



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO TECNOLÓGICO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE  
MATERIAIS

Thamyres Hellen da Silva

**PRODUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE HIDROXIAPATITA DOPADAS COM  
ESTRÔNCIO, ZINCO E CÉRIO POR SÍNTESE HIDROTÉRMAL VIA MICRO-  
ONDAS A BAIXAS TEMPERATURAS**

Florianópolis  
2023

Thamyres Hellen da Silva

**PRODUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE HIDROXIAPATITA DOPADAS COM  
ESTRÔNCIO, ZINCO E CÉRIO POR SÍNTESE HIDROTHERMAL VIA MICRO-  
ONDAS A BAIXAS TEMPERATURAS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de mestre em Ciência e Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Márcio Celso Fredel, Dr.-Ing.  
Coorientador: Prof. João Batista Rodrigues Neto, Dr. Eng.

Florianópolis  
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva, Thamyres Hellen da  
PRODUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE HIDROXIAPATITA DOPADAS  
COM ESTRÔNCIO, ZINCO E CÉRIO POR SÍNTESE HIDROTERMAL VIA  
MICRO-ONDAS A BAIXAS TEMPERATURAS / Thamyres Hellen da  
Silva ; orientador, Márcio Celso Fredel , coorientador,  
João Batista Rodrigues Neto, 2023.  
72 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade  
Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de  
Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais,  
Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciência e Engenharia de Materiais. 2. nanopartículas  
de hidroxiapatita . 3. baixa temperatura. 4. micro-ondas.  
5. Dopagem com zinco, cério e estrôncio . I. Fredel ,  
Márcio Celso. II. Neto, João Batista Rodrigues . III.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós  
Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais. IV. Título.

Thamyres Hellen da Silva

**PRODUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE HIDROXIAPATITA DOPADAS COM  
ESTRÔNCIO, ZINCO E CÉRIO POR SÍNTESE HIDROTERMAL VIA MICRO-ONDAS A  
BAIXAS TEMPERATURAS**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 10 de julho de 2023,  
pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Sabrina Arcaro Dra.

Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)

Prof. Dachamir Hotza Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Prof. Márcio Celso Fredel, Dr.-Ing.

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado  
adequado para obtenção do título de Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais.

Insira neste espaço a  
assinatura digital

Prof. João Batista Rodrigues Neto, Dr. Eng.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a  
assinatura digital

Prof. Márcio Celso Fredel, Dr.-Ing.

Orientador

Florianópolis, 2023.

*Todo sonho quando compartilhado se torna mais forte e completo, dedico este trabalho a todos que sonharam comigo e compartilharam dessa trajetória.*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço à minha família, que sempre esteve ao meu lado, escutou minhas angústias e medos, vibrou com minhas vitórias e, principalmente, me tornou mais forte para chegar até aqui. Vocês são muito especiais, amo vocês!

Agradeço aos meus orientadores, professor Márcio Celso Fredel, pela oportunidade e confiança para o desenvolvimento desta pesquisa. Ao meu coorientador, professor João Batista Rodrigues Neto, por acreditar no meu potencial, por todo apoio, disponibilidade, ensinamentos e empatia comigo.

Agradeço ao servidor Rogério Campos, pelo apoio e proatividade em sempre auxiliar os estudantes do Programa de Pós-graduação em Ciência e Engenharia de Materiais (PPGMAT).

Ao professor Dachamir Hotza, por disponibilizar a infraestrutura de seu laboratório, Procer/EQA, para a realização de parte das atividades experimentais e demais auxílios durante esse período de pesquisa.

Ao professor Eduardo Sidinei Chaves, do departamento de Química, por disponibilizar inúmeras vezes reagentes para que o desenvolvimento desta pesquisa fosse possível, muito obrigada.

Agradeço a todos aqueles que se disponibilizaram e apoiaram com a realização das análises de caracterização, em especial à Emannelle (Linden), Leandro (EQA), Eduardo (LCME) e Joseane Bernardes (LAMAT).

Agradeço às pessoas que ajudaram a fazer este trabalho acontecer, dispuseram do seu tempo para me ensinar algo, me ajudar com as minhas dúvidas, me orientar e mostrar o melhor caminho. Meu agradecimento especial à Marcela Frizzo, Gabriela Zanchettin e Gabriel Araujo de Lima.

Agradeço aos meus amigos por sempre estarem comigo, compreenderem minhas faltas e pelas inúmeras palavras de carinho durante esse tempo. Em especial, à Tainá Pigosso, Bianca Muller Martins, Tarcísio Junior e Paola Macena. Obrigada pelas escutas e abraços!

Agradeço à família que o CERMAT me deu, foram mais de 6 anos convivendo com pessoas especiais, em um ambiente acolhedor e seguro, onde eu pude crescer, superar meus medos e me tornar quem sou hoje. Não tenho palavras para dizer a quão grata sou por ter cruzado minha vida com a de vocês: Douglas, Vivi, Paula, Robs,

Rafinha, Batatinha, Fran, Maria, Leticia, Marcelo, em especial a Thai que, além disso, leu e corrigiu este trabalho, me ajudando a torná-lo real.

## RESUMO

A hidroxiapatita é uma biocerâmica aplicada em implantes ósseos, que atua na regeneração óssea, devido à sua semelhança em composição e estrutura à apatita natural do osso humano. Não obstante, observa-se um aumento significativo na osteocondutividade e na bioatividade quando o tamanho de partícula da hidroxiapatita é reduzido a nanômetros, fator que pode ser tomado como ponto de partida para estudos e experimentos. Ademais, aliado a esses ganhos, temos um leque em potencial advindo da dopagem do material. Os diferentes elementos incluídos na sua composição podem ocupar espaços na rede cristalina ou se alojar na superfície, agregando ao material propriedades advindas desses elementos, tais como: ação antibacteriana, luminescência e termoluminescência. O método de síntese empregado nesta pesquisa é a hidrotermal por micro-ondas, que possui vantagens como a alta eficiência, a reprodutibilidade, a facilidade do processo e sua classificação como ecologicamente correto. Outro ponto importante é a versatilidade desse método para explorar as sínteses a baixas temperaturas. Considerando todo esse escopo, o presente trabalho propõe o desenvolvimento de nanopartículas de hidroxiapatita dopadas com estrôncio, zinco e cério, por meio de síntese hidrotermal via micro-ondas a baixas temperaturas. Foram realizadas as seguintes técnicas de caracterização: difração de raio-X (DRX), microscopia eletrônica de transmissão (MET), análise de BET, espectroscopia de Raman e espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). Os resultados indicam a obtenção exclusiva da fase cristalina desejada de hidroxiapatita hexagonal para as amostras puras e dopadas, sendo possível obter tamanhos de cristalitos em torno de 20 nm. Os parâmetros obtidos das fases presentes, demonstram a eficácia do processo de dopagem, com a inserção dos átomos na rede cristalina para tempos de sínteses de 1 min. A análise de TEM possibilita visualizar uma mudança na morfologia das partículas quando dopadas com zinco. A análise de BET aponta uma mudança na área superficial do material passando de 91 m<sup>2</sup>/g para 70 m<sup>2</sup>/g quando dopada com estrôncio, demonstrando a dopagem. Ressalta-se a eficácia do método de síntese para produção de nanopartículas de hidroxiapatita puras e dopadas a baixas temperaturas e tempo de reação (60 °C/1 min).

**Palavras-chave:** nanopartículas; hidroxiapatita; dopagem; baixa temperatura; zinco; estrôncio; cério; micro-ondas.



## ABSTRACT

Hydroxyapatite is a bioceramic used for regeneration in bone implants, because of its similarity in chemical composition and structure to the natural apatite present in human bone. At the nanoscale, the hydroxyapatite particles can increase their osteoconductivity and bioactivity. Moreover, by doping the material, the hydroxyapatite has the potential to possess antibacterial, luminescence, and thermoluminescence properties. This study uses the microwave-assisted hydrothermal synthesis to produce hydroxyapatite nanoparticles with the aim of exploring the versatility of the route at low temperatures and with different doping reactants. Considering this scope, this work proposes hydroxyapatite synthesis at temperatures of 60°C and doping with strontium, zinc, and cerium at a molar fraction of 0,5% and 1,5% of each element. The materials were characterized using X-ray diffraction (XRD), transmission electron microscopy (TEM), Brunauer-Emmett-Teller (BET) analysis, Raman spectroscopy, and Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR). The results demonstrated the feasibility of the method to obtain a hexagonal crystal structure of hydroxyapatite with crystal sizes of approximately 20 nm. The calculated lattice parameters confirmed the introduction of doping elements into the structure of the material. The TEM analysis revealed a change in the morphology of the particles when doped with zinc, varying from ranging from spherical to rod-shaped. BET analysis indicated a change in the surface area of the material from 91 to 70 m<sup>2</sup>/g when doped with strontium, emphasizing the effectiveness of the doping process.

**Keywords:** nanoparticles; hydroxyapatite; low temperature; zinc; strontium; cerium; microwave hydrothermal synthesis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação geométrica da célula unitária da HAP, mostrando as posições dos íons e os sites que o ion $Ca^{2+}$ pode ocupar.....	21
Figura 2: Exemplos das diferentes morfologias encontradas em nanopartículas da HAP, sendo: (a) folha, (b) flor, (c) halter, (d) bastonetes, (e) esferas.....	22
Figura 3: representação o material nanoestruturado, onde os círculos pretos representam os átomos que compõem a rede cristalina enquanto os círculos vazados representam as componentes interfaciais.....	24
Figura 4 : Esquema representando o aquecimento via micro-ondas em soluções aquosas, demonstrando o efeito dos campos elétricos e magnéticos sob o aquecimento.....	33
Figura 5: Esquema demonstrando a diferença entre o gradiente de temperatura para (a) radiação por micro-ondas; (b) banho de óleo. ....	33
Figura 6: Representação das fases na síntese hidrotermal via micro-ondas da HAP. ....	39
Figura 7: Esquema ilustrando as etapas de desenvolvimento do projeto, desde a otimização até a dopagem da HAP. ....	41
Figura 8: Gráficos comparativos de DRX das diferentes temperaturas de 50 a 180 °C, por 30 min de síntese.....	46
Figura 9: Ilustração do processo de nucleação e crescimento das partículas por síntese hidrotermal.....	47
Figura 10: Imagens obtidas no TEM para as diferentes temperaturas de síntese: (a) 50°C, (b) 60°C, (c) 80°C, (d) 100°C, (e) 120°C, (f) 150°C, com tempo de reação de 30 min. ....	47
Figura 11: Gráfico comparativos de DRX das diferentes temperaturas: (a) 50°C, (b) 60°C, (c) 80°C, (d) 100°C, variando os tempos de 1 a 30 min. ....	48
Figura 12: Imagens de TEM, para diferentes temperaturas (50, 60, 80 e 100°C) e tempos (1 e 30 min), com tabela expondo os valores dos tamanhos de partículas obtidos.....	50
Figura 13: Resultado de FTIR para amostra 60-30.....	53
Figura 14: Resultado de Raman para 60 e 100 °C com 30 min. ....	53
Figura 15: Gráficos de DRX para as diferentes dopagens, (a) 60°C-1min dopadas com Sr, (b) 60°C- 30min dopadas com Sr, (c) 60°C-1min dopadas com Zn, (d) 60°C- 30min	

dopadas com Zn, (e) 60°C-1min dopadas com Ce, (f) 60°C- 30min dopadas com Ce.  
.....55

Figura 16: Gráficos com os resultados de Raman para as diferentes dopagens, (a) 60°C-1min dopadas com Sr, (b) 60°C- 30min dopadas com Sr, (c) 60°C-1min dopadas com Zn, (d) 60°C- 30min dopadas com Zn, (e) 60°C-1min dopadas com Ce, (f) 60°C-30min dopadas com Ce. ....58

Figura 17: Imagens obtidas no TEM para as amostras de 60 °C/ 30 min dopadas: (a) 0,5 Sr; (b) 1,5 Sr; (c) 0,5 Zn; (d) 1,5 Zn; (e) 0,5 Ce; (f) 1,5 Ce. ....59

Figura 18: Imagens obtidas no TEM para as amostras de 60 °C/ 1 min dopadas: (a) 0,5 Sr; (b) 1,5 Sr; (c) 0,5 Zn; (d) 1,5 Zn; (e) 0,5 Ce; (f) 1,5 Ce. ....60

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo dos principais parâmetros e resultados obtidos a partir da revisão bibliográfica desse projeto, usados como base para o desenvolvimento do trabalho em questão.....	35
Tabela 2: Comparativo dos resultados de DRX para as diferentes temperaturas.....	46
Tabela 3: Compilado dos resultados obtidos do DRX para as diferentes temperaturas (50, 60, 80 e 100 °C e tempos (1, 5, 10 e 30 min).....	49
Tabela 4: Análise de ANOVA para os resultados de tamanho de cristalito.....	50
Tabela 5: Análise de ANOVA comparando os resultados da componente interfacial. ....	50
Tabela 6: Tabela com a média dos tamanhos de partículas obtidos pela análise de TEM e a razão entre o diâmetro e comprimento das partículas. ....	51
Tabela 7: tabela com as áreas superficiais obtidas por análise BET, para as amostras com temperaturas de 50, 60, 80 e 100 °C.....	52
Tabela 8: Dados retirados a partir do refinamento do DRX para as amostras dopadas com zinco, cério e estrôncio.....	57
Tabela 9: Resultados do FWHM dos Raman para as diferentes dopagens.....	59
Tabela 10: Resultados dos tamanhos de partículas obtidos por TEM e as razões entre diâmetro e comprimento das amostras dopadas.....	60
Tabela 11: Resultados da análise de BET das amostras dopadas. ....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CaP	Fosfato de Cálcio
HAP	Hidroxiapatita
Nano-HAP	Nanopartículas de hidroxiapatita
Xc	Componente Cristalina
Xi	Componente interfacial

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
1.1	OBJETIVOS .....	17
1.1.1	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>17</b>
1.1.2	<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>19</b>
2.1	BIOMATERIAIS E BIOCERÂMICAS .....	19
2.2	HIDROXIAPATITA .....	20
2.2.1	<b>Nanopartículas</b> .....	<b>23</b>
2.2.2	<b>Aplicações</b> .....	<b>25</b>
2.2.3	<b>Dopagem</b> .....	<b>26</b>
2.3	MÉTODOS DE SÍNTESE.....	31
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>38</b>
3.1	MATERIAIS.....	38
3.2	MÉTODOS DE PREPARAÇÃO .....	39
3.2.1	<b>Síntese hidrotermal de nanopartículas de hidroxiapatita via micro-ondas</b> .....	<b>39</b>
3.2.1.1	<i>Dopagem</i> .....	40
3.3	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO .....	41
3.3.1	<b>Microscopia eletrônica de transmissão (TEM)</b> .....	<b>41</b>
3.3.2	<b>Difração de Raios-X (DRX)</b> .....	<b>42</b>
3.3.3	<b>Espectroscopia de Raman</b> .....	<b>43</b>
3.3.4	<b>Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)</b> .....	<b>43</b>
3.3.5	<b>Análise da Area Superficial Específica (BET)</b> .....	<b>44</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>45</b>
4.1	OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE SÍNTESE.....	45
4.2	DOPAGEM.....	54
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>63</b>
5.1	SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS .....	64
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>65</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A ciência e estudo dos materiais sempre buscaram desenvolver e aperfeiçoar materiais para as mais diversas aplicações. Nos últimos anos, pesquisas que exploram os nanomateriais tornaram-se relevantes e trouxeram um vasto universo de possibilidades na utilização desses materiais (GLEITER, 2000; FRIZZO, 2021). Isso acontece porque, quando reduzidos à nanoescala, exibem propriedades físico-químicas diferentes quando comparados com escalas micro e macro do mesmo material (CAI *et al.*, 2019; MATAMOROS-VELOZA *et al.*, 2021).

Concomitantemente, a hidroxiapatita (HAP), um biomaterial amplamente conhecido para implantes ósseos, torna-se ponto focal em muitas pesquisas que buscam explorar suas propriedades e aplicações em nanoescala. Sua semelhança à apatita natural, assim como suas propriedades, tais como biocompatibilidade, osteocondutividade, não toxicidade e bioatividade são acentuadas quando reduzidas à nanoescala. Aliado a isso, há um aumento da sua reatividade, devido ao aumento da área superficial específica, levando a ligações mais fracas na superfície do material. Nessas condições, quando aplicados como implantes, permitem a adesão e elevam a eficácia, estabilizando a interface das nanopartículas (FU *et al.*, 2016; KAI, 2012; WANG; FU, 2011).

Destaca-se ainda que a estrutura única da HAP permite várias substituições aniônicas e catiônicas, conhecidas como dopagem. A introdução de diferentes elementos pode incorporar à nano-HAP propriedades dielétricas, elétricas, óticas magnéticas e luminescentes que facilitam sua introdução em tratamentos de tumores ósseos, podendo ser aplicadas em tratamentos de imagem e biomedicina (GUO *et al.*, 2014; MATAMOROS-VELOZA *et al.*, 2021).

Alguns íons como estrôncio aperfeiçoam as propriedades antibacterianas, melhoram o transporte e a liberação de fármacos, promovem a formação óssea e previnem sua perda. Suas propriedades luminescentes possibilitam a aplicação como enxerto ósseo inteligente, sendo utilizado para monitorar ou calibrar a liberação de drogas (SHI *et al.*, 2021b; TOHIDNEZHAD *et al.*, 2020). Assim como o estrôncio, o cério também possui propriedade antibacteriana, mas salientam-se suas propriedades luminescentes e termoluminescentes, permitindo sua aplicação em dosimetria e tratamento de câncer, controlando a dose de radiação recebida por pacientes (KOLESNIKOV *et al.*, 2020; TAGHIPOUR *et al.*, 2022). Outro elemento que ganha

destaque é o zinco, presente na formação natural da apatita e atuante em processos de biomineralização e reações enzimáticas, incluindo replicações de DNA e RNA e síntese de proteínas, auxiliando em vários processos metabólicos (HASSAN *et al.*, 2022; IWAMOTO; HIEDA; KOGAI, 2022).

Em razão da utilização da hidroxiapatita em aplicações ósseas, diversas técnicas de sínteses de nanopartículas que permitem a dopagem desse material estão sendo exploradas para sua produção. Entre elas está a síntese por micro-ondas, a qual apresenta inúmeras vantagens, tais como menor tempo de reação, maior eficiência, rendimento e fácil reprodutibilidade. Evidencia-se que esse método de síntese permite explorar baixas temperaturas, inferiores da temperatura de ebulição da água (100 °C), haja visto que até o momento desta revisão, não foram exploradas pela literatura (BILECKA; NIEDERBERGER, 2010; YANG; PARK, 2019).

