese têm sido utilizados para preparação de fosfatos de cálcio de interesse biológico, fazendo com que suas propriedades apresentem características físico-químicas diferentes de acordo com o método utilizado para sua obtenção. O objetivo do presente estudo foi obter um biomaterial para enxerto ósseo a base de fosfato de cálcio utilizando o método hidrotérmico-microondas e avaliar suas propriedades físico-químicas e morfológicas a fim de validar a eficiência e eficácia do método proposto em relação a tempo e temperatura. Investigou-se oito diferentes grupos variando-se tempo e temperatura de síntese e temperaturas de calcinação. A caracterização física e química dos materiais obtidos foi realizada com as técnicas: difratometria de raios X (DRX), visando avaliar a presença das fases do fosfato de cálcio de interesse biológico, octofosfato, hidroxiapatita e β - trifosfato de cálcio, espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV-FEG), granulometria, determinação da densidade aparente das amostras e porosidade das partículas pela técnica de Arquimedes. Os resultados mostraram que tanto a temperatura quanto o tempo de reação das microondas na síntese do material tem importante relevância como apresentado nos testes de DRX e FTIR, que confirmam a decomposição dos particulados sintetizados em temperatura e tempo maiores associados as temperaturas de calcinação a 500°C e 700°C. O sistema hidrotérmico - microondas gerou distribuição de partículas homogêneas e uniforme, além de apresentar morfologia em que se destaca uma maior cristalinidade para o material sintetizado em maior temperatura. Concluiu-se que o método hidrotérmico-microondas, apresentou eficácia em relação tempo/temperatura oferecendo vantagens sobre as técnicas convencionais como: redução de tempo para uma reação química, aquecimento instantâneo e uniforme, e a possibilidade de reações químicas paralelas e controle de temperaturas ressaltando a melhora das características primordiais para eleição de um biomaterial a ser utilizado como enxerto ósseo.

Palavras-chave: Fosfatos de cálcio. Durapatita. Materiais biocompatíveis.

Italiano AEV. Evaluation of physical-chemical and morphological properties of a biomaterial based on calcium phosphate for bone graft synthesized by microwave hydrothermal method [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia, UNESP; 2023.

ABSTRACT

Reconstructive surgical procedures in implantology combine with bone grafting as a treatment method to facilitate and improve the repair of bone defects. Bone grafting aims to fill the bone defect with appropriate material to activate reparative osteogenesis. Calcium phosphate-based materials are considered ideal bone substitutes, as they are biocompatible, in addition to having osteoinductive and/or osteoconductive properties for the formation of new bone tissue. OCP (octacalcium phosphate) occurs as an intermediate phase during the formation of bones and teeth, converting directly to HA (hydroxyapatite), a phase that has high stability and crystallinity and low solubility. β – TCP (calcium triphosphate) is the phase with the highest biodegradation speed, enabling ionic exchange between the biomaterial and the environment. Several synthesis methods have been used to prepare calcium phosphates of biological interest, causing their properties to present different physicochemical characteristics according to the method used to obtain them. The objective of the present study was to obtain a biomaterial for bone grafting based on calcium phosphate using the microwave hydrothermal method and to evaluate its physicochemical and morphological properties to validate the efficiency and effectiveness of the proposed method in relation to time and temperature. Eight different groups were investigated by varying synthesis time and temperature and calcination temperatures. The physical and chemical characterization of the materials obtained was carried out using the following techniques: Fourier transform (FTIR), scanning electron microscopy (SEM-FEG), granulometry, determination of the apparent density of samples and particle porosity using the Archimedes technique. The results showed that both the temperature and the microwave reaction time in the synthesis of the material have important relevance, as shown in the XRD and FTIR tests, which confirm the decomposition of the particles synthesized at higher temperatures and times associated with calcination temperatures at 500° C and 700°C. The microwave hydrothermal system generated homogeneous and uniform distribution of particles, in addition to presenting a morphology in which greater crystallinity stands out for the material synthesized at a higher temperature. It was concluded that the microwave hydrothermal method was effective in relation to time/temperature, offering advantages over conventional techniques such as: reduction of time for a chemical reaction, instantaneous and uniform heating, and the possibility of parallel chemical reactions and temperature control, highlighting the improvement of the primary characteristics for choosing a biomaterial to be used as a bone graft.

Keywords: Calcium phosphates. Durapatite. Biocompatible materials.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Tecido Ósseo	11
1.2 Enxerto Ósseo	13
1.3 Biomateriais	14
1.3.1 Biocerâmicas	15
1.3.2 Fosfatos de cálcio	16
1.3.2.1 Hidroxiapatita	17
1.3.2.2 Fosfato octacálcico	18
1.3.2.3 Fosfato tricálcico (TCP).....	19
1.3.3 Síntese do fosfato de cálcio.....	20
1.3.3.1 Síntese do fosfato de cálcio pelo método hidrotérmico assistido por microondas.....	20
2 PROPOSIÇÃO.....	22
3 PUBLICAÇÕES	23
3.1 Publicação 1	23
3.2 Publicação 2	38
4 DISCUSSÃO	57
5 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE A	63
APÊNDICE B	69

1 INTRODUÇÃO

O osso é composto por tecidos diferentes importantes para sua função, tais como: cartilagem, tecidos conjuntivos, tecido epitelial, células do sangue, tecido adiposo e tecido nervoso¹. O osso quando lesionado, possui uma capacidade única de regenerar e reparar sem deixar cicatrizes, mas em alguns casos, devido ao tamanho do defeito, não pode ser completamente reparado¹. Para tanto, se faz necessário manobras cirúrgicas como enxerto ósseo para a reconstrução óssea. Sabe-se que, o melhor material para enxerto é o osso autógeno, considerando-o “padrão ouro”². Contudo, a utilização do enxerto autógeno apresenta diversas limitações, devido a diferentes variáveis, como extensão da área a ser reparada, condições aceitáveis da área doadora, maior desconforto do paciente. Assim, muitos estudos são realizados acerca de biomateriais sintéticos com intuito de aprimorar o desenvolvimento tecnológico dos mesmos na tentativa de influenciar a resposta tecidual e induzir a neoformação óssea, controlando a qualidade e quantidade de osso no interior da área receptora².

1.1 Tecido Ósseo

O tecido ósseo tem funções básicas como suporte, proteção e movimento, sendo controlado por fatores sistêmicos como hormônios, além de fatores de crescimento e citocinas^{3,4}. De maneira ampla, o tecido ósseo é compacto nas regiões mais externas do osso (chamada de cortical), com uma rede de trabéculas contendo espaços interconectados que abrigam a medula óssea (chamada trabecular). O revestimento das superfícies ósseas interna e externa denomina-se endóstio e perióstio, respectivamente, sendo esse último constituído por uma membrana muito importante para a integridade esquelética^{3,4}.

O tecido ósseo pode ser classificado como primário chamado osso imaturo apresentando arranjo irregular e desorganizado de fibras colágenas e poucos cristais de hidroxiapatita. Este tipo de osso está presente em fetos, casos de osteomielite, tumores ósseos entre outras doenças ósseas. Em outro ponto, classifica-se como tecido ósseo secundário, também conhecido como osso maduro ou osso lamelar e possui fibras colágenas dispostas de forma paralela formando osso compacto ou esponjoso. Normalmente, na superfície do tecido ósseo, deposita-se uma camada

de matriz denominada osteóide (matriz não mineralizada), que posteriormente será mineralizada por processo de precipitação controlada de fosfato de cálcio⁴.

A fração orgânica do osso é formada por fibras de colágeno tipo I (95%) e uma pequena quantidade de material amorfo contendo agregados de proteoglicanos e glicoproteínas (osteocalcina, proteínas salivares)⁵. Durante o processo de biomineralização, existem espaços vazios localizados entre as moléculas onde os nanocristais de apatita são depositados e controlam as diferentes proteínas que atuam inibidoras e nucleadoras⁵. Nos processos de formação, reabsorção, manutenção e remodelação óssea, participam quatro tipos celulares distintos que derivam de duas linhagens: uma relacionada à formação e manutenção: osteoblastos, células de revestimento ósseo e osteócitos, e outra à reabsorção: osteoclastos^{4,6}. No processo inicial de formação do tecido ósseo, os osteoblastos, após secretarem a primeira camada de matriz orgânica, parecem assumir um importante papel na sua mineralização. Osteoblastos e pré-osteoblastos exibem níveis elevados da enzima fosfatase alcalina na superfície de suas membranas citoplasmáticas, a qual, quando liberada, contribui para o início da mineralização e o progressivo crescimento dos cristais de hidroxiapatita⁶. A cristalização das estruturas de apatita complexa e dificilmente solúvel evolui favoravelmente pela formação controlada cineticamente de produtos intermediários metaestáveis. Em condições *in vitro*, o fosfato de cálcio amorfo é transformado em fosfato de octacálcio (OCP) o qual, evolui para hidroxiapatita carbonatada; em valores de pH menores, a fase de intermediário parece ser hidrogeno fosfato de cálcio dihidratado (DCPD)^{7,8}.

Os ossos, como matrizes de suporte do corpo, podem apresentar diferentes tipos de integração entre material orgânico e inorgânico, o que produz variações consideráveis nas propriedades mecânicas. A proporção entre ambos os componentes reflete o compromisso entre dureza (alto teor inorgânico) e elasticidade ou resistência à fratura (baixo teor inorgânico). Além dessas funções, os ossos funcionam como depósito de cálcio, fosfato e outros íons, armazenando-os ou liberando-os de maneira controlada, para manter constante a concentração desses importantes íons nos líquidos corporais (líquido intersticial, sangue e etc.)^{7,8}.

1.2 Enxerto Ósseo

A falta de osso nos rebordos alveolares tem sido um grande problema na recuperação estético-funcional em pacientes que tenham sofrido traumatismos dento alveolares, extrações dentárias traumáticas, ausência dentária congênita, patologias que envolvam maxila e mandíbula, além de infecções. A perda óssea pode ocorrer também por doença periodontal, cirurgias traumáticas, ou até mesmo por razões fisiológicas devido à falta de função do rebordo ou carga protética inadequada^{9,10}.