Dentro deste contexto, esta pesquisa visa explorar a síntese de nanopartículas utilizando o método hidrotermal de micro-ondas a baixas temperaturas. Busca-se a otimização dos parâmetros de sínteses para obtenção de nanopartículas com características como tamanho e morfologias adequados para futuras aplicações em implantes ósseos.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Este trabalho visa avaliar a produção nanopartículas de hidroxiapatita dopadas com estrôncio, zinco e cério por síntese hidrotermal via micro-ondas, otimizando sua síntese a baixas temperaturas e tempos de reação.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Otimizar e explorar os parâmetros de síntese (temperatura e tempo no micro-ondas);
- Avaliar a influência da temperatura e do tempo de síntese na nanoestrutura das nanopartículas de hidroxiapatita;



- Analisar e verificar os efeitos da dopagem do estrôncio, zinco e cério na mudança da nanoestrutura das nanopartículas, tais como tamanho e morfologia;
- Examinar a reprodutibilidade e produtividade do processo de síntese hidrotermal via micro-ondas desenvolvido para obtenção de nanopartículas de hidroxiapatita.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo será apresentada a revisão bibliográfica utilizada como base para o desenvolvimento do trabalho. Dessa forma, será discorrido a respeito das biocerâmicas, em especial a hidroxiapatita, suas propriedades e aplicações, dando ênfase aos avanços com as nanopartículas. Serão abordados os progressos decorridos da dopagem das nanopartículas de hidroxiapatita, exemplificando as novas aplicações dentro da biomedicina. Por fim, serão apresentados os métodos de síntese desse material, evidenciado o método de síntese via micro-ondas, ressaltando seus princípios, bem como suas vantagens e desvantagens.

### 2.1 BIOMATERIAIS E BIOCERÂMICAS

Defeitos ósseos causados por traumas, tumores, infecções ou ressecção cirúrgica representam um grande problema de saúde, necessitando restauração da estrutura óssea e de suas funções originais. O osso humano tem a capacidade de se regenerar de forma natural, entretanto, essa capacidade é afetada quando o defeito ósseo ultrapassa um tamanho crítico de fratura, tornando-se necessária a substituição total ou parcial do mesmo (GALARRAGA-VINUEZA *et al.*, 2017; GOUVEIA *et al.*, 2020).

Diante do exposto, a engenharia de materiais, aliada à medicina, tem concentrado esforços no desenvolvimento de materiais substitutos ósseos, com propriedades mecânicas e biológicas adequadas para o tratamento e regeneração de defeitos ósseos, fornecendo um ambiente propício para a adesão e proliferação celular (GOUVEIA *et al.*, 2020; SINGH; JOLLY; SINGH, 2019; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020).

Esses materiais são conhecidos como biomateriais, que são projetados e desenvolvidos para tratar, substituir ou restaurar qualquer tecido, órgão ou função do corpo, sem que ocorram prejuízos à saúde. Sua natureza pode ser sintética ou artificial, sendo estes formados por metais, polímeros, cerâmicos ou materiais compósitos. Quanto mais se assemelham com a composição química e estrutura dos materiais naturais, melhor é a aceitação na substituição dos tecidos danificados

(FALLIS, 2013; PAJARES-CHAMORRO; CHATZISTAVROU, 2020; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020).

As biocerâmicas são uma classe de biomateriais, inorgânicos e não metálicos, que incluem cerâmicas, vitrocerâmicas e biovidros. Nas últimas décadas, esses materiais têm ganhado mais espaço, pois exibem excelente biocompatibilidade, estabilidade química e térmica, resistência à corrosão, não toxicidade, atividade antimicrobiana, boa ligação com tecidos moles e resistência química à mudança de pH. Essas características fazem com que sejam empregados em uma ampla variedade de aplicações para reparar e substituir tecidos duros como ossos, articulações do quadril e dentes (DAVIS, 2003; PATEL; GOHIL, 2012; SANTOS, 2016; SEDEL; REY, 1997).

## 2.2 HIDROXIAPATITA

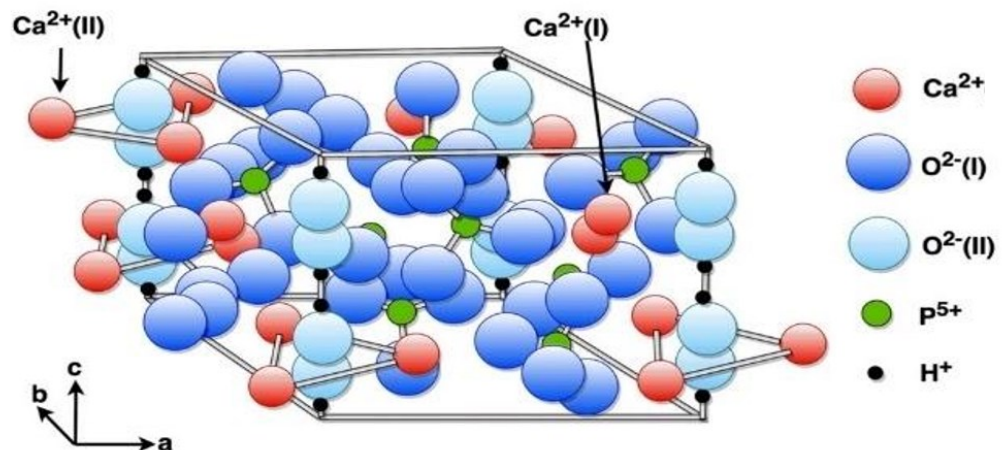
Entre as biocerâmicas mais utilizadas nas aplicações de substituição óssea, a hidroxiapatita (HAP,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), um fosfato de cálcio (CaP), se destaca, devido à semelhança da composição e estrutura com a apatita natural do osso humano, o que auxilia na regeneração e crescimento ósseo. Dentre as suas propriedades, destacam-se alta biocompatibilidade, osteocondutividade, não toxicidade e bioatividade (FU *et al.*, 2016; KAI, 2012; WANG; FU, 2011).

A hidroxiapatita é encontrada como fase mineral dos tecidos duros naturais. A HAP é o principal componente inorgânico de ossos e dentes dos vertebrados. Cabe ressaltar que o osso é composto aproximadamente por 8% de água, 22% de proteína e 70% de peso mineral (sendo 65% deste formado por hidroxiapatita, encontrada principalmente na forma de agulhas, orientadas na direção das fibras). A hidroxiapatita é a responsável por propriedades como rigidez e resistência do osso (KUŚNIERUK *et al.*, 2016; SÁNCHEZ-CAMPOS *et al.*, 2021; YUAN *et al.*, 2022).

A HAP pode ser encontrada em duas estruturas cristalográficas, monoclinica e hexagonal, de acordo com a disposição dos grupos espaciais. A estrutura monoclinica é menos estável e varia dependendo da razão molar da composição química. Por ter maior estabilidade, a estrutura hexagonal da HAP é encontrada na maior parte das apatitas biológicas, sendo assim a mais explorada em pesquisas, gerando maior domínio e conhecimento da mesma (RAJHI *et al.*, 2021a; SÁNCHEZ-CAMPOS *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2022).

Os parâmetros da célula unitária da estrutura cristalina hexagonal são  $a = b = 9,418 \text{ \AA}$  e  $c = 6,884 \text{ \AA}$ . A célula unitária da HAP forma uma simetria de seis vezes com eixo  $c$  perpendicular a outros três eixos equivalentes ( $a_1$ ,  $a_2$  e  $a_3$ ) em ângulos de  $120^\circ$  entre si, conforme mostrado na Figura 1. Os grupos  $(\text{Ca}^{2+})$ ,  $(\text{PO}_4)^{3-}$  e  $\text{OH}^-$  formam a célula unitária hexagonal compacta. A estrutura é formada por arranjos tetraédricos de  $\text{PO}_4$  retidos por íons  $\text{Ca}^{2+}$  misturados entre eles. O íon  $\text{Ca}^{2+}$  pode ocupar dois sítios diferentes, Ca (I) e Ca (II), na estrutura hexagonal. Dos dez átomos de Ca na estrutura da HAP, quatro átomos estão posicionados no sítio Ca (I) e outros seis átomos no sítio Ca (II). As células unitárias da HAP são estruturadas ao longo do eixo  $c$ , oferecendo assim crescimento orientado preferencial para alcançar morfologia em forma de agulha ou bastonete (SÁNCHEZ-CAMPOS *et al.*, 2021; SINGH; JOLLY; SINGH, 2019).

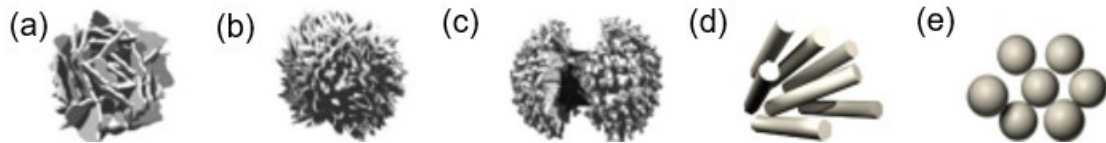
Figura 1: Representação geométrica da célula unitária da HAP, mostrando as posições dos íons e os sítios que o íon  $\text{Ca}^{2+}$  pode ocupar.



Fonte: (SINGH; SINGH; JOLLY, 2020)

Diferentes morfologias podem ser atribuídas à hidroxiapatita (Figura 2), as quais estão intimamente relacionadas com o método de síntese e os parâmetros utilizados. Convém destacar que a morfologia está associada ao desempenho da HAP em determinadas aplicações.

Figura 2: Exemplos das diferentes morfologias encontradas em nanopartículas da HAP, sendo: (a) folha, (b) flor, (c) halter, (d) bastonetes, (e) esferas.



Fonte: (SINGH; SINGH; JOLLY, 2020)

Além disso, com base em estudos realizados, evidenciou-se que o osso é formado por microestruturas semelhantes a bastonetes. Essa morfologia é formada devido às interações de Van Der Waals, conferindo aos cristais na forma de nanobastonetes uma maior área superficial, promovendo maior superfície de carga, auxiliando a absorvibilidade. Em conjunto a isso, existem também a formação de estruturas esféricas, que são eficazes, principalmente, no transporte de fármacos e, de acordo com algumas pesquisas, podem ser utilizadas como esferas ocas que liberam gradativamente as cargas de fármacos desejadas (RAJHI *et al.*, 2021b; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020).

Todos os parâmetros de síntese da hidroxiapatita irão influenciar na cinética da reação e no produto obtido. Alguns desses parâmetros são determinantes, como por exemplo a estequiometria, os reagentes utilizados, os surfactantes, o pH, o tempo, a temperatura, entre outros.

Para obtenção da hidroxiapatita pura, sem formação de segundas fases, é necessário considerar a estequiometria da reação e, principalmente, a razão molar entre cálcio/fósforo, que deve ser em torno de 5/3 resultando em 1,67 (DOBOSZ; HULL; ZAWADZKI, 2018; SÁNCHEZ-CAMPOS *et al.*, 2021; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020).

Em relação aos reagentes utilizados, estes podem ser orgânicos ou inorgânicos. A maior parte dos trabalhos são desenvolvidos com reagentes orgânicos (FU *et al.*, 2016; GOPI *et al.*, 2013; SINGH; JOLLY; SINGH, 2019).

O equilíbrio químico da HAP é afetado diretamente pelo pH, alterando a estrutura da partícula e do cristalito. Em pH ácidos, devido à presença de íons H<sup>+</sup>, as partículas tendem a se aglomerar e os precursores se tornam insaturados, o que não promove a formação da HAP, devido ao impedimento da reação entre as partículas. Já em pH básicos, preferencialmente 10, há a presença de íons OH<sup>-</sup> em excesso, permitindo a interação e movimentação desses íons, favorecendo o processo de

precipitação da HAP e permitindo a formação de qualquer uma das fases da HAP (monoclínica ou hexagonal) (ALI *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2010).

Outros fatores a serem observados na síntese da hidroxiapatita são a influência da temperatura e do tempo de reação. O tempo afeta principalmente na formação de subprodutos durante a síntese e, adjunto a isso, o tamanho do cristalito obtido. Já a temperatura vai auxiliar a determinar a cinética da reação, alterando sua velocidade e causando efeito na estrutura final obtida (FU *et al.*, 2016).

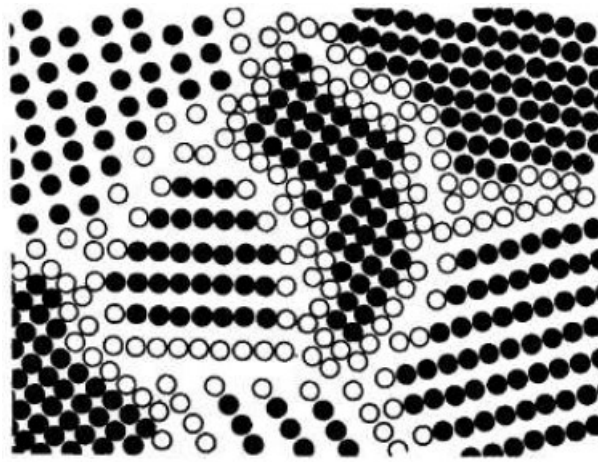
### **2.2.1 Nanopartículas**

Nanopartículas são materiais particulados que apresentam ao menos uma das suas dimensões em escala nanométrica (1 a 100 nm). Devido a isso exibem propriedades diferentes quando comparados com escalas micro e macro do mesmo material. Essas novas propriedades são dependentes de características específicas como o tamanho, distribuição, morfologia, fase e composição das nanopartículas (KOSE; AYSE KOSE, 2015; GLEITER, 2000; ALI *et al.*, 2021; SILVA DE BORTOLI, 2022).

Nas últimas décadas, de modo geral, os materiais nanoparticulados vêm ocupando especial atenção dos cientistas e das indústrias, visto a ampla gama de aplicações e as novas oportunidades que trazem consigo.

A estrutura nanocristalina (Figura 3) é composta por duas componentes, a componente cristalina ( $X_c$ ), formada por átomos que compõem o cristal de forma ordenada e que ocupam um espaço da rede cristalina, e a componente interfacial ( $X_i$ ), constituída pelos átomos que ocupam os contornos da rede de forma desordenada, possuindo um espaçamento interatômico variado, que é resultado da soma de todos os átomos que ocupam as interfaces (GLEITER, 2000; FRIZZO, 2021).

Figura 3: representação o material nanoestruturado, onde os círculos pretos representam os átomos que compõem a rede cristalina enquanto os círculos vazados representam as componentes interfaciais.



Fonte: (GLEITER, 2000)

As frações volumétricas da componente interfacial e da componente cristalina são comparáveis entre si; logo, torna-se interessante explorar a alta densidade da componente interfacial, pois, devido a isso, é possível buscar novas características e/ou propriedades por meio de técnicas que modifiquem a superfície do material, transformando suas propriedades físicas e químicas para aplicações em tecnologias específicas (GLEITER, 2000; FRIZZO, 2021).

À medida que o tamanho das partículas diminui, tem-se um aumento da área superficial específica. Isso leva a ligações mais fracas na superfície do material, tornando os átomos de superfície mais reativos e disponíveis para interação com o meio. Nessas condições, as nanopartículas de hidroxiapatita (nano-HAP) manifestam maior reatividade e, quando aplicadas como implantes, permitem a adesão e elevam a eficácia, estabilizando a interface das nanopartículas (KUŚNIERUK *et al.*, 2016; QI *et al.*, 2013).

Com dimensões em nanoescala, na faixa de 30 a 100 nm, e diferentes morfologias a HAP assemelha-se às formações naturais da apatita presente no osso. Como consequência, quanto maior a semelhança do sintético com o natural, maior a eficácia da sua introdução em implantes (CAI *et al.*, 2019; MATAMOROS-VELOZA *et al.*, 2021).

Nesse sentido, um dos primeiros aspectos a serem observados na hidroxiapatita é o aperfeiçoamento das propriedades físicas e químicas, tais como reatividade, osteocondutividade, bioatividade, morfologia e tamanho de partícula,

pois, quando aplicado em implantes, por exemplo, permite uma renovação mais rápida da superfície do mesmo.

### 2.2.2 Aplicações

As propriedades físicas e químicas apresentadas facilitam a aplicação da HAP em implantes ósseos, tratamento de cáries e reconstituição dentárias, tratamento de tumores, ativação celular, pastas de dentes, adesivos e pomadas que auxiliam na cicatrização de feridas (PICCIRILLO *et al.*, 2015; RAJHI *et al.*, 2021a; VILLASEÑOR CERÓN *et al.*, 2019).

Estudos apontam que as propriedades dielétricas da HAP a tornam útil em sistemas eletrônicos, com destaque para a função significativa que essas propriedades possuem em implantes ósseos. A presença do campo elétrico melhora a cicatrização de fraturas, devido ao favorecimento do crescimento ósseo que a carga negativa proporciona (PICCIRILLO *et al.*, 2015; RAJHI *et al.*, 2021a; VILLASEÑOR CERÓN *et al.*, 2019).

A HAP pode ainda ser utilizada em protetores solares, cremes antirrugas e material de diagnóstico de imagem, sendo aplicada com sucesso, também, para adsorver corantes tóxicos e metais pesados de meio aquoso (FU *et al.*, 2016; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020).

Ademais, estudos demonstram que nano-HAPs são eficazes para tratamento de células cancerígenas, inibindo sua proliferação. As nano-HAP também são capazes de promover a remodelação óssea, aumentando as funções dos osteoclastos (células de reabsorção óssea) na superfície do implante, oportunizando assim o crescimento celular (SÁNCHEZ-CAMPOS *et al.*, 2021; SARATH CHANDRA *et al.*, 2015; SHI *et al.*, 2021a).

Algumas pesquisas constataram a possibilidade de obtenção de diferentes morfologias em nanoescala de hidroxiapatita, que viabilizam sua aplicação na liberação controlada de fármacos, transporte de proteínas e DNA, como nanoesferas ocas de HAP. Em conjunto a isso, foi possível comprovar que as nanopartículas conseguem fornecer uma quantidade maior de fármacos, em um maior tempo de liberação e com uma melhora na solubilidade, permitindo assim que as nano-HAPs realizem a liberação direcionada de fármacos, mediante estímulos (QI *et al.*, 2013; HASSAN *et al.*, 2022; IWAMOTO; HIEDA; KOGAI, 2022).



As nano-HAPs possuem capacidade de circular no sangue e fornecer uma carga útil de fármacos às células e tecidos, sendo, dessa forma, uma forte candidata para utilização em diagnóstico de doenças por imagem e terapia das mesmas, devido à termoluminescência associada a tal material quando dopado, que melhora a eficácia dos procedimentos (KUŚNIERUK *et al.*, 2016).

Conjuntamente ao apresentado, estudos acerca das propriedades termoluminescentes da hidroxiapatita pura e dopada têm atraído atenção de pesquisadores, devido às aplicações desse material na área médica, em especial para determinar a dosagem de radiação recebida pelos pacientes quando são expostos à radiação gama (RAJHI *et al.*, 2021a; WANG *et al.*, 2020).

Contudo, existem alguns desafios a serem considerados no desenvolvimento da HAP. Entre eles, observa-se uma lacuna na compreensão acerca de como se comportam suas propriedades mecânicas e antimicrobianas. Algumas pesquisas têm demonstrado que barreiras, como a baixa taxa de degradação e menor capacidade de resposta a estímulos, podem ser contornadas com a adição de dopantes, modificações nas microestruturas, forma e tamanho das partículas sintetizadas (PICCIRILLO *et al.*, 2015; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020; XU *et al.*, 2022; YUAN *et al.*, 2022).