É de conhecimento geral, na odontologia, que o melhor material de enxerto é o osso autógeno, particularmente o enxerto de medula óssea, devido às suas propriedades biológicas e a ausência de rejeição. De acordo com Jensen et al., o osso autógeno mostrou-se mais eficaz no processo de neoformação óssea quando comparado ao beta-fosfato-tricálcio e ao osso anorgânico bovino por meio de análise histológica e histomorfométrica em porcos^{9,10}. Tal fato vem acrescentar a já consagrada afirmação de que o melhor material para enxerto é o autógeno. Contudo, nem sempre ele é passível de utilização, em função de diferentes variáveis, como a extensão da área que necessita ser reparada¹⁰.

Nesse sentido, existe um grande desenvolvimento tecnológico dos biomateriais na tentativa de influenciar seletivamente a resposta tecidual do leito receptor, como as biocerâmicas, as quais deveriam induzir a neoformação óssea, controlando a qualidade e quantidade de osso no interior da área receptora¹¹.

Biomateriais sintéticos funcionam como enxertos destinados para a substituição e remodelamento de vários tipos de tecidos humanos. Esses enxertos sintéticos funcionam como portadores de células e de várias moléculas que atuam como adjuvante na reparação tecidual^{12,13}.

A natureza química do material escolhido para a produção de um scaffold depende de sua compatibilidade do tecido alvo da reposição e reparação pelo enxerto. Progressivamente, o uso de enxertos sintéticos que funcionam mimetizando matrizes extracelulares teciduais, conforme seus objetivos, se mostraram alternativas mais viáveis que o uso de transplantes de tecidos, devido às limitações de disponibilidade dos enxertos in natura, risco de transmissão de infecção e de rejeição imunológica^{14,15}.

Vários materiais de natureza orgânica ou inorgânica são usados para a produção de scaffolds que funcionam como enxertos na reparação tecidual⁸. As

características ideais dos materiais usados na formação dos scaffolds são: adequada arquitetura com propriedades mecânicas excelentes com local destinado à sua inserção na forma de enxerto; biocompatibilidade; e biodegradabilidade⁸. Frequentemente, para a otimização de seus objetivos na reparação tecidual, os scaffolds funcionam como portadores de células, fatores de crescimento celular e diversas moléculas bioativas que atuam como adjuvantes. Os tipos de células e demais adjuvantes a serem inseridos nos enxertos sintéticos variam com o alvo anatômico a ser tratado^{8,14}.

1.3 Biomateriais

Na ciência dos materiais, um biomaterial é definido como uma substância desenvolvida para ter uma forma que, sozinha ou como parte de um sistema complexo, é usada para ordenação, pelo controle de interações com componentes de sistemas vivos, objetivo de qualquer procedimento terapêutico ou de diagnóstico, em outras palavras, um biomaterial é qualquer material biocompatível, natural ou feito pelo homem, que é usado para substituição ou auxílio de parte de um órgão ou tecido, enquanto em contato íntimo com o mesmo^{16,17}. Willians et al.^{18,p.58} citam como definição de biomaterial: “Um material designado para assumir uma forma que pode direcionar, através de interações com sistemas vivos, o curso de qualquer procedimento terapêutico ou diagnóstico”.

Existe no mercado uma grande variedade de biomateriais, sintéticos ou biológicos com tamanhos variáveis de partículas e principalmente classificados quanto ao seu modo de ação: osteocondução, osteoindução ou osteogênese. Na reabilitação oral, estes biomateriais deverão ser utilizados como terapia ao tratamento de sequelas ou como recurso complementar a instalação de implantes. Todavia, é interessante conhecer o potencial biológico de cada material para indicá-los nas diversas situações clínicas^{17,19}. Estes biomateriais podem ser sintetizados nas mais diversas formas de apresentação (blocos, grânulos, membranas, microesferas e outras) e possuir variadas composições. O formato do biomaterial que será empregado é definido de acordo com o defeito ósseo^{17,19}.

Os biomateriais receberam uma classificação de acordo com sua ação após implantados²¹. Materiais bioreabsorvíveis são aqueles que, gradualmente se degradam para formar novos tecidos. O conceito bioinerte não é muito aceito

atualmente visto que todo material, por mínimo que seja, desencadeia algum tipo de reação ao tecido quando implantado. Em contrapeso, os materiais bioativos são aqueles que desencadeiam uma atividade biológica específica estabelecendo uma ligação junto ao tecido hospedeiro²⁰.

Punj et al.²¹ descrevem que a bioatividade dos fosfatos de cálcio, bem como a sua bioreabsorção, estão diretamente relacionados a razão Ca/P, composição química dos substratos, tamanho e quantidade de poros presentes no material, energia superficial e cristalinidade, propriedades estas, dosadas e controladas através do método de processamento selecionado.

Os biomateriais cerâmicos são muito utilizados por possuírem adequada resistência e dureza, eles estão disponíveis como redes porosas, recobrimentos de superfícies, compósitos com polímeros dentre outros. Como exemplo de biocerâmicas podemos citar, alumina, zircônia e as apatitas (fosfatos de cálcio)¹³.

As cerâmicas incluem uma ampla gama de compostos que tiveram papel essencial no desenvolvimento dos biomateriais. As aplicações englobam as mais diversas áreas, como instrumentos de diagnóstico (termômetros, fibras para endoscopia), próteses ortopédicas, dispositivos para a reconstrução odontológica e maxilo-facial, válvulas cardíacas, traqueias artificiais e preenchimentos ósseos²⁰. O vasto campo de aplicação se deve, em grande parte, às propriedades cristalográficas e à superior compatibilidade química das cerâmicas com o meio fisiológico²².

1.3.1 Biocerâmicas

As biocerâmicas constituem um interessante campo de investigação e desenvolvimento para a obtenção de biomateriais úteis na fabricação e/ou fixação de implantes e como substituintes de partes vitais do corpo humano. O uso das biocerâmicas tem se estendido, podendo ser utilizados tanto isoladamente como associado a outras classes de biomateriais, como metais e polímeros^{21,23}.

A crescente disponibilidade na indicação dos materiais cerâmicos como biomateriais e o reconhecimento de que podem assumir diferentes tipos de interações com os meios fisiológicos, se deve por apresentarem em suas propriedades os requisitos de materiais bioreabsorvíveis, bioinertes e bioativos²⁰.

1.3.2 Fosfatos de cálcio

Os derivados de fosfato de cálcio têm merecido lugar de destaque por serem biocompatíveis, não apresentarem reações imunogênicas e uma aparente capacidade em se ligar ao tecido hospedeiro. Tais benefícios podem ser explicados pela natureza química destes materiais, formados basicamente por íons cálcio e fosfato, participando ativamente do equilíbrio iônico entre o fluido biológico e a cerâmica²⁴. Vale ressaltar que a hidroxiapatita pura e com elevada cristalinidade, reabsorve muito lentamente, fator que pode ser limitante em terapias que se prevê a formação de um novo tecido em períodos menores de tempos^{24,25}.

Uma forma de classificar os fosfatos de cálcio é através da razão molar entre os átomos de cálcio e fósforo (razão Ca/P), a qual varia de 0,5 a 2,0, Tabela 1²⁶.

Tabela 1 - Exemplos de fosfatos de cálcio

Ca/P	Fórmula	Nome	Abreviatura
2,00	$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$	Fosfato tetracálcico	TTCP
1,67	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Hidroxiapatita	HA
1,5	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n(\text{OH})_2$	Fosfato de cálcio amorfo	ACP
1,5	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Fosfato tricálcico ($\alpha, \alpha', \beta, \gamma$)	TCP
1,33	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Fosfato octacálcico	OCP
1,00	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Mono-hidrogeno fosfato de cálcio di-hidratado	DCPD
1,00	CaHPO_4	Mono-hidrogeno fosfato de cálcio	DCP
1,00	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	Pirofosfato de cálcio (α, β, γ)	CPP
1,00	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Pirofosfato de cálcio di-hidratado	CPPD
0,70	$\text{Ca}_7(\text{P}_5\text{O}_{16})\text{O}_2$	Fosfato heptacálcico	HCP
0,67	$\text{Ca}_4\text{H}_2\text{P}_6\text{O}_{20}$	Di-hidrogeno fosfato tetracálcico	TDHP
0,50	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Fosfato monocálcico mono-hidratado	MCPM
0,50	$\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$	Metafosfato de cálcio	CMP

Fonte: Dados retirados de Guastaldi e Aparecida²⁶.

De forma genérica, a velocidade de biodegradação das cerâmicas de fosfato de cálcio, é dada pela seguinte ordem: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} > \text{CaHPO}_4 > \text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O} > \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 > \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. A reabsorção do material que representa esta biodegradação é causada pela sua dissolução, que depende de diversos fatores tais como o produto de solubilidade do material, o pH local no meio fisiológico, a desintegração física em partículas menores e, ainda, por fatores biológicos, que causam a redução do pH local. A velocidade de reabsorção pode aumentar com o aumento da área específica (Apó > Asólido poroso > Asólido denso) e com o decréscimo da cristalinidade^{23,24}. De forma geral, quanto maior a razão Ca/P, menor será a solubilidade^{21,26}.

A porosidade, característica que pode estar presente nestes materiais, estabelece uma relação importante na capacidade de integração entre tecido vivo e material sintético. Apesar do aumento da porosidade acarretar uma diminuição da resistência mecânica, a porosidade possibilita um entrelaçamento entre tecido e implante o que corrobora com o aumento da resistência mecânica in vivo²⁴.

A porosidade pode ser definida como a porcentagem de espaço vazio em um sólido, os poros podem ser abertos, fechados e semi-abertos^{27,28}. Os fluídos não acessam os poros fechados, já os abertos e interconectados ocorre a percolação de fluído. Para a formação do novo tecido a porosidade é fundamental, para a migração e proliferação celular, bem como para a vascularização^{24,28}.