### **2.2.3 Dopagem**

Diante do discutido nos tópicos anteriores, evidencia-se que a nano-HAP possui grande potencial para aplicações diversas e em diferentes áreas tecnológicas. A redução do seu tamanho de partícula traz ganhos em propriedades e características que podem ser exploradas. Além disso, há um leque de oportunidades advindo da dopagem desse material.

Ao incluir diferentes elementos na sua composição, que podem ocupar espaços na rede cristalina ou se alojar na superfície, ocorrem modificações nas propriedades desses materiais advindas desses elementos químicos. Variadas propriedades físicas e químicas, biológicas e mecânicas podem ser melhoradas articulando a morfologia, tamanho, estrutura, porosidade, técnica de síntese e substituição iônica das partículas na estrutura HAP (AL-WAFI *et al.*, 2019; MATAMOROS-VELOZA *et al.*, 2021; SARATH CHANDRA *et al.*, 2015).

A estrutura única da HAP permite várias substituições aniônicas e catiônicas. O cátion bivalente como o íon cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) pode ser substituído pelos íons metálicos  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  e  $\text{Cd}^{2+}$ , e os ânions fosfato ( $\text{PO}_4$ )<sub>3</sub> e hidroxila ( $\text{OH}^-$ ) podem ser substituídos por F, Cl, B,  $\text{CO}_3^{2-}$  e, até certo ponto, por carbono. A substituição de cátions ou/e ânions é capaz de alterar a cristalinidade, morfologia, tamanho e distribuição das partículas, estabilidade, solubilidade, carga superficial e bioatividade (GUO *et al.*, 2014; MATAMOROS-VELOZA *et al.*, 2021).

A introdução desses elementos pode incorporar à nano-HAP propriedades dielétricas, elétricas, ópticas, magnéticas e luminescentes que facilitam sua introdução em tratamentos de tumores ósseos, auxiliando também na regeneração do tecido ósseo. Além disso, a nano-HAP pode ser aplicada em tratamentos de imagem e biomedicina, como dosímetros de radiações, biomarcação e biodirecionamento. Alguns íons aperfeiçoam as propriedades antibacterianas, melhoram o transporte e a liberação de fármacos, ativação enzimática entre outras aplicações (SINGH; SINGH; JOLLY, 2020; SYAMCHAND; PRIYA; SONY, 2015).

A apatita natural não é formada apenas pela HAP pura, possuindo também diferentes elementos que auxiliam nos processos de formação, estrutura e regeneração óssea. Dessa forma, a fim de imitar a composição química e obter outras propriedades desejáveis, a HAP pode ser sintetizada com um ou mais elementos dopantes. A codopagem ou substituição multi-iônica ocorre quando são colocados dois ou mais elementos na rede cristalina, respectivamente. Estudos demonstraram efeitos positivos causados pela introdução de mais de um íon em várias propriedades, comparadas com o material puro ou com substituição de mono-íons. Um exemplo é a codopagem de estrôncio e cério, que demonstrou melhora na bioatividade e propriedade antibacteriana (AL-WAFI *et al.*, 2017; DOBOSZ; HULL; ZAWADZKI, 2018; IWAMOTO; HIEDA; KOGAI, 2022; MARZOUK; GHONEIM, 2020; MONDAL *et al.*, 2020; SIMON; CHATTOPADHYAY; GHOSH, 2022; VILLASEÑOR CERÓN *et al.*, 2019)

Na sequência, serão abordados três elementos químicos específicos e seus potenciais aplicações.

### 1. Estrôncio:

O estrôncio (Sr) é um metal alcalino-terroso quimicamente semelhante ao cálcio, tornando-se substituto do mesmo em muitas redes atômicas. Seu raio iônico é de 0,118 nm, enquanto o cálcio é de 0,099 nm. O Sr está presente naturalmente no corpo e acumula-se em grande parte nos ossos, com uma fração de aproximadamente 0,035% da quantidade total de cálcio. Aproximadamente 99% do estrôncio é armazenado nos ossos e dentes após os processos de absorção (ABDELGHANY *et al.*, 2023; PARK *et al.*, 2016).

Este elemento tem capacidade de alterar a nanoestrutura da HAP. Estudo realizado por AL-WAFI *et al.*, 2017, relatam, o aumento do tamanho de partícula à medida que se adiciona o estrôncio. Relata-se ainda um aumento no volume e nos parâmetros de rede da célula unitária (AL-WAFI *et al.*, 2017).

A partir de concentrações superiores a 0,48 % mol de Sr, apresenta-se uma nova composição nomeadamente apatita de estrôncio com composição química  $\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$  de acordo com o cartão JCDPS nº 33-1348 (AL-WAFI *et al.*, 2017).

O estrôncio tem potencial como agente terapêutico para o processo de remodelação, devido ao aumento na proliferação e diferenciação de pré-osteoblastos. Esse elemento aumenta a formação e atividade de osteoclastos.

Estudos experimentais e clínicos referem alguns efeitos benéficos do estrôncio na remodelação de osso anormal (e, em particular, osteoporótico), incluindo aumento da osteogênese e formação óssea, bem como redução da incidência de fraturas (SHI *et al.*, 2021b; TOHIDNEZHAD *et al.*, 2020).

Recentemente tem sido investigado por sua atividade antimicrobiana. Os resultados demonstram a possibilidade de contar com o estrôncio como agente antimicrobiano em concentrações relativamente elevadas acima de 33% atômico (ADAWY; DIAZ, 2022).

Nos últimos anos esse elemento se tornou mais relevante devido às suas propriedades luminescentes, em particular, estudo realizado por PARK, 2019, comprovou que para a razão molar (Sr/[Ca + Sr]) de 0,25

apresentou a luminescência mais forte, bem como carga de medicamento superior e propriedades de liberação sustentada devido à sua grande área superficial e grande quantidade de grupos OH e COOH presentes na superfície. Possibilitando a aplicação da HAP como enxerto ósseo inteligente, que pode não apenas estimular a regeneração óssea, mas também ser utilizado para monitorar ou calibrar a liberação de drogas através da luminescência (PARK *et al.*, 2016).

## 2. Cério:

É o elemento metálico mais abundante das terras raras, tem número atômico 58 e é pertencente ao grupo dos lantanídeos. Possui diversas propriedades, como antibacteriana, bioatividade e luminescência, o que faz com que seja estudado para aplicações em biomateriais (KOLESNIKOV *et al.*, 2020).

Dentre as propriedades citadas, a que tem ganhado grande atenção dos pesquisadores nos últimos anos é a luminescência, pois os íons  $Ce^{3+}$  possuem luminescência ampla e brilhante atribuída à transição 5d–4f. Além disso, a termoluminescência permite sua aplicação em dosimetria e tratamento de câncer, controlando a dose de radiação recebida por pacientes (KOLESNIKOV *et al.*, 2020; TAGHIPOUR *et al.*, 2022).

Apresenta comportamento semelhante ao cálcio nos organismos, podendo se acumular em pequenas quantidades e auxiliar no metabolismo. O raio iônico do  $Ce^{3+}$  é de 0,107 nm na coordenação VII, maior que o do cálcio, assim como o estrôncio (GUO *et al.*, 2014; KOLESNIKOV *et al.*, 2020; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020).

Quando adicionado à hidroxiapatita, melhora a solubilidade, as propriedades estruturais, morfológicas, elétricas, a interação superficial, aprimora a cicatrização óssea, a reconstrução do osso, a composição de fases e a estabilidade térmica da HAP em comparação com HAP pura (GUO *et al.*, 2014; KOLESNIKOV *et al.*, 2020; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020).

### 3. Zinco:

Zinco é um importante metal presente na formação natural da apatita, atuando nos processos de biomineralização, reações enzimáticas, incluindo replicações de DNA e RNA e síntese de proteínas. Além disso, o zinco auxilia vários processos metabólicos da formação óssea, através da proliferação de osteoblastos, contribuindo assim para o crescimento e desenvolvimento ósseo (HASSAN *et al.*, 2022; IWAMOTO; HIEDA; KOGAI, 2022).

A incorporação do zinco através da dopagem da HAP tem se mostrado eficaz devido ao aperfeiçoamento da interação óssea com o implante e a melhora na sua estabilidade térmica (IWAMOTO; HIEDA; KOGAI, 2022; LU *et al.*, 2021; NIFANT'EV *et al.*, 2020; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020).

O zinco possui raio iônico (0,075 nm) menor que o do Ca (0,099 nm), assim ele pode ser substituído quantitativamente na rede da HAP no local do Ca (II). A adição desse elemento pode influir na cristalinidade e na morfologia da HAP. Estudo realizado por ADAWY; DIAZ, 2022, mostra que a incorporação do zinco aumenta os parâmetros de rede *a* e *c* da célula unitária. Este revela ainda que a incorporação do zinco alcançou inibição significativa do crescimento bacteriano sem induzir citotoxicidade até concentrações práticas razoáveis.

Outro estudo realizado por Liu, Lee, Huang, Lin, Chen, Lee e Tung (2021), ressalta a combinação da codopagem entre Sr, Mg e Zn, onde a adição de Zn permitiu que a HAP demonstrasse atividade antibacteriana. A HAp dopada com os três íons pode reduzir a infecção bacteriana e melhorar a osseointegração quando usado com o material de enxerto.

Destaca-se também o estudo realizado por Bensalem, Kucukosman, Raszkievicz e Topkaya (2021), onde foi possível observar um aumento de 23,9 para 33 mm<sup>2</sup> da área de inibição da bactéria *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Nesse mesmo estudo a força de fratura foi de

18 para 33 N, mostrando uma melhora nas propriedades mecânicas da HAP.

## 2.3 MÉTODOS DE SINTESE

A hidroxiapatita pode ser sintetizada por diferentes rotas, entre elas: (i) métodos secos - síntese em estado sólido e mecanoquímica; (ii) métodos úmidos - precipitação química convencional, hidrólise, sol-gel, hidrotermal e emulsão; e (iii) processos de alta temperatura - combustão e pirólise (ALI *et al.*, 2021; QI *et al.*, 2013; SÁNCHEZ-CAMPOS *et al.*, 2021; SARATH CHANDRA *et al.*, 2015).

Esses métodos de sínteses, apesar de obterem a hidroxiapatita pura e, algumas vezes, em nanoescala, são processos dispendiosos, pois possuem demasiadas etapas e são complexos. Outros aspectos negativos desse tipo de processo são o alto gasto energético necessário e, em alguns casos, a necessidade do uso de surfactantes, que são ecologicamente danosos (QI *et al.*, 2013).

Dessa forma, o desafio da síntese da hidroxiapatita está em encontrar uma técnica que permita obter a nano-HAP com tamanho de partícula inferior a 50 nm, características estruturais adequadas, sem que haja o surgimento de subprodutos ou segundas fases. O desenvolvimento de uma nova técnica deve ser elaborado a partir de um método fácil, replicável, que permita produzir grandes quantidades de material e seja ecologicamente correto (RAJHI *et al.*, 2021a).

Assim, tendo em mente o apontado, os métodos hidrotermais demonstram ser a alternativa adequada. Esses métodos possuem maior controle sobre a forma e o tamanho das partículas, principalmente das nanopartículas altamente cristalinas, homogêneas e monodispersas. A síntese hidrotermal consiste em uma solução aquosa aquecida acima da temperatura de ebulição da água, dentro de um reator ou vaso selado. Para obtenção desse resultado, por vezes se faz uso de autoclave, que atinge pressões acima de 1 atm. O processo cinético das reações de hidrólise é acelerado, permitindo a rápida formação de núcleos, podendo dissolver e recristalizar os materiais (SINGH; JOLLY; SINGH, 2019).

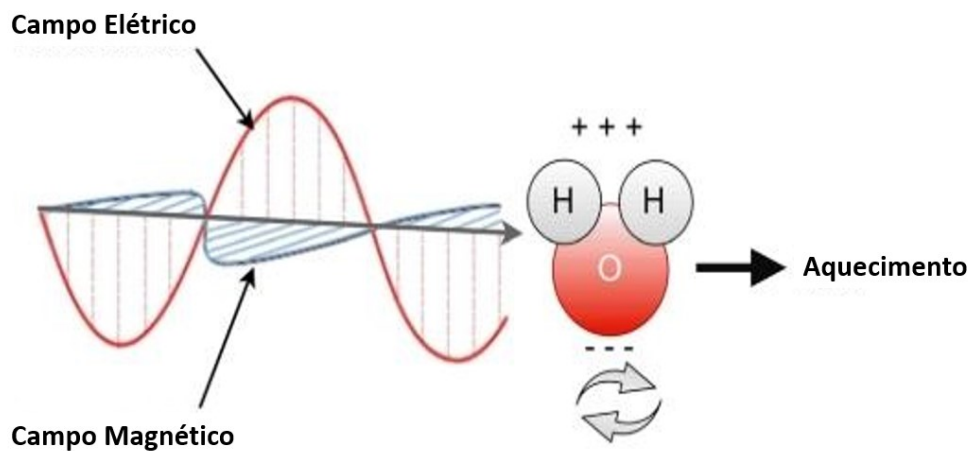
Essa técnica apresenta inúmeras vantagens, entre elas a simplicidade de operação, o baixo custo, o maior rendimento e o controle de nucleação. Todavia, ainda apresenta algumas desvantagens, como o tempo de reação e a reprodutibilidade (KUŚNIERUK *et al.*, 2016; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020).

A síntese hidrotermal via micro-ondas vem se destacando devido à sua alta eficiência. A aplicação da técnica promove uma rápida transferência volumétrica de calor quando comparada aos métodos tradicionais de sínteses hidrotermais, nos quais o calor é transferido do forno para o vaso e só após para a solução. Com o uso do micro-ondas, o calor é gerado diretamente na solução (BILECKA; NIEDERBERGER, 2010; YANG; PARK, 2019).

Como resultado da aplicação da síntese hidrotermal via micro-ondas se promove um aumento na velocidade de reação e, conseqüentemente, uma diminuição considerável do tempo de reação para a faixa de minutos. Outro fator que contribui para a escolha desse método é o gasto energético baixo, tornando-o ecologicamente correto. Seu baixo custo, fácil reprodutibilidade, alto rendimento, controle e precisão da distribuição do tamanho de partículas, além da capacidade de obter maior cristalinidade sem formação de subprodutos, corroboram para sua escolha (FU *et al.*, 2016; KUŚNIERUK *et al.*, 2016; QI *et al.*, 2013; SARATH CHANDRA *et al.*, 2015; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020; WANG; FU, 2011).

O aquecimento nessa técnica ocorre por radiação eletromagnética, que interage com os dipolos dos reagentes e o solvente (sólidos e líquidos) para transformar a energia eletromagnética em calor. As ondas em um forno micro-ondas são geradas por um magnétron, guiadas para a cavidade do mesmo e refletidas nas suas paredes. A substância no interior do forno então interage diretamente com a radiação micro-ondas, o que promove a absorção de energia, forçando o alinhamento e reorganização contínua de um campo elétrico de alta frequência, que muda rapidamente, resultando em aquecimento dielétrico, conforme esquematizado (Figura 4). A vantagem desse aquecimento é que ocorre de forma homogênea por toda a substância no interior do vaso do micro-ondas (RAJHI *et al.*, 2021a; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020).

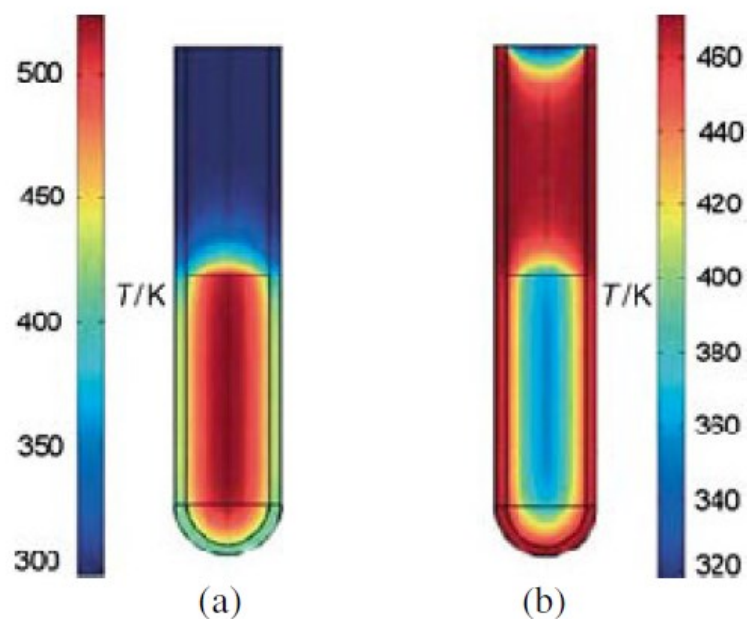
Figura 4 : Esquema representando o aquecimento via micro-ondas em soluções aquosas, demonstrando o efeito dos campos elétricos e magnéticos sob o aquecimento.



Fonte: (SINGH; SINGH; JOLLY, 2020)

A fim de ilustrar melhor como ocorre o aquecimento por micro-ondas, a Figura 5 faz a comparação com o aquecimento por um banho de óleo. Com a imagem é possível observar um aumento da temperatura como um todo para o aquecimento por micro-ondas, enquanto o banho de óleo aquece o material de fora para dentro (COSTA, 2009; KAPPE, 2004).

Figura 5: Esquema demonstrando a diferença entre o gradiente de temperatura para (a) radiação por micro-ondas; (b) banho de óleo.



Fonte: (KAPPE, 2004)



A radiação micro-ondas está situada na área entre a radiação infravermelha e as ondas de radiofrequência. Com comprimentos de onda entre 1 cm e 1 m e frequências entre 30 GHz e 300 MHz. Aplicações que utilizam a radiação micro-ondas para aquecimento devem ter frequências de 900 MHz e 2,45GHz, sendo que sistemas de laboratório geralmente trabalham a 2,45 GHz. Dessa forma, a radiação não interfere nas ondas utilizadas para telecomunicações e telefonia celular (COSTA, 2009).

A frequência aplicada é um parâmetro crítico no aquecimento via micro-ondas para fornecer tempo de resposta adequado aos dipolos. Em baixas frequências, os dipolos têm tempo suficiente para se reorientar com o campo eletromagnético, resultando em um pequeno aquecimento dielétrico. Por outro lado, altas frequências não resultam em nenhum movimento, ou seja, não ocorre o aquecimento, pois as moléculas não têm tempo para reagir às variações de frequência, comportando-se como moléculas apolares (COSTA, 2009).

Portanto, a frequência de micro-ondas aplicada é o ponto chave, que desempenha um papel importante no aquecimento por micro-ondas e deve ser escolhida adequadamente de acordo com o tempo de resposta dos dipolos (RAJHI *et al.*, 2021b; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020).

Além disso, vale ressaltar a importância da composição do material a ser aquecido. Como já exposto, substâncias com momentos de dipolo maiores apresentam mais habilidade de seus dipolos se reorientarem em um campo elétrico aplicado. Dessa forma, substâncias polares são mais aquecidas que substâncias apolares (COSTA, 2009; KAPPE, 2004).

Entre os trabalhos publicados que exploram a síntese de nanopartículas de hidroxiapatita por meio do método hidrotermal via micro-ondas, não foi encontrada literatura, até o momento dessa revisão, que utilizou temperaturas inferiores à de ebulição da água (100°C). Grande parte das pesquisas discorre sobre o efeito da temperatura e o tempo na morfologia, tamanho e distribuição das partículas, além da obtenção da HAP sem subprodutos. Outras pesquisas têm explorado o uso dos reagentes e surfactantes nas mesmas propriedades. (COSTA, 2009; RAJHI *et al.*, 2021a; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020).

A Tabela 1 a seguir, apresenta um levantamento dos principais trabalhos utilizados como base para esta revisão bibliográfica, com os parâmetros de sínteses e os principais resultados destes trabalhos.

Tabela 1: Resumo dos principais parâmetros e resultados obtidos a partir da revisão bibliográfica desse projeto, usados como base para o desenvolvimento do trabalho em questão.

Título	DOI	Reagentes	Razão molar Ca/P	Ph	Ph controle	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Lavagem	Temp./ Tempo secagem	Tamanho de Partícula	BET (m <sup>2</sup> /g)	observações
Microwave hydrothermal synthesis of calcium phosphates using inorganic condensed phosphate salts as precursor	<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2016.05.165">http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2016.05.165</a>	Na4P2O7, Na5P3O10, CaCl2·2H2O	1.5	4,5	ácido clorídrico	5		água deionizada	80°C/12h	5 µm		
Influence of hydrothermal synthesis parameters on the properties of hydroxyapatite nanoparticles	doi:10.3762/bjnano.7.153	(Ca(OH)2, (H3PO4, 85 wt %	1,67			1, 1:30, 10 e 20	240			19-60 nm esferas	51 a 258	
Hydroxyapatite Hierarchically Nanostructured Porous Hollow Microspheres: Rapid, Sustainable Microwave-Hydrothermal Synthesis by Using Creatine Phosphate as an Organic Phosphorus Source and Application in Drug Delivery and Protein Adsorption	DOI: 10.1002/chem.201203886	CaCl2, Fosfato de Creatina Dissódico Tetrahidratado		10	NaOH	10	120	água deionizada e etanol	60°C / 24h	600–800 nm e 1800–2400 nm.	87,3	
Microwave-hydrothermal synthesis and characterization of hydroxyapatite nanocrystallites	doi:10.1016/j.matlet.2011.07.095	Ca (NO3)2·4H2O, ácido fosfórico, 1,2-etilenodiamina				30	100, 120 e 140	água deionizada	60°C/24h	54,7 nm		Diminui a cristalinidade e os parâmetros de rede continuam os mesmos
Influence of surfactant concentration on nanohydroxyapatite growth		K2HPO4·3H2O, Ca(NO3)2·4H2O		9	NH3	30		água destilada	80°C /12h	535·67–768·08 nm de comprimento e 80·16–95·07 nm de diâmetro		Tratamento térmico em mufla: 900°C /2h

Novel green synthesis of hydroxyapatite uniform nanorods via microwave-hydrothermal route using licorice root extract as template	<a href="https://doi.org/10.1016/j.eramint.2020.09.256">https://doi.org/10.1016/j.eramint.2020.09.256</a>	Raiz de alcaçuz, Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O, (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ,		6			45	125	água destilada e etanol	130°C/12h	bastonetes 70 e 95 nm		Tratamento prévio de extração da raiz de alcaçuz
Modulated Monoclinic Hydroxyapatite: The Effect of pH in the Microwave Assisted Method	<a href="https://doi.org/10.3390/min11030314">https://doi.org/10.3390/min11030314</a>	(Ca (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 4H <sub>2</sub> O, ((NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> -HPO <sub>4</sub> ,	1,67	7, 8, 9 e 10	NH <sub>4</sub> OH		30	200	água destilada	80°C/24h	23 a 43 nm por DRX, de 29 a 108 nm no TEM		
Microwave-Assisted Hydrothermal Synthesis of Cellulose/Hydroxyapatite Nanocomposites	<a href="https://doi.org/10.3390/polym8090316">doi:10.3390/polym8090316</a>	CaCl <sub>2</sub> , NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O, ATP, CP e FBP	1,67				10 ou 60	150 e 180	água deionizada	60°C /24 h	30 a 60 nm		
Optimization of hydrothermal synthesis of hydroxyapatite from chicken eggshell waste for effective adsorption of aqueous Pb(II)	<a href="https://doi.org/10.1007/s11356-021-14772-y">https://doi.org/10.1007/s11356-021-14772-y</a>	casca de ovo e ácido fosfórico (85%)	1:1	13	NaOH		60	140 e 180	1% NH <sub>4</sub> Cl	100°C/24h	bastonetes	63 e 67	cristalinidade de 0,78 com 180°C
Enhanced brilliant blue FCF adsorption using microwave-hydrothermal synthesized hydroxyapatite nanoparticles	<a href="https://doi.org/10.1080/01932691.2019.1623695">https://doi.org/10.1080/01932691.2019.1623695</a>	nitrate de cálcio tetrahidratado, hidrogenofosfato de amônio		10	NaOH		30	150	água deionizada	100°C/24h	menor que 100 nm	58,8	
Large-scale and fast synthesis of nano-hydroxyapatite powder by microwave-hydrothermal method	DOI: 10.1039/c9ra00091g	método de atomização por ultrassom junto com micro-ondas. CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O, Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	1,67	10	NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O		1 e 40	60,80,100,120,140,160	água deionizada	liofilizada/24h	54-67 nm bastonetes		0,28-00,92 cristalinidade
Investigation of surfactant role in synthesis of hydroxyapatite nanorods under microwave and hydrothermal conditions	<a href="https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.568">https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.568</a>	Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O, (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1,67	10	NH <sub>4</sub> OH.		30		água deionizada	100/24h	29-33 nm	22-57	cristalinidade de 31 a 38%

Microwave-assisted hydrothermal synthesis of mesoporous carbonated hydroxyapatite with tunable nanoscale characteristics for biomedical applications	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.09.273">https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.09.273</a>	Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O e K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>		13	KOH	20	200		115 °C/5h,	20-40 nm	89	
Size and morphology-controlled synthesis of mesoporous hydroxyapatite nanocrystals by microwave-assisted hydrothermal method	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.03.170">https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.03.170</a>	Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O e K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>		10	KOH	20	200		110 °C/5 h	20–40 nm de diâmetro e 50–100 nm de comprimento os e amostras esféricas alongadas com 20–30 nm	89.47, 107.40, 33.07 e 63.71	

Fonte: (ZHOU *et al.*, 2016; KUŚNIERUK *et al.*, 2016; QI *et al.*, 2013; WANG; FU, 2011; GOPI *et al.*, 2013; ALI *et al.*, 2021; SÁNCHEZ-CAMPOS *et al.*, 2021; FU *et al.*, 2016; SHI *et al.*, 2021a; WANG *et al.*, 2020; CAI *et al.*, 2019; SINGH; SINGH; JOLLY, 2020; KARUNAKARAN *et al.*, 2019; Kumar *et al.*, 2018)

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo será dividido em duas partes, na primeira serão abordados os materiais, tecnologias e métodos empregados em cada etapa deste projeto, desde os estudos iniciais para viabilizar a produção das nanopartículas até a reprodutibilidade da metodologia para a dopagem das nano-HAP. Na segunda parte serão apresentadas as técnicas utilizadas para caracterização dos materiais obtidos, bem como suas especificações.

#### 3.1 MATERIAIS

O presente trabalho foi realizado no Laboratório de Processamento Cerâmico (PROCER) pertencente ao Departamento de Engenharia Química e de Alimentos (EQA) na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e contou com a coparticipação de diversos outros laboratórios para a realização das técnicas de caracterização, sendo estes: LINDEN (Laboratório Interdisciplinar para o Desenvolvimento de Nanoestruturas), Central de Análises da Engenharia Química e de Alimentos, CERMAT (Núcleo de Pesquisas em Materiais Cerâmicos e Compósitos), LCME (Laboratório Central de Microscopia Eletrônica), LabMat (Laboratório de Materiais) e LAMATE (Laboratório de Materiais Elétricos).

Um aspecto considerado de extrema relevância no estudo realizado é a composição das matérias primas utilizadas, em razão da necessidade de se compreender a influência desses materiais para o resultado do experimento. Os reagentes utilizados para a produção das nanopartículas de hidroxiapatita foram o fosfato de amônio dibásico ( $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ) da marca ÊXODO CIENTIFICA, como fonte de fósforo e o nitrato de cálcio tetra-hidratado ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) da marca DINAMICA, como fonte de cálcio. Para regular o pH da solução e manter o ambiente básico foi utilizado hidróxido de amônio ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) P.A. com concentração de 30%mol da marca NEON. Todas as reações foram realizadas em meio aquoso e, para tal, foi utilizada água deionizada proveniente do deionizador próprio do Laboratório de Processamento Cerâmico (PROCER), do Departamento de Engenharia Química da UFSC, modelo SP-050C e SP-0100C – SPLABOR - condutividade: 0,7 a 4,0  $\mu\text{S}/\text{cm}$ . Cloreto de sódio P.A.-A.C.S. da marca Synth.

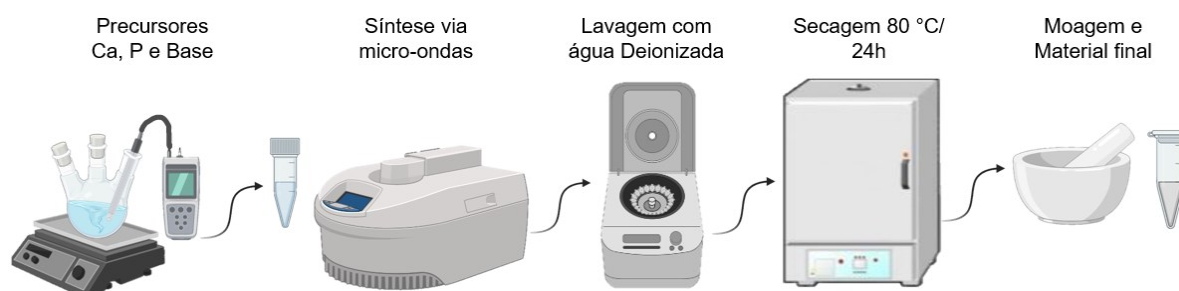
Para as dopagens foram utilizados três reagentes distintos: nitrato de cério ( $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) da marca NEON, como fonte de cério, nitrato de zinco ( $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) da marca NEON, como fonte de zinco e nitrato de estrôncio ( $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ ) da marca DINAMICA, como fonte de estrôncio. Por último, destaca-se que todos os reagentes são de pureza analítica (P.A.).

## 3.2 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

### 3.2.1 Síntese hidrotermal de nanopartículas de hidroxiapatita via micro-ondas

Com o objetivo de garantir que nenhum fator externo ao micro-ondas influenciará na síntese da nano-HAP, foi utilizado um sistema fechado, garantindo sempre a mesma quantidade de reagentes e pH. O esquema apresentado na Figura 6 mostra o processo de síntese.

Figura 6: Representação das fases na síntese hidrotermal via micro-ondas da HAP.



Fonte: Elaborado pela autora

Como pode ser visualizado, em um primeiro momento foram realizadas duas soluções, uma com cada precursor (Ca e P), contendo 10 ml de água deionizada em cada solução. A solução com o precursor de Ca já estará acrescida de 8 ml da base. Em seguida, após a dissolução dos reagentes, a solução com o precursor de P foi adicionada ao balão volumétrico contendo a solução de Ca com base, seguindo sempre esta ordem de adição. O balão consiste num sistema fechado, conectado ao medidor de pH. É imprescindível destacar que a razão molar entre os precursores foi sempre mantida em 1,67 (5/3).

Para ajustar o pH do meio e mantê-lo em aproximadamente 10, foi adicionada uma quantidade exata de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , estando essa em excesso para neutralizar e, em

seguida, basificar o meio. Após a estabilidade do pH, a solução final foi transferida para o vaso (modelo G30) do micro-ondas (Microwave Synthesis Reactor MonoWave 300, Anton Paar), onde foram variadas as temperaturas e tempos, com potência constante de 800W.

Quando retiradas do micro-ondas, as amostras foram lavadas utilizando água deionizada com auxílio da centrifuga por 10 min a uma velocidade de 45 mil rpm, em processo de triplicadas. Somente após a realização do processo de lavagem é que as amostras foram colocadas para secar em placas Petri em uma estufa, à temperatura de 80 °C/24h.

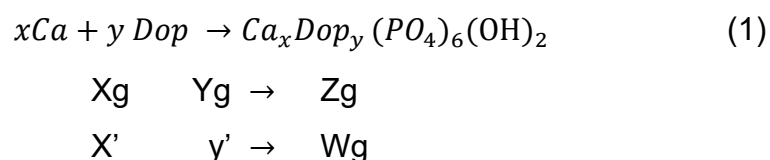
Por fim, o material já seco foi desaglomerado em um almofariz de ágata e separado para caracterização.

Neste projeto foram estudadas diferentes temperaturas e tempos, a fim de otimizá-los. No primeiro momento foi realizada uma varredura de temperatura, sendo 50, 60, 80, 100, 120 e 150°C, fixando o tempo em 30 min. Foram avaliados, principalmente, a obtenção do material sem segundas fases, os tamanhos de partículas e sua morfologia.

Ressaltando que o objetivo é otimizar o processo de síntese e avaliar se os diferentes tempos possuem influência sob a morfologia ou tamanho das partículas. Para isso, foram estudados diferentes tempos (1, 5, 10 e 30 min), combinando estes às temperaturas de 50, 60, 80 e 100°C. Com esses parâmetros definidos, o principal objetivo é combinar o menor tempo à menor temperatura, ressaltando a reprodutibilidade e estabilidade das nano-HAP.

### 3.2.1.1 Dopagem

O processo de dopagem das nanopartículas foi realizado durante a síntese do material. Os dopantes escolhidos para este estudo são substitutos do cálcio na estrutura da nano-HAP. Assim, para o cálculo, consideramos que uma porcentagem da quantidade de cálcio (0,5 e 1,5% mol) foi substituída pelo elemento desejado, conforme a Equação 1 a seguir.



$$X' = \frac{Xg \times Wg}{Zg} \quad Y' = \frac{Yg \times Wg}{Zg}$$

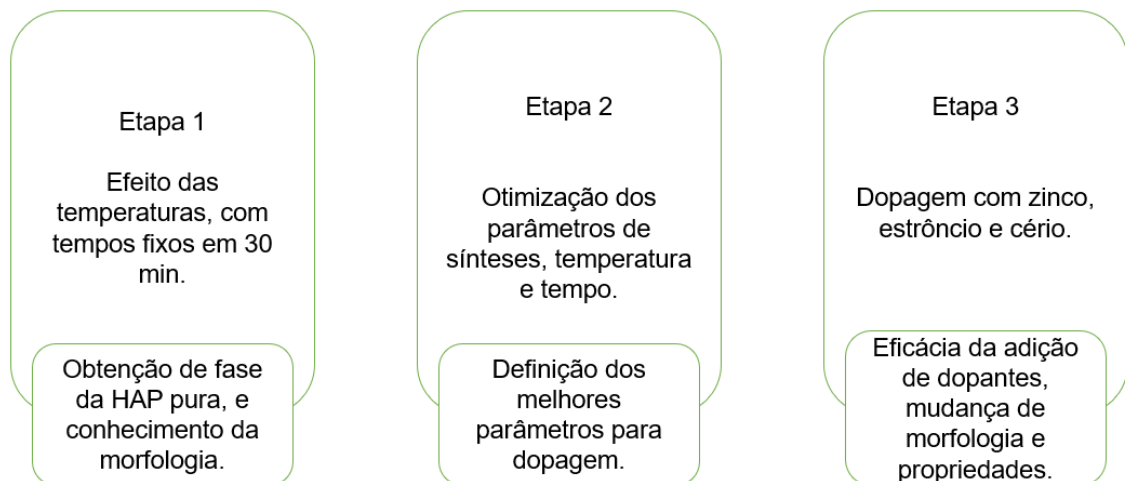
Onde x e y representam a quantidade molar de cada elemento (Ca, dopante (Dop)). Xg, Yg e Zg é a massa molar de cada reagente, considerando as proporções utilizadas de cada um. Wg é o rendimento teórico da hidroxiapatita considerando o reagente limitante, que neste caso é o fosfato de amônio dibásico. X' e Y' é quanto em massa de cada reagente que foi utilizado para a síntese.

O processo de síntese se difere do descrito anteriormente apenas pela adição do elemento dopante junto à solução contendo o precursor de cálcio.

A escolha da temperatura e do tempo durante a síntese no micro-ondas utilizado nesta etapa do trabalho teve como base os resultados obtidos na etapa anterior de otimização do processo, que serão discutidos em conjunto com os resultados finais.

O esquema a seguir (Figura 7) representa as etapas de desenvolvimento deste projeto, desde a otimização até a dopagem das nanopartículas de hidroxiapatita.

Figura 7: Esquema ilustrando as etapas de desenvolvimento do projeto, desde a otimização até a dopagem da HAP.



Fonte: Elaborado pela autora

### 3.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

#### 3.3.1 Microscopia eletrônica de transmissão (TEM)



Quando as partículas são nanométricas, abaixo de 50 nm, as interações com o feixe de elétrons acabam sendo prejudicadas para análise da morfologia no MEV, sendo assim necessário o uso de um equipamento mais sofisticado, com potencial de amplitude maior.

Com o objetivo de investigar a influência dos parâmetros de síntese e do elemento dopante na morfologia e tamanho das nanopartículas, as amostras foram analisadas por meio do equipamento JEM-2100 TEM (TEM 200kV), localizado no LCME-UFSC, o qual possui voltagem de aceleração máxima de 200 kV, magnificação de 2.000x a 1.200.000x, resolução de ponto de 0,23 nm; resolução de linha de 0,14 nm.

Para essa análise a preparação das amostras se deu através da dispersão do pó em álcool isopropílico P.A, levados em seguidas ao ultrassom de ponteira por cerca de 2 min, uma gota da solução é então despejada no grid padrão para esse equipamento e deixado secar até a análise.

### 3.3.2 Difração de Raio-X (DRX)

A difração de Raio-X é utilizada para identificar fases cristalinas em materiais orgânicos e inorgânicos. A partir dessa técnica, algumas informações podem ser obtidas, como o grau de cristalinidade  $X_c$ , a indicação do tamanho do cristalito ( $D$ ) e os parâmetros de rede “a” e “c”. Assim, a análise foi realizada para identificar os parâmetros citados na nano-HAP.

Para cálculo dos parâmetros de rede a Lei de Bragg foi considerada, conforme a Equação 2, onde “n” é um número natural, “ $\lambda$ ” é o comprimento de onda da radiação incidente, “d” a distância entre os planos atômicos e “ $\theta$ ” o ângulo de incidência em relação ao plano considerado.