1.3.2.1 Hidroxiapatita

A HA está presente em ossos e dentes de todos os vertebrados, representando 5% do peso total de um indivíduo adulto. Sua fórmula química é $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, podendo ser escrita também como $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ com estrutura cristalina na forma de hexágono estrutura cristalina da HA lhe confere uma de suas mais importantes propriedades, a facilidade de substituições catiônicas e aniônicas, sendo referida como capaz de incorporar metade dos elementos da tabela periódica em sua estrutura. Todas as substituições podem alterar a cristalinidade, os parâmetros de rede, as dimensões dos cristais, a textura superficial, a estabilidade e a solubilidade da HA que, por sua vez, alteram a degradação e o comportamento in vivo. Outra propriedade da HA é a adsorção de proteínas em sua superfície. Proteínas com ponto isoelétrico maior que 8 são adsorvidas na superfície da HA

devido à interação elétrica entre os grupos PO_4 da HA com grupos NH_4 da proteína^{20,25,29}.

O HA apresenta boas propriedades como biomaterial, tais como biocompatibilidade e bioatividade, além de propriedades mecânicas apreciáveis o que a fez referência em tratamentos de substituição óssea. Tais características associadas à sua hidrofiliabilidade, característica que permite o molhamento de sua superfície por líquidos corporais, favorecem a proliferação de células ósseas (osteoblastos)^{24,25,29}.

As biocerâmicas de HA não porosas e altamente cristalinas se comportam como um material bioinerte ficando no organismo por pelo menos 5 a 7 anos, sem alterações visíveis; enquanto uma biocerâmica altamente porosa da mesma composição, pode ser reabsorvida em aproximadamente um ano²⁴.

Durante décadas, a HA foi a única biocerâmica do sistema dos fosfatos de cálcio empregada como biomaterial para a reposição e regeneração óssea. O reconhecimento de suas limitações para o uso clínico, devido a sua lenta biodegradação, levou ao interesse crescente para a aplicação de outros fosfatos de cálcio, como o fosfato de cálcio amorfo (ACP), o fosfato octacálcico (OCP) e os fosfatos tricálcicos (TCP)^{21,23,25}. Em seus trabalhos, Furko et al.²⁹ relataram que revestimentos biocerâmicos de fosfato de cálcio nanocristalino e sua combinação com biopolímeros são tipos inovadores de revestimentos reabsorvíveis para implantes. As partículas amorfas e nanocristalinas são uma das várias fases de fosfato de cálcio que apresentam vantagens sobre a fase hidroxiapatita por apresentarem degradação mais rápida.

1.3.2.2 Fosfato octacálcico

O OCP (fosfato octacálcico) ocorre como fase intermediária durante a formação de ossos e dentes, convertendo-se diretamente à HA cuja fórmula química é $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ em formato cristalino pertencente ao sistema triclinico.^{24,30} Suas propriedades são muito semelhantes à da hidroxiapatita, tais como, boa capacidade nas substituições catiônicas e aniônicas, capacidade significativamente melhor do que as apresentadas pela hidroxiapatita, habilidade em promover a adsorção de proteínas e interessante tempo de reabsorção^{25,30}.

A utilização de OCP como biomaterial vem crescendo acentuadamente, pois estudos revelam que este composto apresenta as propriedades de proliferação celular e osteocondutividade mais acentuadas das apresentadas pela HA, devido à sua maior velocidade de reabsorção em comparação à HA. A reabsorção do OCP estimula a regeneração óssea logo nos estágios iniciais de aposição óssea, sendo seguida pela formação de novo tecido ósseo. Dessa forma, o OCP é considerado um substituto ósseo mais adequado que a HA em aplicações onde se requer rápida formação óssea^{25,30}.

1.3.2.3 Fosfato tricálcico (TCP)

O TCP apresenta-se em quatro formas alotrópicas, sendo α , α' , β , γ cujas formas cristalinas obedecem ao sistema monoclinico (α TCP) e romboédrico (β TCP). As principais características apresentadas por estas fases incluem: possibilidade de substituição catiônica, bioatividade, sendo esta, uma característica marcante da fase β -TCP e velocidade de biodegradação, consideravelmente maior do que a apresentada pela HA^{25,29}.

Do ponto de vista químico, grande parte das biocerâmicas de fosfato de cálcio estão baseadas no equilíbrio entre diferentes fases dos fosfatos de cálcio e hidroxiapatita (HA), β -TCP e α -TCP e/ou fosfato de cálcio bifásico (BCP, o qual é uma mistura de (β -TCP + HA) ou de (α -TCP + HA)²³. Recentemente, o conceito de BCP foi estendido para preparação e caracterização de TCP bifásico, consistindo em fases de α -TCP e β - TCP, em que a formulação trifásica consistindo em HA, β -TCP e α -TCP tem sido preparada^{24,25}.

Quando comparados, HA com os β -TCP e α -TCP, a HA é uma fase mais estável sob condições fisiológicas, uma vez que tem solubilidade mais baixa, e assim uma cinética de reabsorção mais lenta. Portanto, o conceito de BCP está baseado no balanço ótimo entre a fase mais estável (HA) e a fase mais solúvel (β - TCP)^{31,32}.

Devido a uma maior biodegradabilidade do componente α ou β -TCP, a cinética de biodegradação do BCP depende da relação HA / TCP: quanto maior a relação, mais baixa a taxa de degradação. Assim, in vivo a bioreabsorção do BCP pode ser controlada por meio da composição da fase.³²⁻³⁴

1.3.3 Síntese do fosfato de cálcio

A síntese de fosfatos de cálcio tem sido relatada por vários métodos, envolvendo: precipitações em soluções aquosas, reações de estado sólido, métodos hidrotérmicos, processo sol-gel entre outros³⁵⁻³⁷. Um dos métodos mais utilizados é a técnica de precipitação, que envolve reações via úmida entre precursores de cálcio e fósforo com controle da temperatura e pH da solução³⁸. A utilização do processo sol-gel para síntese de fosfatos de cálcio, tornou-se destaque nas pesquisas e consiste num método químico via úmida, é considerado um método mais flexível por dispensar utilização de vácuo e altas temperaturas²⁹.

O método hidrotermal ou hidrotérmico é também de via úmida sob temperatura e pressão, resultando num pó micrométrico ou nanométrico, sendo possível a obtenção de materiais de diversas morfologias e formatos, podendo classificá-los de denso a intensamente porosos. Os fosfatos de cálcio em sua forma granulada, é de ampla utilização em áreas biomédicas como Ortopedia e Odontologia, o que gera grande interesse em sua pesquisa, no entanto, no mercado nacional há poucos materiais disponíveis com qualidade e custo vantajoso^{39,40}.

1.3.3.1 Síntese de fosfato de cálcio por método hidrotérmico assistido por microondas

Dentre os métodos já citados, o método hidrotérmico assistido por microondas é uma rota de síntese que permite alterações de parâmetros de síntese e aumenta significativamente a eficiência da obtenção de derivados de fosfato de cálcio em sua forma sintética, comparando-o com os métodos convencionais^{41,42}. As principais vantagens do método hidrotermal assistido por microondas em relação às formas convencionais de aquecimento são o tempo de exposição ao aquecimento relativamente mais curto e o aquecimento de forma uniforme^{41,43,44}.

As reações utilizando o método hidrotérmico dispõe de soluções aquosas que serão colocadas em temperaturas mais elevadas para facilitar a precipitação dos cristais de dimensões maiores do que aquelas obtidas pelo método de precipitação⁴².

Síntese por meio hidrotermal e assistido por microondas também tem sido objeto de estudo pela viabilidade do controle das partículas e a obtenção da fase hidroxiapatita com características bem definidas. Este método apresenta além da

eficiência, menor custo e proporciona uma otimização do tempo. Na prática real, o tratamento por microondas resulta em aquecimento rápido e uniforme de todo o volume da substância à temperatura de tratamento sem qualquer tensão térmica significativa ou gradiente de temperatura⁴³. Isso pode aumentar a cinética da reação e reduzir efetivamente duração do processo. Como resultado ocorre uma nucleação rápida e homogênea de nanopartículas de HA, a síntese por microondas é geralmente realizada em menos de 30 min^{43,45}.

5 CONCLUSÃO

Levando em consideração as metodologias utilizadas (Apêndice A), é possível concluir que:

O método de síntese de fosfato de cálcio via processo hidrotérmico-microondas apresentou eficiência na obtenção de um biomaterial com características físicas e morfológicas adequadas, com associação de fases cristalinas de interesse biológico (HA e β – TCP) relacionadas com o aumento da temperatura de síntese e a temperatura de calcinação.

Síntese dos fosfatos de cálcio por método hidrotérmico assistido por microondas é um método mais eficiente e mais eficaz do que técnicas convencionais já descritas na literatura como citadas nesse trabalho, apresenta vantagem em relação tempo e temperatura aplicados ao processo de síntese.

Os resultados de morfologia, assim como, tamanhos de partículas, em acordo, com o que se descreve na literatura, sugerindo maior absorção do fosfato de cálcio, podendo possibilitar formação óssea mais rápida. Assim como dissolução de precipitados que favorecem a liberação de íons Ca e P, levando melhorias em suas propriedades osteocondutoras, podendo assim conduzir boa regeneração óssea.