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

O tamanho do cristalito é calculado por meio da Equação 3, onde  $\beta$  é a largura total na metade do pico máximo em radiano e  $\theta$  é o ângulo de difração em graus.

$$D = 0.9\lambda / \beta \cos \theta \quad (3)$$

Para este trabalho, os difratogramas de raios X foram obtidos em um difratômetro Rigaku MiniFlex600, localizado no LINDEN-UFSC, de radiação Cu  $K\alpha$

(1,5406 Å). A faixa de varredura será executada entre 10° e 80°, com velocidade de 4°/min e tamanho de intervalo  $d = 0,02$ . A identificação das fases presentes nas amostras foi realizada com o auxílio da base de dados JCPDS contidas no *software* X'Pert High Score Plus. O cálculo da porcentagem da componente interfacial, foi realizado através do *background* da amostra, para tal com o auxílio *software* X'Pert High Score Plus foi traçado o background da amostra e então subtraído da área total dos picos da amostra, esse mesmo procedimento foi realizado em trabalhos similares da nossa equipe de laboratório (FRIZZO, 2021).

O tratamento dos dados através do refinamento de rifelt, e obtenção dos parâmetros  $a$  e  $c$  das amostras e parâmetros estatísticos da análise, foi utilizado o *software* MAUD. Os arquivos CIF necessários para o MAUD foram obtidos gratuitamente do site do *Crystallographic Open Database* (CRYSTALLOGRAPHY OPEN DATABASE, 2023).

### 3.3.3 Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman é uma das técnicas mais adequadas para a investigação da composição molecular e das interações atômicas de um material.

Os espectros Raman das nanopartículas de HAP puras e dopadas, com as amostras na forma de pó, foram utilizados para comparar a largura da meia altura dos picos (FWHM), verificando, assim, a eficiência da dopagem. Os dados foram adquiridos através um espectrômetro Anton Paar Cora 5200 Raman, localizado no LINDEN-UFSC, operando com comprimento de onda  $\lambda = 785$  nm. A região dos espectros compreende uma faixa entre 100 e 2300  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.3.4 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A análise de infravermelho por transformada de Fourier tem como princípio básico a interação das moléculas com a radiação infravermelho, consistindo no princípio de que grupos funcionais absorvem radiações específicas na região do IV, vibrando as moléculas para um estado mais excitado.

Para as análises das nano-HAP, as amostras foram preparadas em pastilhas com os pós e KBr. A análise de infravermelho (IV) com transformada de Fourier (FTIR) no modo ATR, realizada no equipamento da marca Shimadzu, modelo FTIR, IR

Prestige 2, pertencente à Central de Análises do departamento de Engenharia Química e de Alimentos (EQA -UFSC).

### **3.3.5 Análise da Area Superficial Específica (BET)**

A análise de BET é utilizada para mensurar a área específica das amostras. Como alguns estudos realçam o aumento da área superficial dos materiais quando reduzidos a nanoescala, vale investigar o efeito dos parâmetros de sínteses sob as nano-HAP. Além disso, ressalta-se que, quanto maior a área superficial das nanomateriais, maior a sua reatividade. Nesse caso, também se amplifica a interação do implante com o tecido ósseo natural, melhorando sua aceitação e absorção.

Para essa análise, foram realizadas medidas de acordo com o método multiponto BET (Monosorb Surface Area Analyzer, Nova 1200e, Quantachrome), pertencente ao LAMAT-UFSC, após a desgaseificação das amostras a 100 °C por 1 h.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão abordados os resultados obtidos em cada etapa do projeto. Primeiramente serão apresentados os resultados relativos às etapas 1 (efeitos da temperatura) e 2 (otimização dos parâmetros de síntese), contidas no esquema da Figura 7, referente à otimização da síntese, diminuindo o gasto energético. Na segunda parte, será discutido o processo de dopagem do material, assim como a caracterização das amostras dopadas.

### 4.1 OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE SÍNTESE

Parâmetros como temperatura e tempo da reação implicam diretamente no gasto energético do processo como um todo, como já mencionado na revisão deste trabalho. Ao otimizar esses parâmetros, obtém-se um processo ecológico mais viável.

Assim, dentre os objetivos deste projeto, um dos principais é otimizar os parâmetros de síntese e, para isso, é preciso avaliar a influência da temperatura nas características do material obtido.

A primeira etapa consiste na investigação dos efeitos das diferentes temperaturas de síntese na fase cristalina, tamanho e morfologia das amostras. Dessa maneira, conforme procedimento já indicado na metodologia, variou-se as seguintes temperaturas: 50, 60, 80, 100, 120, 150 e 180°C, fixando o tempo em 30 min nesse primeiro momento do projeto, para obter-se maior estabilidade da estrutura cristalina, devido a relatos na literatura sobre a eficiência do uso desse tempo no processo.

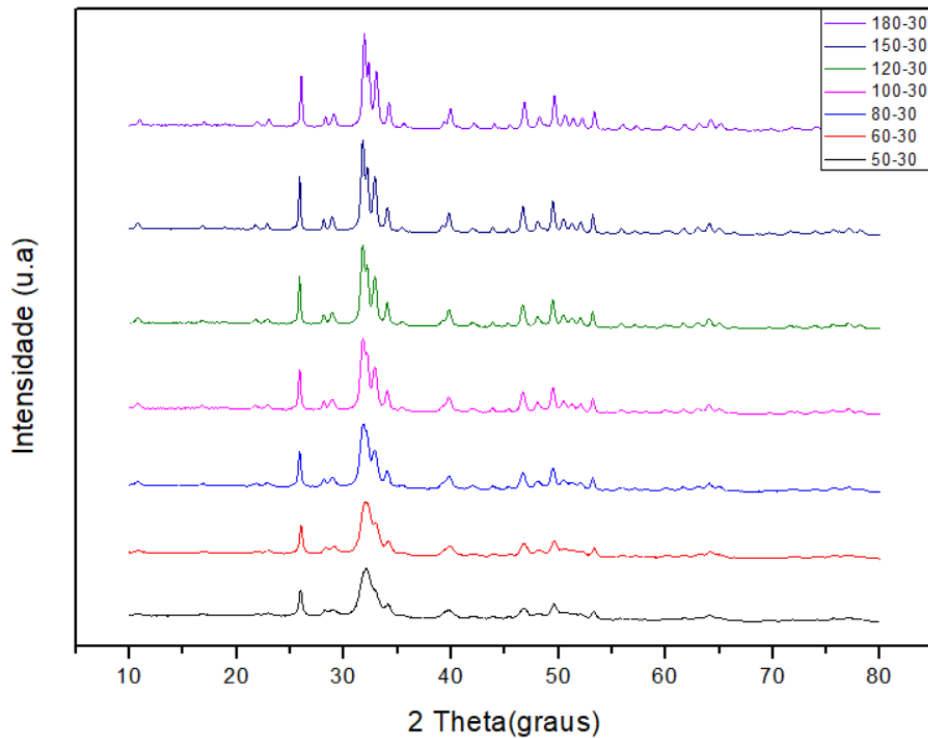
Observando a Figura 8, referente aos resultados de DRX, todas as amostras obtidas são hidroxiapatita monofásicas, em concordância com a carta de referência (JCPDS 01-072-1243) para a hidroxiapatita hexagonal.

Além disso, nota-se uma tendência de amorfização dos picos apresentados à medida que se diminui a temperatura, o que fica perceptível com a análise dos resultados apresentados na Tabela 2, onde a fração amorfa/componente interfacial aumenta conforme diminui a temperatura.

Vale destacar também os tamanhos de cristalitos obtidos, que ficam menores com a diminuição da temperatura. Devido a isso, fica facilitado o crescimento da componente interfacial, pois, à medida que o tamanho do cristal reduz, este se aproxima ao monocristal, tornando mais evidentes os defeitos na superfície. Ademais,

é importante realçar que o tamanho obtido, independente da temperatura, é promissor, considerando-se que a literatura até o momento para esse material e método de síntese relata tamanhos superiores a 50 nm, em sua maioria (BALU *et al.*, 2021; GOPI *et al.*, 2013; KOSE; AYSE KOSE, 2015; RAJHI *et al.*, 2021a).

Figura 8: Gráficos comparativos de DRX das diferentes temperaturas de 50 a 180 °C, por 30 min de síntese.



Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 2: Comparativo dos resultados de DRX para as diferentes temperaturas.

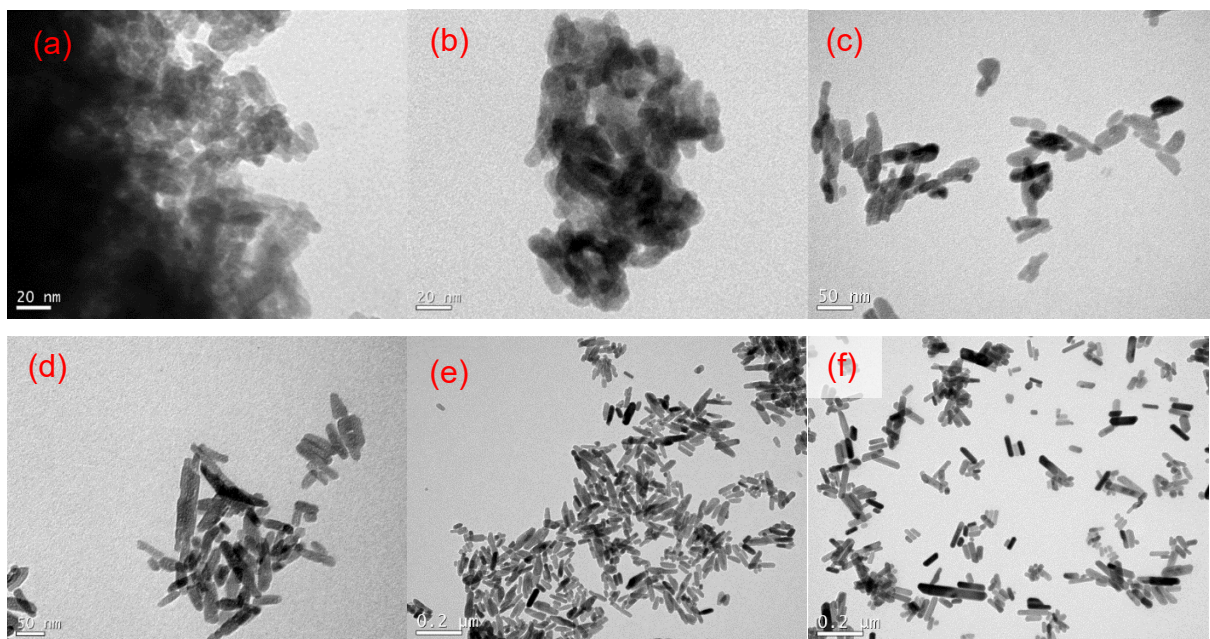
Nome da amostra °C – min	a (nm)	c (nm)	D (nm)	Erro	V (nm)	Sigma	RWP	Xc (%)	Xi (%)
50-30	9,42	6,86	16,93	1,48	0,53	2,50	7,90	30,83	69,17
60-30	9,40	6,86	19,15	1,06	0,53	2,66	8,48	21,67	78,33
80-30	9,43	6,88	26,22	1,26	0,53	2,41	7,64	25,55	74,45
100-30	9,42	6,88	33,68	2,14	0,53	2,11	6,61	28,35	71,65
120-30	9,43	6,88	39,96	1,78	0,53	2,40	7,71	28,27	71,73
150-30	9,43	6,88	46,49	1,49	0,53	2,56	8,30	31,25	68,75
180-30	9,40	6,86	45,20	5,94	0,52	4,78	15,68	32,78	67,22

Fonte: Elaborado pela autora

Os resultados obtidos através da análise de TEM corroboram com os resultados de DRX, ou seja, os tamanhos de partículas ficaram similares aos

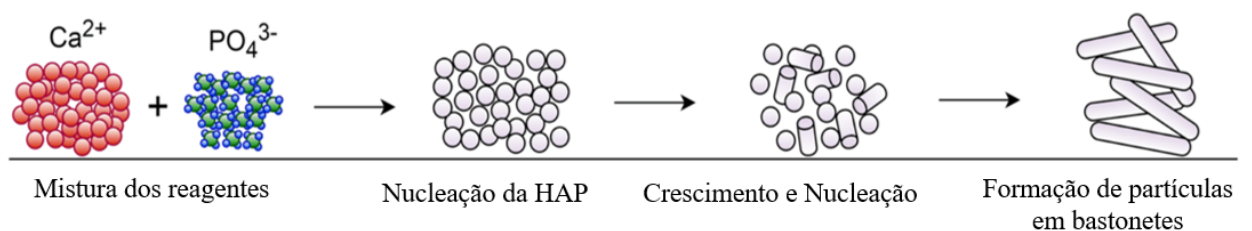
tamanhos de cristalitos. Através das imagens é possível observar uma mudança na morfologia das nanopartículas à medida que se diminui a temperatura, passando de uma morfologia de bastonete para uma morfologia de bastonete com as extremidades mais arredondadas, vide Figura 9. Essa mudança na morfologia pode ser justificada pela energia fornecida para nucleação e crescimento das partículas, pois energias maiores permitem que as partículas cresçam mais; a Figura 10 exemplifica o processo de nucleação e crescimento das partículas.

Figura 9: Imagens obtidas no TEM para as diferentes temperaturas de síntese: (a) 50°C, (b) 60°C, (c) 80°C, (d) 100°C, (e) 120°C, (f) 150°C, com tempo de reação de 30 min.



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 10: Ilustração do processo de nucleação e crescimento das partículas por síntese hidrotermal.

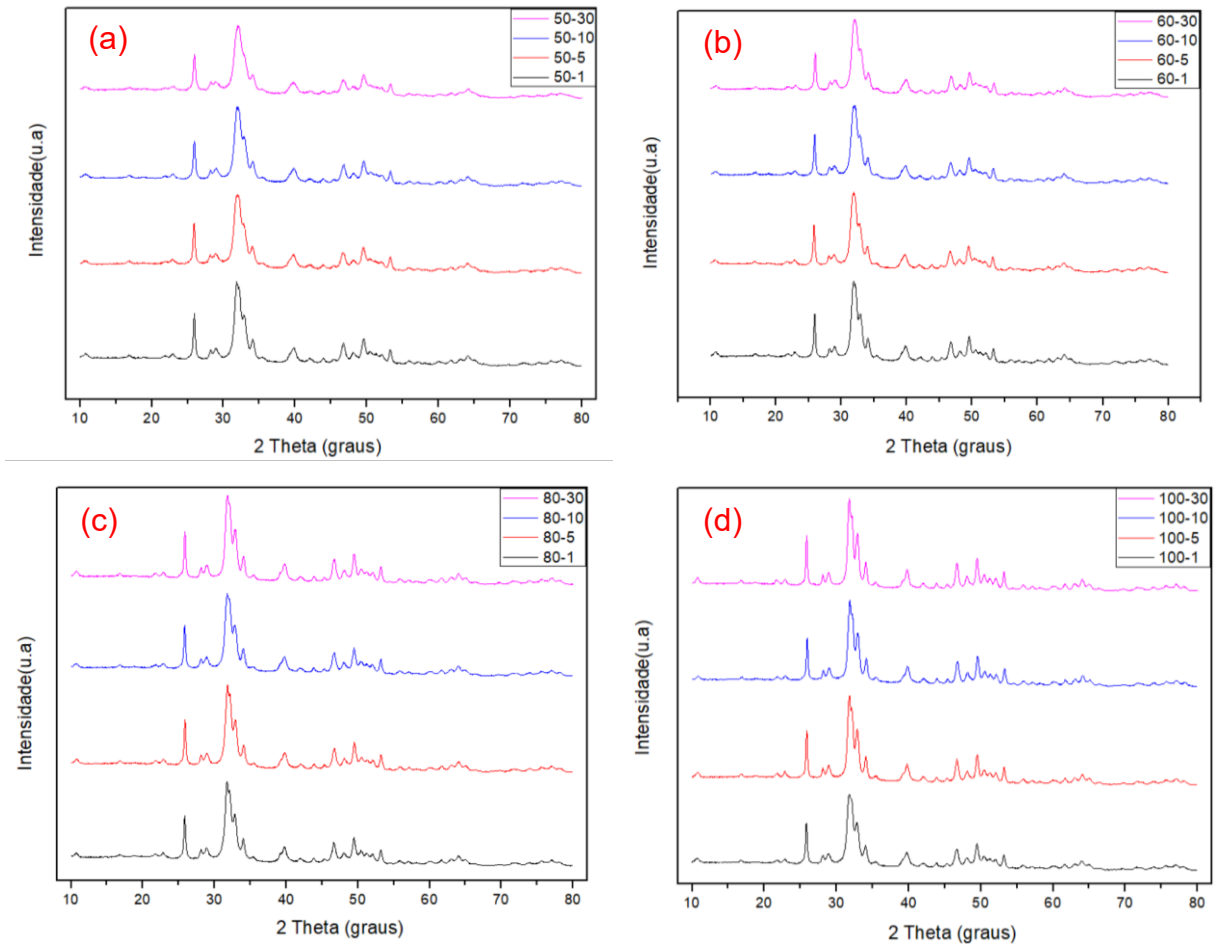


Fonte: (SINGH; SINGH; JOLLY, 2020)

Com base nos resultados apresentados acima, nota-se que a temperatura tem efeito significativo no que se refere à morfologia e tamanho de partícula. Assim, como um dos objetivos é otimizar o processo, tanto em relação aos tamanhos de partículas, quanto às temperaturas e tempos de síntese, buscando menor gasto energético, na

sequência do estudo de otimização optou-se por trabalhar com as temperaturas abaixo de 100 °C. Outro fator considerado foi que os trabalhos publicados até o momento desta revisão não exploravam essas temperaturas. Os tempos abordados para o estudo foram de 30, 10, 5 e 1 min, com as temperaturas de 100, 80, 60 e 50 °C.

Figura 11: Gráfico comparativos de DRX das diferentes temperaturas: (a) 50°C, (b) 60°C, (c) 80°C, (d) 100°C, variando os tempos de 1 a 30 min.



Fonte: Elaborado pela autora

Conforme observa-se nos resultados de difração de raios-x para as diferentes temperaturas e tempos (Figura 11), podem ser vistos as principais reflexões de hidroxiapatita em todas as amostras. Com os difratogramas, nota-se que o efeito do tempo no alargamento dos picos não é tão pronunciado quando comparado à temperatura.

A Tabela 3 apresenta os principais valores retirados da análise DRX. Observa-se que o tamanho dos cristallitos obtidos foi em torno de 16 e 33 nm, sendo esses valores baixos comparados a maior parte dos trabalhos para este método de síntese,

principalmente considerando as temperaturas utilizadas sendo inferiores à 100 °C. Ainda, podemos destacar que a componente interfacial em materiais nanoestruturados está acima dos 70% para todas as amostras. Essa componente, conforme citado no embasamento teórico, é muito importante para os biomateriais, pois pode atenuar a reatividade, melhorar a osteocondutividade e aumentar a área superficial.

Tabela 3: Compilado dos resultados obtidos do DRX para as diferentes temperaturas (50, 60, 80 e 100 °C e tempos (1, 5, 10 e 30 min).