REFERÊNCIAS*

1. Basha YR, Kumar TSS, Doble M. Design of biocomposite materials for bone tissue regeneration. *Mater Sci Eng C*. 2015; 57: 452–63.
2. Fardin AC, Jardim ICG, Pereira FC, Guskuma MH, Aranega AM, Garcia Júnior IR. Design of biocomposite materials for bone tissue regeneration. *Innov Implant J*. 2010. 5(3), 48-52.
3. Katchburian E, Chavez A, Elias V. *Histologia e embriologia oral: texto, atlas, correlações clínicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
4. Florencio-Silva R, Sasso GRDS, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Res Int*. 2015; 2015: 421746.
5. Gruber R. Osteoimmunology: inflammatory osteolysis and regeneration of the alveolar bone. *J Clin Periodontol*. 2019; 46(S21): 52–69.
6. Black JDJ, Tadros BJ. Bone structure: from cortical to alciium, orthopaedics and trauma, *Orthop and Traumas*. 2020; 34(3):113-119
<https://doi.org/10.1016/j.mporth.2020.03.002>.
7. Santos MVB, Osajima JA, Filho ECS. "Hydroxyapatite: support for drug release and antimicrobial properties." *Ceramic*. 2016; 62(363): 256-265.
8. Neto NC, Esteves JC, Neto RS, Oliveria GJPL, Marcantonio RAC, Junior EM. *Biomateriais substitutos ósseos – princípios básicos e aplicação clínica. Excelência Clínica em Implantodontia*. ed. 1 Vol. São Paulo: Quintessence Publishing; 2013. p. 193–218.
9. Faverani LP, Ramalho-Ferreira G, Santos PH Dos, Rocha EP, Garcia Júnior IR, Pastori CM, et al. Surgical techniques for maxillary bone grafting - literature review. *Rev Col Bras Cir*. 2014;41(1):61–7.
10. Marcone E et al. "Enxertos e membranas na odontologia: Revisão da literatura." *Rev Odontol Braz Cubas*. 2020; 10(1): 6-14.
11. Wong-hernández L. Biomateriales : del laboratorio al mercado Biomaterials : from laboratory to market. *Rev Cuba Química*. 2019; 31: 63–78.
12. Lima ÉKA de, Fernandes EF dos S, Pacheco NI, Aguiar ES, Lopes DC, Mendes LAPPF. Uma breve revisão sobre a hidroxiapatita: uma biocerâmica promissora. *Res Soc Dev*. 2022;11(1): e26411124767.
13. Matias de Souza JC, Carvalho O, Henriques B, Silva F, Bousbaa H, Caramês J. Biomateriais sintéticos e xenógenos com alto potencial clínico para reparo tecidual. *RevSALUS*. 2019;1(2):17–23.
14. Chen J, Rungsiyakull C, Li W, Chen Y, Swain M, Li Q. Multiscale design of surface morphological gradient for osseointegration. *J Mech Behav Biomed Mater [Internet]*. 2013; 20: 387–97.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2012.08.019>

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

15. Rungsiyakull C, Li Q, Sun G, Li W, Swain M V. Surface morphology optimization for osseointegration of coated implants. *Biomaterials* [Internet]. 2010; 31(27): 7196–204. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.077>
16. Spezzia S. Biomateriais. *Rev da Fac Ciências Médicas Sorocaba*. 2021; 22(2): 83–4.
17. Pires ALR, Bierhalz ACK, Moraes AM. Biomaterials: types, applications, and market. *Quim Nova*. 2015; 38(7): 957–71.
18. Williams D.F. The Language of Biomaterials-Based Technologies. *Regen Eng Transl Med*. 2019; 5, 53–60. <https://doi.org/10.1007/s40883-018-0088-5>
19. Rossi N, Hadad H, Bejar-Chapa M, Peretti GM, Randolph MA, Redmond RW, et al. Bone Marrow Stem Cells with Tissue-Engineered Scaffolds for Large Bone Segmental Defects. A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev*. 2023; 29(5): 457-472.
20. Naik K S. Biocerâmica avançada. *Adv Biol Sci Res*. 2019;411–7.
21. Punj S, Singh J, Singh K. Ceramic biomaterials: properties, state of the art and future prospectives. *Ceram Int* [Internet]. 2021; 47(20): 28059–74. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.06.238>
22. Thomas S, Balakrishnan P, Sreekala MS. Fundamental biomaterials: ceramics. India: Woodhead Publishing; 2018.
23. Shanmugam RS. Bioceramics- An introductory overview. In: *Fundamental Biomaterials : ceramics*. Chennai: Matthew Deans; 2018.
24. Dorozhkin SV. Calcium Orthophosphate (CaPO₄) Scaffolds for Bone Tissue Engineering Applications. *J Biotechnol Biomed Sci*. 2018; 1(3): 25–93.
25. Hou X, Zhang L, Zhou Z, Luo X, Wang T, Zhao X, et al. Calcium Phosphate-Based Biomaterials for Bone Repair. *J Funct Biomater*. 2022; 13(4).
26. Aparecida AH, Guastaldi AC. Calcium phosphatase of biological interest: importance as biomaterials, properties and methods for coatings obtaining. *Quim Nova*. 2010; 33(6): 1352–8.
27. Mour M, Das D, Winkler T, Hoenig E, Mielke G, Morlock MM, et al. Advances in porous biomaterials for dental and orthopaedic applications. *Materials (Basel)*. 2010; 3(5): 2947–74.
28. Viana JR, Macêdo AAM, Santos AO Dos, Filho P de FF, Graça MPF, Valente MA, et al. Comparative analysis of solid state hydroxyapatite synthesis. *Rev Mater*. 2020; 25(1).
29. Santos ML, Riccardi CS, Filho E, Guastaldi AC. Calcium phosphates of biological importance based coatings deposited on Ti-15Mo alloy modified by laser beam irradiation for dental and orthopedic applications. *Ceram Int* [Internet]. 2018; 44(18): 22432–8. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.09.010>
30. Kuczumow A, Gorzelak M, Kosiński J, Lasota A, Blicharski T, Gągała J, et al. Hierarchy of Bioapatites. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(17).