Amostra (°C- min)	a (nm)	c (nm)	D (nm)	Erro	sigma	RWP	V (nm)	Xc (%)	Xi (%)
HAP 50-1	0,942	0,687	20,752	0,85	2,625	8,359	0,528	21,391	78,609
HAP 50-5	0,943	0,687	18,247	0,94	2,459	7,507	0,529	27,333	72,667
HAP 50-10	0,941	0,687	18,861	0,93	2,446	7,769	0,526	22,255	77,745
HAP 50-30	0,942	0,686	16,925	1,48	2,495	7,896	0,527	30,830	69,170
HAP 60-1	0,942	0,687	21,761	1,51	2,485	7,857	0,528	22,885	77,115
HAP 60-5	0,944	0,688	19,346	1,19	2,321	7,275	0,531	21,962	78,038
HAP 60-10	0,942	0,687	19,351	1,47	2,502	7,816	0,528	21,271	78,729
HAP 60-30	0,940	0,686	19,152	1,05	2,658	8,478	0,525	21,666	78,334
HAP 80-1	0,942	0,688	22,233	0,96	2,423	7,609	0,529	21,641	78,359
HAP 80-5	0,942	0,688	23,789	1,73	2,396	7,509	0,529	22,747	77,253
HAP 80-10	0,943	0,688	22,605	1,47	2,318	7,176	0,530	29,553	70,447
HAP 80-30	0,943	0,688	26,224	1,26	2,411	7,645	0,529	25,545	74,455
HAP 100-1	0,943	0,689	23,106	1,34	2,319	7,349	0,531	21,858	78,142
HAP 100-5	0,943	0,688	29,625	1,74	2,337	7,285	0,529	23,839	78,142
HAP 100-10	0,941	0,687	27,978	2,01	2,77	8,804	0,527	25,448	74,552
HAP 100-30	0,942	0,688	33,678	2,14	2,114	6,614	0,528	28,352	71,648

Fonte: Elaborado pela autora

Para comparar os resultados obtidos do tamanho de cristalito e da componente interfacial, utilizou-se a análise de variância (ANOVA), vale aqui ressaltar que as amostras foram obtidas em triplicadas. O valor P alcançado para o tamanho do cristalito (Tabela 4) mostra que as temperaturas possuem mais influência do que o tempo. Já para o componente interfacial (Tabela 5) todos os resultados são semelhantes entre si, ou seja, não há influência dos parâmetros.



Tabela 4: Análise de ANOVA para os resultados de tamanho de cristalito.

		Tamanho do Cristalito (nm)				P-valor: Linha - 0,002 Coluna - 0,738
		Tempo(min)				
		1	5	10	30	
Temperatura (°C)	50	20,752	18,247	18,861	16,925	
	60	21,761	19,346	19,351	19,152	
	80	22,233	23,789	22,605	26,224	
	100	23,106	29,625	27,978	33,678	

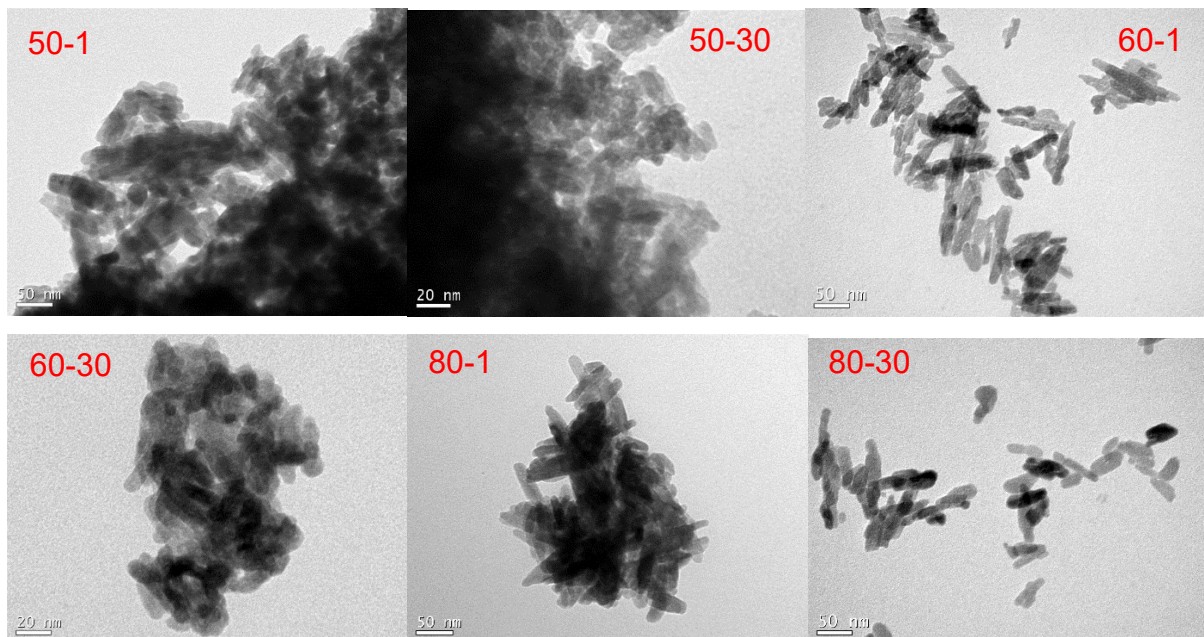
Fonte: Elaborado pela autora

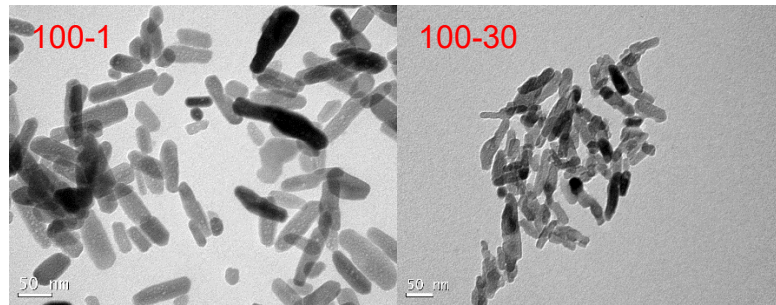
Tabela 5: Análise de ANOVA comparando os resultados da componente interfacial.

		Xi (%)				P-valor: Linha - 0,369 Coluna - 0,228
		Tempo (min)				
		1	5	10	30	
Temperatura (°C)	50	78,609	72,667	77,745	69,17	
	60	77,115	78,038	78,729	78,334	
	80	78,359	77,253	70,447	74,455	
	100	78,142	76,161	74,552	71,648	

Fonte: Elaborado pela autora

Figura 12: Imagens de TEM, para diferentes temperaturas (50, 60, 80 e 100°C) e tempos (1 e 30 min), com tabela expondo os valores dos tamanhos de partículas obtidos.





Fonte: Elaborado pela autora

Através dos resultados do TEM (Tabela 6 e Figura 12) é possível observar que, à medida que o tamanho de partícula é reduzido, a razão entre comprimento e diâmetro é aumentada. Isso significa que as proporções se tornam próximas entre si, ou seja, as partículas tendem a arredondar, passando da morfologia de bastonete para semiesféricas. As partículas não chegam a ficar em forma esférica totalmente, mas se tem indícios de que, com a diminuição do tamanho de partícula, essa seria a tendência.

Tabela 6: Tabela com a média dos tamanhos de partículas obtidos pela análise de TEM e a razão entre o diâmetro e comprimento das partículas.

		Tempo(min)					
		1			30		
		diâmetro (nm)	comprimento (nm)	Razão (D/C)	diâmetro (nm)	comprimento (nm)	Razão (D/C)
Temperatura (°C)	50	8,582	20,968	0,409	7,636	11,807	0,647
	60	10,762	25,961	0,415	9,468	12,322	0,768
	80	9,790	33,613	0,291	9,372	33,569	0,279
	100	19,668	61,889	0,318	13,006	34,029	0,382

Fonte: Elaborado pela autora

Com base nos valores da Tabela 6, nota-se que os tamanhos das partículas são próximos ao tamanho do cristalito, corroborando com os resultados de DRX. A diferença entre os valores se dá pela precisão das medidas, além da amostragem aqui ser menor quando comparada ao DRX.

Tabela 7: tabela com as áreas superficiais obtidas por análise BET, para as amostras com temperaturas de 50, 60, 80 e 100 °C.

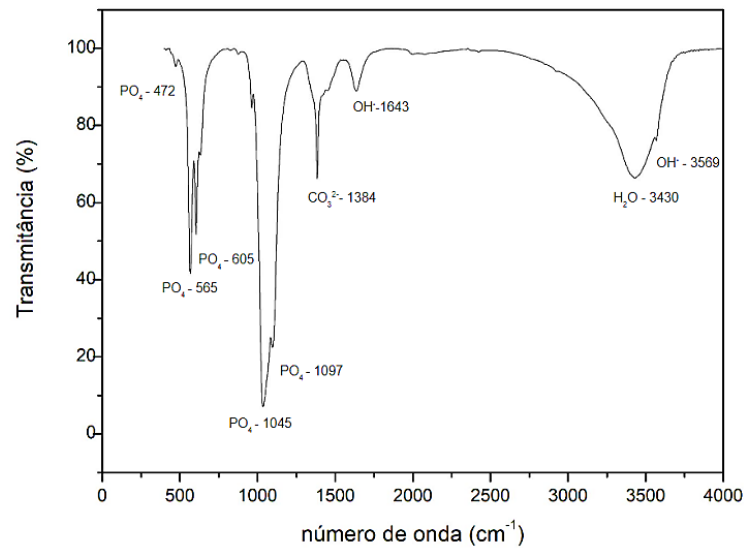
Amostra (°C-min)	Área Superficial (m <sup>2</sup> /g)
HAP 50/1	82
HAP 50/30	107
HAP 60/1	93
HAP 60/30	91
HAP 80/1	89
HAP 100/1	85

Fonte: Elaborado pela autora

A partir da análise de BET observa-se que os valores alcançados demonstram que todos os grupos possuem áreas de superfície superior 80 m<sup>2</sup>/g, sendo esse resultado promissor quando comparado aos trabalhos já publicados para hidroxiapatita pura, nos quais os valores giram de 60 m<sup>2</sup>/g à 200 m<sup>2</sup>/g, dependendo o método de síntese utilizado. Ademais, é possível também notar uma relação direta entre o tamanho do cristalito/tamanho de partícula com a área da superfície: à medida que o tamanho do cristalito aumenta, a área superficial diminui. Esse fator é também relatado em outros trabalhos, correlacionando também a quantidade de fase amorfa (componente interfacial) no material (KARUNAKARAN *et al.*, 2019; KUŚNIERUK *et al.*, 2016; QI *et al.*, 2013).

A Figura 13 apresenta o resultado da análise de FTIR para a amostra de 60 °C e 30 min, no qual pode-se observar picos característicos dos grupos PO<sub>4</sub> (472, 565 605 1045 e 1097 cm<sup>-1</sup>), seus alongamentos e vibrações. Além disso, visualiza-se o alongamento (3569 cm<sup>-1</sup>) e vibração (1643 cm<sup>-1</sup>) do grupo OH<sup>-</sup> e um pico do grupo CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>. Esse conjunto de picos observados confirma a formação de hidroxiapatita como material obtido e de interesse, validando os resultados anteriores. Há ainda uma banda característica de umidade, relativo à presença de H<sub>2</sub>O na região dos 3400 cm<sup>-1</sup> (ALI *et al.*, 2021; MATAMOROS-VELOZA *et al.*, 2021; SÁNCHEZ-CAMPOS *et al.*, 2021; SHI *et al.*, 2021a).

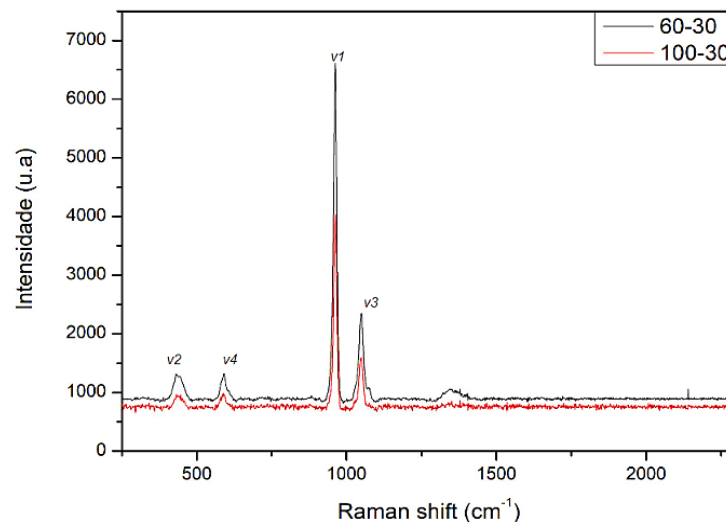
Figura 13: Resultado de FTIR para amostra 60-30.



Fonte: Elaborado pela autora

A análise de Raman é mais sensível para identificar impurezas em pequenas quantidades, sendo uma excelente caracterização complementar. Com essa análise pode-se observar os principais picos para HAP monofásica, através da Figura 14 a seguir, onde v1 é o modo de alongamento PO<sub>4</sub> e o principal pico identificado e característico para HAP. Os modos vibracionais v3 são referentes ao alongamento assimétrico da ligação P-O. Os modos vibracionais v2 e v4 correspondem às ligações O-P-O e alongamento de modo de flexão, respectivamente (AL-WAFI *et al.*, 2017, 2019; ALI *et al.*, 2021).

Figura 14: Resultados obtidos através da análise de Raman para as amostras de 60 e 100 °C com 30 min, demonstrando os picos característicos.



Fonte: Elaborado pela autora

É necessário salientar que, no decorrer desse estudo, observou-se uma limitação em relação ao alcance e estabilidade da temperatura pelo equipamento micro-ondas, que, em temperaturas inferiores a 60 °C, não apresenta boa estabilidade, tanto em alcançar quanto em manter essas temperaturas. Devido a isto, não é possível garantir que as amostras estejam nas condições desejadas.

Diante do exposto até o momento, para a próxima etapa deste projeto optou-se por trabalhar com a temperatura de 60 °C, mostrando-se eficaz na otimização em relação ao gasto energético e ao tamanho de partícula desejado.

## 4.2 DOPAGEM

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos para dopagem do material, assim como o efeito de cada elemento escolhido na estrutura e morfologia.

A literatura a respeito da dopagem da hidroxiapatita com estrôncio, zinco e cério, conforme citado anteriormente na revisão deste trabalho, levanta que a partir de determinada concentração molar (3 - 5% molar) do elemento dopante, torna-se mais propensa a formação de segundas fases durante a síntese. Nesse caso, como desejamos obter apenas hidroxiapatita dopada, optou-se por trabalhar com baixas concentrações dos elementos dopantes. Além disso, é desejável uma comparação entre os grupos, então as concentrações de escolha são 0,5% e 1,5% mol em relação à quantidade de cálcio.

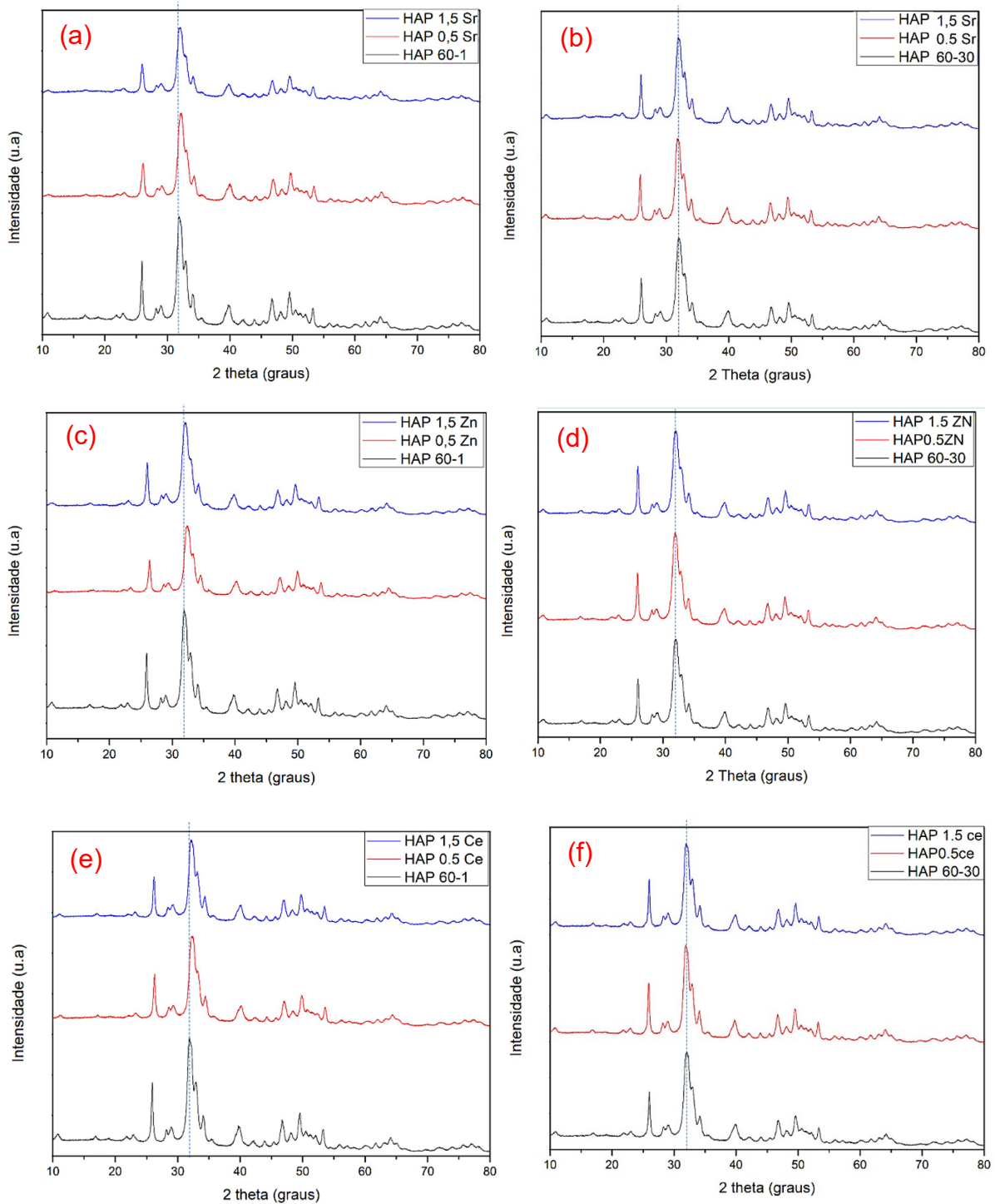
No capítulo anterior abordamos os efeitos do tempo e da temperatura para a síntese. Como já salientado, foi escolhido continuar nesta etapa com a temperatura de 60 °C. Em relação ao tempo, como foi demonstrado, seu efeito sob o tamanho de partícula e morfologia é irrelevante. Como aqui deseja-se avaliar se o tempo contribui para o processo de dopagem e retenção desses elementos na rede cristalina, optou-se por trabalhar com os tempos extremos 1 e 30 min.

A seguir são apresentados os resultados de DRX (Figura 15). Todas as amostras possuem apenas a fase cristalina referente à hidroxiapatita, sem formação de segundas fases, conforme desejado.

Para amostras produzidas com 1 min de tempo de reação, é visível o deslocamento do pico principal (32°C) para ângulos maiores, com deslocamento para direita, indicando alteração da estrutura cristalina. É possível observar ainda uma

diminuição das intensidades de todas as amostras, para os dois tempos, sendo mais pronunciados para as amostras com 1 min.

Figura 15: Gráficos de DRX para as diferentes dopagens, (a) 60°C-1min dopadas com Sr, (b) 60°C-30min dopadas com Sr, (c) 60°C-1min dopadas com Zn, (d) 60°C-30min dopadas com Zn, (e) 60°C-1min dopadas com Ce, (f) 60°C-30min dopadas com Ce.



Fonte: Elaborado pela autora

Analisando os dados da Tabela 8, nota-se que os parâmetros de rede (a) apresentam uma diminuição para as amostras com 1 min de síntese e a mesma tendência é notada para os volumes (V) das células unitárias. Esse fato indica que os íons dopantes estão inseridos dentro da rede cristalina.

Além disso, é necessário destacar um encolhimento da rede, principalmente para o grupo dopado com estrôncio, onde o volume da célula unitária passou de 0,528 para 0,515 nm, a diminuição do volume da célula unitária também é relatada por AL-WAFI *et al.*, 2017, em seu trabalho, mostrando concordância com a literatura do material e reforçando a eficiência da dopagem.

Vale ressaltar que os mesmos efeitos não são identificados nas amostras com 30 min de tempo de reação, nas quais não são notadas mudanças significativas nos parâmetros de rede, volume ou deslocamento, apresentando um comportamento não monotônico.

Uma hipótese para a diferença entre os resultados do DRX é que os diferentes tempos de síntese provocam alterações na forma com que os átomos se organizam na rede cristalina. Quando os tempos de síntese são muito pequenos, como é o caso de 1 min, os átomos ficam aprisionados na rede cristalina. Entretanto, à medida que é utilizado um tempo maior, permite-se que os átomos se movimentem na rede, fazendo com que eles ocupem sítios de menor entropia, indo para interface, ou seja, deslocando-se para fora da rede cristalina, ficando em seu contorno. Como consequência, por não estarem inseridos na rede, não exibem mudanças significativas nos resultados de DRX.

Os parâmetros sigma e RWP apresentados na tabela a seguir representam os parâmetros estatísticos obtidos através do refinamento de rifelt, realizado no software MAUD, por convenção para representar um refinamento confiável, considera-se valores inferiores à 3 para o parâmetro sigma e inferiores à 10 para o parâmetro RWP. Assim, é possível afirmar que os resultados obtidos são confiáveis. De forma geral, nota-se uma variação e 1,3 à 2,2 para a componente interfacial para as amostras com 30 min, essa variação não é observada para as amostras de 1 min, e sim, há uma mudança nos parâmetros de rede do material. Essa mudança da componente interfacial nas amostras com tempo de reação de 30 min, pode indicar e reforçar a hipótese de que os átomos dopantes estão ocupando outros espaços dentro da rede cristalina, seja os contornos ou superfície.

O estrôncio é citado na literatura por alterar a morfologia do material, é possível aferir uma mudança significativa na componente interfacial do material, tornando-o mais amorfo (~2-4%), quando comparado com os demais dopantes (SHI *et al.*, 2021b; TOHIDNEZHAD *et al.*, 2020).

Tabela 8: Dados retirados a partir do refinamento do DRX para as amostras dopadas com zinco, cério e estrôncio.

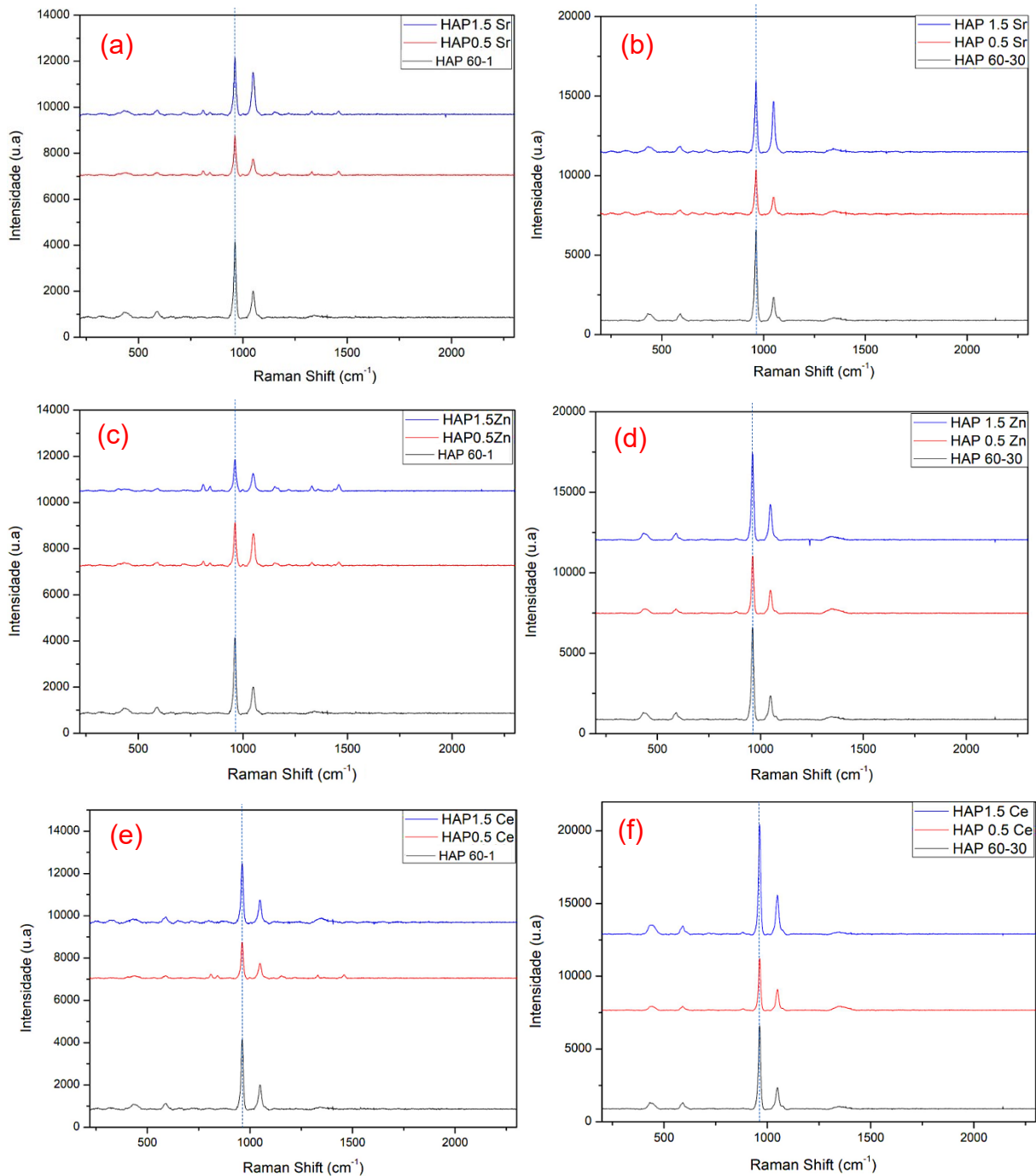
Amostra (°C-min)	a (nm)	c (nm)	D (nm)	Erro	sigma	RWP	V (nm)	Xc %	Xi %
HAP 60-30	9,403	6,857	19,152	1,05	2,66	8,48	0,525	21,666	78,359
HAP 0,5Zn 60-30	9,420	6,872	20,306	1,34	2,49	7,96	0,528	22,430	77,570
HAP 1,5Zn 60-30	9,409	6,859	19,710	1,46	2,76	8,95	0,526	21,742	78,258
HAP 0,5Ce 60-30	9,421	6,874	22,092	0,83	2,56	8,28	0,528	23,328	76,672
HAP 1,5Ce 60-30	9,407	6,861	21,107	1,48	2,76	9,03	0,526	22,948	77,052
HAP 0,5Sr 60-30	9,416	6,866	20,953	2,00	2,68	8,48	0,527	22,834	77,166
HAP 1,5Sr 60-30	9,411	6,865	21,312	1,53	2,64	8,36	0,527	20,661	79,339
HAP 60-1	9,416	6,872	21,761	1,51	2,48	7,86	0,528	22,885	77,115
HAP 0,5Zn 60-1	9,322	6,798	21,958	3,70	3,86	13,87	0,527	20,982	79,018
HAP 1,5Zn 60-1	9,406	6,857	18,538	1,39	2,58	8,47	0,527	20,354	79,646
HAP 0,5Ce 60-1	9,346	6,813	21,307	1,88	3,76	12,80	0,512	21,160	78,840
HAP 1,5Ce 60-1	9,365	6,829	21,677	2,69	3,49	12,19	0,525	22,231	77,769
HAP 0,5Sr 60-1	9,407	6,860	19,761	1,17	2,14	7,49	0,515	22,065	77,935
HAP 1,5Sr 60-1	9,407	6,860	20,938	1,12	2,17	7,58	0,519	18,222	81,778

Fonte: Elaborado pela autora

Analisando os resultados de espectroscopia Raman, disponíveis na Figura 16, é possível visualizar as bandas características para HAP com seus respectivos modos de alongamento e vibracionais. Além disso, percebe-se uma pequena banda nas amostras dopadas com cério e zinco, em torno de  $866\text{ cm}^{-1}$ , que pode ser atribuído ao alongamento simétrico das unidades HO-PO<sub>3</sub>, possivelmente devido à absorção de água pela estrutura durante a síntese. Esse efeito é mais pronunciado nas sínteses de 1 min.



Figura 16: Gráficos com os resultados de Raman para as diferentes dopagens, (a) 60°C-1min dopadas com Sr, (b) 60°C- 30min dopadas com Sr, (c) 60°C-1min dopadas com Zn, (d) 60°C- 30min dopadas com Zn, (e) 60°C-1min dopadas com Ce, (f) 60°C- 30min dopadas com Ce.



Fonte: Elaborado pela autora

Todas as amostras dopadas apresentam uma diminuição da intensidade e no valor de FWHM (*full width at half maximum*, traduzido comumente como largura meia altura), conforme pode ser visualizado na Tabela 9, corroborando com os resultados de DRX, dando indícios da eficácia da dopagem.

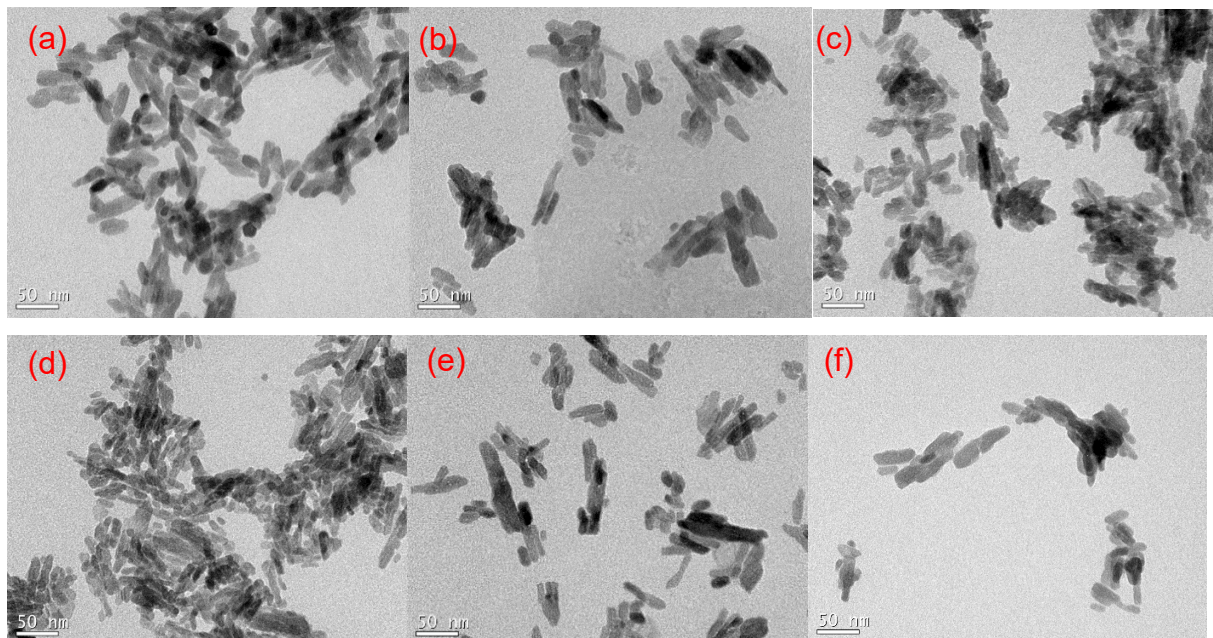
Tabela 9: Resultados do FWHM dos Raman para as diferentes dopagens.

Amostra	FWHM	Amostra	FWHM
HAP 60-30	13,790	HAP 60-1	14,972
HAP 0,5Zn 60-30	12,292	HAP 0,5Zn 60-1	13,928
HAP 1,5Zn 60-30	12,722	HAP 1,5Zn 60-1	13,553
HAP 0,5Ce 60-30	12,292	HAP 0,5Ce 60-1	12,665
HAP 1,5Ce 60-30	12,863	HAP 1,5Ce 60-1	13,513
HAP 0,5Sr 60-30	13,513	HAP 0,5Sr 60-1	12,665
HAP 1,5Sr 60-30	13,375	HAP 1,5Sr 60-1	13,491

Fonte: Elaborado pela autora

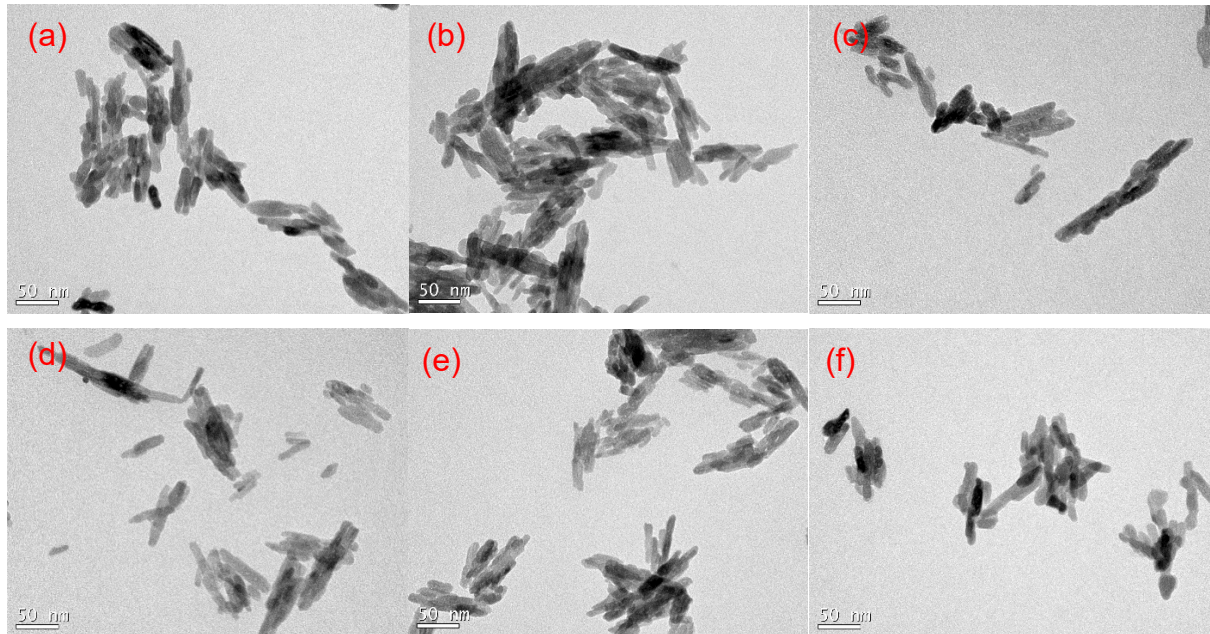
As Figura 17 e 18, junto com a Tabela 10, apresentam os resultados obtidos através da análise de TEM, que possibilitam aferir uma tendência de arredondamento das amostras passando da morfologia de bastonete para semiesférica à medida que se adiciona os elementos dopantes. A partir disso, é possível correlacionar os grupos de 1 e 30 min, pois os dois apresentam a mesma característica.

Figura 17: Imagens obtidas no TEM para as amostras de 60 °C/ 30 min dopadas: (a) 0,5 Sr; (b) 1,5 Sr; (c) 0,5 Zn; (d) 1,5 Zn; (e) 0,5 Ce; (f) 1,5 Ce.



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 18: Imagens obtidas no TEM para as amostras de 60 °C/ 1 min dopadas: (a) 0,5 Sr; (b) 1,5 Sr; (c) 0,5 Zn; (d) 1,5 Zn; (e) 0,5 Ce; (f) 1,5 Ce.



Fonte: Elaborado pela autora

Essa tendência é mais pronunciada para as amostras com 30 min de tempo de síntese, possivelmente devido ao fato desses elementos não estarem ocupando espaços dentro da rede cristalina, possibilitando que os átomos se reorganizem. No caso das amostras de 1 min, o efeito é menos evidente, pois, presumivelmente, os átomos dopantes estão ocupando o espaço do cálcio dentro da rede, mantendo a estrutura hexagonal mais alinhada.

Tabela 10: Resultados dos tamanhos de partículas obtidos por TEM e as razões entre diâmetro e comprimento das amostras dopadas.

Amostra	Tempo(min)					
	1			30		
	Diâmetro (nm)	Comprimento (nm)	Razão (D/C)	Diâmetro (nm)	Comprimento (nm)	Razão (D/C)
0,5 Zn	6,76	16,94	0,40	8,14	16,48	0,49
1,5 Zn	6,82	16,11	0,42	9,58	15,85	0,60
0,5 Sr	7,95	19,21	0,41	7,60	17,11	0,44
1,5 Sr	7,61	16,34	0,47	9,23	18,23	0,51
0,5 Ce	6,99	17,53	0,40	8,45	17,13	0,49
1,5 Ce	7,43	16,84	0,44	8,79	17,76	0,49

Fonte: Elaborado pela autora

Em relação aos elementos dopantes nas amostras com 30 min se destaca o zinco, na Figura 17 (d), o qual apresenta um visível aumento da proporção de partículas arredondadas, refletindo na razão diâmetro/comprimento (D/C) exposta na Tabela 10. Esse efeito mais pronunciado pode ser atribuído ao tamanho atômico do zinco, pois, dos elementos dopantes, ele é o único menor que o cálcio.

Com o intuito de averiguar a influência dos elementos dopantes na área superficial da HAP, foram realizadas análises de BET, sendo os dados apresentados na Tabela 11 a seguir.

Tabela 11: Resultados da análise de BET das amostras dopadas.