31. Dallabrida AL, Camargo NHA, Moraes AN, Gava A, Dalmônico GML, Costa BD, et al. Bioceramic characterization of calcium phosphates microstructured in different composition in sheep. *Pesqui Vet Bras*. 2018; 38(7): 1327–36.
32. Kazek-Kęsik A, Krok-Borkowicz M, Pamuła E, Simka W. Electrochemical and biological characterization of coatings formed on Ti-15Mo alloy by plasma electrolytic oxidation. *Mater Sci Eng C*. 2014; 43: 172–81.
33. Ou SF, Chiou SY, Ou KL. Phase transformation on hydroxyapatite decomposition. *Ceram Int* [Internet]. 2013; 39(4): 3809–16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceramint.2012.10.221>
34. Guastaldi FPS, Matheus HR, Faloni AP de S, de Almeida-Filho E, Cominotte MA, Moretti LAC, et al. A new multiphase calcium phosphate graft material improves bone healing—An in vitro and in vivo analysis. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2022; 110(12): 2686–704.
35. Cividatti LN, Santos V, Urbano A, Silva, AF. "Estudo da Influência do Tempo de Síntese na Obtenção de Hidroxiapatita por Hidrotermal/micro-ondas." *Orbital: The Electr J of Chem*. 2014; 7-13.
36. Azevedo AGDS, Strecker K, Gorgulho HF. Efeito da temperatura em processos de sinterização de pós de hidroxiapatita. *Ceram*. 2015; 61(357): 52–9.
37. Antunes L. Síntese de hidroxiapatita pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas. 2018, 74f. Dissertação (Mestrado em Química Aplicada) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2018.
38. Medeiros LKL. Hidroxiapatita: métodos de obtenção e técnicas de caracterização. 2017. 37f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química), Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.
39. Ma MG. Hierarchically nanostructured hydroxyapatite: Hydrothermal synthesis, morphology control, growth mechanism, and biological activity. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7: 1781–91.
40. Yang Y, Wu Q, Wang M, Long J, Mao Z, Chen X. Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite with different morphologies: Influence of supersaturation of the reaction system. *Cryst Growth Des*. 2014; 14(9): 4864–71.
41. Das R, Mehta D, Bhardawaj H. An overview on microwave mediated synthesis. *Int J Res Dev Pharm Life Sci*. 2012; 1(2): 32–9.
42. Leonelli C, Komarneni S. Inorganic syntheses assisted by microwave heating. *Inorganics*. 2015; 3(4): 388–91.
43. Kashinath L, Namratha K, Byrappa K. Microwave assisted facile hydrothermal synthesis and characterization of zinc oxide flower grown on graphene oxide sheets for enhanced photodegradation of dyes. *Appl Surf Sci* [Internet]. 2015; 357: 1849–56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsusc.2015.09.072>
44. Yang G, Park SJ. Conventional and microwave hydrothermal synthesis and application of functional materials: A review. *Materials (Basel)*. 2019; 12(7).

45. Sadat-Shojai M, Khorasani MT, Dinpanah-Khoshdargi E, Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomater* [Internet]. 2013; 9(8): 7591–621. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.012>
46. Gubicza J. Reliability and interpretation of the microstructural parameters determined by X-ray line profile analysis for nanostructured materials. *Eur Phys J Spec Top*. 2022; 231(24): 4153–65.
47. Sanseverino AM. Microondas em síntese orgânica. *Quim Nova*. 2002; 25(4): 660–7.
48. Mary IR, Sonia S, Viji S, Mangalaraj D, Viswanathan C, Ponpandian N. Novel multiform morphologies of hydroxyapatite: synthesis and growth mechanism. *Appl Surf Sci* [Internet]. 2016; 361: 25–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsusc.2015.11.123>
49. Rustom LE, Poellmann MJ, Wagoner Johnson AJ. Mineralization in micropores of calcium phosphate scaffolds. *Acta Biomater* [Internet]. 2019; 83: 435–55. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.11.003>
50. Scalera F, Gervaso F, Sanosh KP, Sannino A, Licciulli A. Influence of the calcination temperature on morphological and mechanical properties of highly porous hydroxyapatite scaffolds. *Ceram Int* [Internet]. 2013; 39(5): 4839–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceramint.2012.11.076>
51. Araújo MNP et al. "Obtenção e caracterização de hidroxiapatita obtida por síntese hidrotermal e caracterização." *Res Soc Devel*. 2020; 9(11): e535911100247-e535911100247.