Amostra	Área Superficial (m <sup>2</sup> /g)	Amostra	Área Superficial (m <sup>2</sup> /g)
HAP 60-30	91	HAP 60-1	93
HAP 0,5Zn 60-30	92	HAP 0,5Zn 60-1	81
HAP 1,5Zn 60-30	94	HAP 1,5Zn 60-1	83
HAP 0,5Ce 60-30	87	HAP 0,5Ce 60-1	86
HAP 1,5Ce 60-30	83	HAP 1,5Ce 60-1	84
HAP 0,5Sr 60-30	85	HAP 0,5Sr 60-1	91
HAP 1,5Sr 60-30	70	HAP 1,5Sr 60-1	71

Fonte: Elaborado pela autora

Corroborando para os resultados anteriores apresentados até o momento, é possível afirmar que há indícios da dopagem em todas as amostras, pois houve uma mudança na área superficial das amostras.

Destaca-se que o zinco não apresentou mudança na área de superfície quando o tempo de reação é de 30 min. É possível observar ainda um efeito mais pronunciado nas amostras dopadas com zinco para o tempo de 1 min, onde a área diminui em comparação à amostra padrão sem dopagem. Esse efeito pode ser atrelado à localização dos átomos dopantes na estrutura cristalina: com o tempo menor os átomos permanecem dentro da rede cristalina, tendo como consequência o efeito de contração da estrutura mais pronunciado em relação ao maior tempo, onde os átomos encontram-se ocupando os contornos da rede cristalina.

No caso do estrôncio e o cério, ambos possuem efeitos similares entre si e independente dos tempos de reação, o que pode ser alusivo ao raio iônico desses elementos, pois são similares e maiores que o cálcio.

Averiguando o efeito do estrôncio, constatou-se um impacto considerável na área superficial, reduzindo drasticamente a área, de valores em torno de 90 m<sup>2</sup>/g para valores em torno de 70 m<sup>2</sup>/g, independente do tempo de reação. Esse efeito deve ser um ponto de atenção dependendo da aplicação, e deve ser melhor explorado para que não se torne maléfico à aplicação.

Todos os grupos de amostras deste projeto foram realizados em triplicadas, pois um dos objetivos era aferir o aspecto de reprodutibilidade do método de síntese. A análise padrão para essa avaliação foi o DRX, devido ao fácil acesso ao equipamento e baixo custo da análise, não sendo possível realizar as demais análises da mesma forma. Destaca-se que os difratogramas de DRX foram iguais entre as amostras do mesmo grupo, comprovando a reprodutibilidade deste método para obtenção das nanopartículas puras e dopadas.

## 5 CONCLUSÃO

A partir dos resultados apresentados nesta dissertação é possível aferir a eficiência do método de obtenção das nanopartículas de hidroxiapatita por meio da síntese hidrotermal por micro-ondas. A otimização dos parâmetros de síntese permite diminuir a temperatura para 60 °C, com curto período (1 e 30 min) de tempo, mantendo a estabilidade, reprodutibilidade e controle de processo na obtenção das nanopartículas de hidroxiapatita sem formação de segundas fases.

Os experimentos de produção de nanopartículas realizados permitiram compreender as influências de parâmetros (tempo e temperatura) na estabilidade da obtenção das nanopartículas. Esta pesquisa alcançou partículas com tamanhos em torno de 20 nm, e com altas áreas superficiais, na faixa de 90 m<sup>2</sup>/g para as amostras puras.

O tempo de síntese influencia diretamente na retenção de átomos hospedeiros/dopantes na estrutura da hidroxiapatita. Tempos menores fazem com que os átomos fiquem aprisionados na rede cristalina do material, enquanto tempos maiores deslocam esses átomos para a superfície, fazendo os átomos ficarem nos contornos da rede.

O método de síntese proposto é eficaz para a dopagem do material, obtendo a hidroxiapatita dopada sem formação de subfases. Outro ponto que deve ser salientado é o efeito dos elementos dopantes sobre a nanoestrutura do material. À medida que se adiciona o elemento dopante, principalmente o zinco, percebe-se uma alteração da morfologia das partículas para semiesférica, refletindo na área superficial, sendo esta conseqüentemente aumentada também para tempos de 30 min de síntese.

Por fim, conclui-se que o método de síntese hidrotermal por micro-ondas é um processo rápido e eficaz para a obtenção de nanopartículas de hidroxiapatita puras ou dopadas, com estabilidade dimensional, pois sua otimização permite a redução significativa da temperatura e o tempo do processo. A dopagem das nano-HAP mostra-se promissora, ampliando o leque de aplicações desse material e possibilitando o estudo de suas propriedades a partir desse método de obtenção.

## 5.1 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

Os resultados obtidos nesta dissertação ampliam os horizontes de aplicações e abre caminhos para trabalhos que podem ser desenvolvidos a partir dos mesmos. Diante dessa perspectiva, propomos aqui algumas sugestões de trabalhos futuros:

- Estudar outras proporções de dopantes, aumentando a sua quantidade molar;
- Estudos das propriedades luminescentes e termoluminescentes dos materiais dopados;
- Estudos in-vitro dos materiais dopados, com investigação aprofundada das suas propriedades antibacterianas;
- Alterar a temperatura de secagem do material, para ser igual ou inferior a temperatura de síntese do mesmo;
- Avaliar a citotoxicidade das amostras dopadas;
- Explorar e desenvolver o estudo da codopagem a partir dos materiais desenvolvidos, aliando os três elementos em conjunto, modulando as propriedades características desse material para o tratamento de câncer ósseo, por meio das propriedades termoluminescentes e luminescentes.

## REFERÊNCIAS

ABDELGHANY, Amr M.; MAHMOUD, Nahla; ABDOU, Yasser; EL-HUSSEINY, Fathi. Novel Strontium Borate Modified Hench's Bioglass Synthesis and Characterization for Bone Replacement. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 13, n. 1, 2023. DOI: 10.33263/BRIAC131.019. Disponível em: <https://doi.org/10.33263/BRIAC131.019>.

ADAWY, Alaa; DIAZ, Raquel. Probing the Structure, Cytocompatibility, and Antimicrobial Efficacy of Silver-, Strontium-, and Zinc-Doped Monetite. **ACS Applied Bio Materials**, v. 5, n. 4, p. 1648–1657, 2022. DOI: 10.1021/acsabm.2c00047. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00047>.

AL-WAFI, Reem; AL-GHAMDI, Attieh A.; JAFER, Rashida; AL-JUDAIBI, Awatif A.; AL-GHAMDI, Maryam A.; YAHIA, I. S.; ALBULYM, Obaid; EL-NAGGAR, A. M. Rapid synthesis of cesium-doped hydroxyapatite nanorods: characterisation and microbial activity. **Advances in Applied Ceramics**, v. 0, n. 0, p. 1–11, 2019. DOI: 10.1080/17436753.2019.1595262. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17436753.2019.1595262>.

AL-WAFI, Reem; JAFER, Rashida; YAHIA, I. S.; AL-GHAMDI, Attieh A.; AL-GHAMDI, Maryam A.; EL-NAGGAR, A. M. Fast and easy synthesis of novel Strontium apatite nanostructured phase: Structure, spectroscopy, and dielectric analysis. **Ceramics International**, v. 43, n. 18, p. 17153–17159, 2017. DOI: 10.1016/j.ceramint.2017.09.137. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2017.09.137>.

ALI, Ashraf F.; ALROWAILI, Ziyad A.; EL-GIAR, Emad M.; AHMED, Manar M.; EL-KADY, Abeer M. Novel green synthesis of hydroxyapatite uniform nanorods via microwave-hydrothermal route using licorice root extract as template. **Ceramics International**, v. 47, n. 3, p. 3928–3937, 2021. DOI: 10.1016/j.ceramint.2020.09.256. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.09.256>.

BALU, Satheesh kumar; ANDRA, Swetha; JEEVANANDAM, Jaison; S, Manisha Vidyavathy; V, Sampath. Emerging marine derived nanohydroxyapatite and their composites for implant and biomedical applications. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 119, p. 104523, 2021. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2021.104523. Disponível em:



<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104523>.

BENSALEM, Azzedine; KUCUKOSMAN, Oguz Kaan; RASZKIEWICZ, James; TOPKAYA, Ferhat. Synthesis, characterization, bactericidal activity, and mechanical properties of hydroxyapatite nano powders impregnated with silver and zinc oxide nanoparticles (Ag-ZnO-Hap). **Ceramics International**, [S.L.], v. 47, n. 15, p. 21319–21324, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.04.139>.

BILECKA, Idalia; NIEDERBERGER, Markus. Microwave chemistry for inorganic nanomaterials synthesis. **Nanoscale**, v. 2, n. 8, p. 1358–1374, 2010. DOI: 10.1039/b9nr00377k. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/b9nr00377k>.

CAI, Zhengwei; WANG, Xinyu; ZHANG, Zongrui; HAN, Yingchao; LUO, Jing; HUANG, Mingzheng; ZHANG, Bowen; HOU, Yuanjing. Large-scale and fast synthesis of nano-hydroxyapatite powder by a microwave-hydrothermal method. **RSC Advances**, v. 9, n. 24, p. 13623–13630, 2019. DOI: 10.1039/c9ra00091g. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c9ra00091g>.

COSTA, CRISTIANE DA. **Utilização de Irradiação Micro-ondas na prolimerização em emulsão**. 2009. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/92298>

CRYSTALLOGRAPHY OPEN DATABASE. **COD**. Disponível em: <http://www.crystallography.net/cod/>. Acesso em: 26 fev. 2023.

DAVIS, J. R. Overview of Biomaterials. **Material for medical devices**, p. 315, 2003. DOI: 10.1361/hmmd2003p001. Disponível em: <https://doi.org/10.1361/hmmd2003p001>.

DOBOSZ, Justyna; HULL, Sylwia; ZAWADZKI, Mirosław. Calcium hydroxyapatite supported cobalt catalysts for ethanol steam reforming: Effect of the incorporation method of active phase. **Studia Universitatis Babes-Bolyai Chemia**, [S. l.], v. 63, n. 1, p. 215–237, 2018. DOI: 10.24193/subbchem.2018.1.16.

FALLIS, A. Biomaterials: Body parts of the future. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.

FU, Lian Hua; LIU, Yan Jun; MA, Ming Guo; ZHANG, Xue Ming; XUE, Zhi Min; ZHU, Jie Fang. Microwave-assisted hydrothermal synthesis of cellulose/hydroxyapatite nanocomposites. **Polymers**, v. 8, n. 9, p. 1–13, 2016. DOI: 10.3390/polym8090316. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym8090316>.

FRIZZO, Marcela Sagrilo. **Microwave-assisted hydrothermal synthesis of doped titanium dioxide quantumdots and its application in photocatalysis**. 2021. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA, Florianópolis, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/231204>.

GALARRAGA-VINUEZA, M. E.; MESQUITA-GUIMARÃES, J.; MAGINI, R. S.; SOUZA, J. C. M.; FREDEL, M. C.; BOCCACCINI, A. R. Anti-biofilm properties of bioactive glasses embedding organic active compounds. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 105, n. 2, p. 672–679, 2017. DOI: 10.1002/jbm.a.35934. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35934>.

GLEITER, H. **NANOSTRUCTURED MATERIALS: BASIC CONCEPTS AND MICROSTRUCTURE**, 2000. Disponível em: [www.elsevier.com/locate/actamat](http://www.elsevier.com/locate/actamat).

GOPI, D.; INDIRA, J.; NITHIYA, S.; KAVITHA, L.; MUDALI, U. Kamachi; KANIMOZHI, K. Influence of surfactant concentration on nanohydroxyapatite growth. **Bulletin of Materials Science**, v. 36, n. 5, p. 799–805, 2013. DOI: 10.1007/s12034-013-0540-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12034-013-0540-6>.

GOUVEIA, Paula F.; MESQUITA-GUIMARÃES, Joana; GALÁRRAGA-VINUEZA, María E.; SOUZA, Júlio C. M.; SILVA, Filipe S.; FREDEL, Márcio C.; BOCCACCINI, Aldo R.; DETSCH, Rainer; HENRIQUES, Bruno. In-vitro mechanical and biological evaluation of novel zirconia reinforced bioglass scaffolds for bone repair. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, p. 104164, 2020. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2020.104164. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116544>.

GUO, Haifeng; ZHOU, Zhiqiang; YE, Feng; LI, Guoping; ZHANG, Zhiheng. Preparation of magnetic, luminescent and mesoporous hydroxyapatite nanospindles with high specific surface area. **Xiyou Jinshu Cailiao Yu Gongcheng/Rare Metal Materials and Engineering**, v. 43, n. 11, p. 2647–2651, 2014. DOI: 10.1016/s1875-5372(15)60019-4. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5372\(15\)60019-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5372(15)60019-4).

HASSAN, Mozan; SULAIMAN, Mohsin; YUVARAJU, Priya Dharshini; GALIWANGO, Emmanuel; REHMAN, Ihtesham Ur; AL-MARZOUQI, Ali H.; KHALEEL, Abbas; MOHSIN, Sahar. Biomimetic PLGA/Strontium-Zinc Nano Hydroxyapatite Composite Scaffolds for Bone Regeneration. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 13, n. 1, 2022. DOI: 10.3390/jfb13010013. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jfb13010013>.

IWAMOTO, Takashi; HIEDA, Yohki; KOGAI, Yasumichi. Physicochemical and

microstructural properties of porous Zn-doped hydroxyapatite ceramics: cell behavior on their surfaces. **Journal of Porous Materials**, v. 29, n. 6, p. 1759–1770, 2022. DOI: 10.1007/s10934-022-01281-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10934-022-01281-7>;

KAI, K. C. **Síntese, caracterização físico-química e avaliação biológica in vitro de cerâmicas de fosfato de cálcio dopadas com magnésio e zinco**. 2012. Universidade Federal do ABC, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/206088/PCEM0489-D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>

KAPPE, C. Oliver. **Controlled microwave heating in modern organic synthesis** *Angewandte Chemie - International Edition*, 2004. DOI: 10.1002/anie.200400655. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200400655>.

KARUNAKARAN, Gopalu; KUMAR, Govindan Suresh; CHO, Eun Bum; SUNWOO, Young; KOLESNIKOV, Evgeny; KUZNETSOV, Denis. Microwave-assisted hydrothermal synthesis of mesoporous carbonated hydroxyapatite with tunable nanoscale characteristics for biomedical applications. **Ceramics International**, v. 45, n. 1, p. 970–977, 2019. DOI: 10.1016/j.ceramint.2018.09.273. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.09.273>.

KOLESNIKOV, I. E.; NIKOLAEV, A. M.; LÄHDERANTA, E.; FRANK-KAMENETSKAYA, O. V.; KUZ'MINA, M. A. Structural and luminescence properties of Ce<sup>3+</sup>-doped hydroxyapatite nanocrystalline powders. **Optical Materials**, v. 99, n. October 2019, 2020. DOI: 10.1016/j.optmat.2019.109550. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.optmat.2019.109550>.

KOSE, Nusret; AYSE KOSE, Aydan. **Application of Nanomaterials in Prevention of Bone and Joint Infections**: Elsevier Inc., 2015. DOI: 10.1016/B978-0-12-801317-5.00007-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801317-5.00007-4>.

KUŚNIERUK, Sylwia; WOJNAROWICZ, Jacek; CHODARA, Agnieszka; CHUDOBA, Tadeusz; GIERLOTKA, Stanislaw; LOJKOWSKI, Witold. Influence of hydrothermal synthesis parameters on the properties of hydroxyapatite nanoparticles. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 7, n. 1, p. 1586–1601, 2016. DOI: 10.3762/bjnano.7.153. Disponível em: <https://doi.org/10.3762/bjnano.7.153>.

KUMAR, Govindan Suresh; KARUNAKARAN, Gopalu; GIRIJA, Easwaradas Kreedapathy; KOLESNIKOV, Evgeny; VAN MINH, Nguyen; GORSHENKOV, Mikhail

V.; KUZNETSOV, Denis. Size and morphology-controlled synthesis of mesoporous hydroxyapatite nanocrystals by microwave-assisted hydrothermal method. **Ceramics International**, [S.L.], v. 44, n. 10, p. 11257-11264, jul. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.03.170>.

LIU, Yu-Cheng; LEE, Ying-Te; HUANG, Tse-Chiang; LIN, Geng-Sheng; CHEN, Yi-Wen; LEE, Bor-Shiunn; TUNG, Kuo-Lun. In Vitro Bioactivity and Antibacterial Activity of Strontium-, Magnesium-, and Zinc-Multidoped Hydroxyapatite Porous Coatings Applied via Atmospheric Plasma Spraying. **Acs Applied Bio Materials**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 2523-2533, 16 fev. 2021. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acsabm.0c01535>.

LU, Teliang; YUAN, Xinyuan; ZHANG, Luhui; HE, Fupo; WANG, Xiaolan; ZHANG, Yu; YE, Jiandong. High throughput synthesis and screening of zinc-doped biphasic calcium phosphate for bone regeneration. **Applied Materials Today**, v. 25, 2021. DOI: 10.1016/j.apmt.2021.101225. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2021.101225>.

MARZOUK, M. A.; GHONEIM, N. A. Gamma irradiation and crystallization effects on the photoluminescence properties of soda lime fluorophosphates host glass activated with Ce<sup>4+</sup>, Dy<sup>3+</sup> or Pr<sup>3+</sup> ions. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 174, n. March, p. 108893, 2020. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2020.108893. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2020.108893>.

MATAMOROS-VELOZA, Zully; RENDON-ANGELES, Juan Carlos; YANAGISAWA, Kazumichi; UEDA, Tadaharu; ZHU, Kongjun; MORENO-PEREZ, Benjamin. Preparation of silicon hydroxyapatite nanopowders under microwave-assisted hydrothermal method. **Nanomaterials**, v. 11, n. 6, p. 1–16, 2021. DOI: 10.3390/nano11061548. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nano11061548>.

MONDAL, Sudip; NGUYEN, Van Tu; PARK, Sumin; CHOI, Jaeyeop; THIEN VO, Thi Mai; SHIN, Joong Ho; KANG, Yeon Hee; OH, Junghwan. Rare earth element doped hydroxyapatite luminescent bioceramics contrast agent for enhanced biomedical imaging and therapeutic applications. **Ceramics International**, v. 46, n. 18, p. 29249–29260, 2020. DOI: 10.1016/j.ceramint.2020.08.099. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.08.099>.

NIFANT'EV, Ilya; KOMAROV, Pavel; OVCHINNIKOVA, Valeriya; KISELEV, Artem; MINYAEV, Mikhail; IVCHENKO, Pavel. Comparative experimental and theoretical study of Mg, al and zn aryloxy complexes in copolymerization of cyclic

esters: The role of the metal coordination in formation of random copolymers. **Polymers**, v. 12, n. 10, p. 1–23, 2020. DOI: 10.3390/polym12102273.

PAJARES-CHAMORRO, Natalia; CHATZISTAVROU, Xanthippi. Bioactive Glass Nanoparticles for Tissue Regeneration. **ACS Omega**, v. 5, n. 22, p. 12716–12726, 2020. DOI: 10.1021/acsomega.0c00180. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c00180>

PARK, So Yeon; KIM, Kyung Il; PARK, Sung Pyo; LEE, Jung Heon; JUNG, Hyun Suk. Aspartic Acid-Assisted Synthesis of Multifunctional Strontium-Substituted Hydroxyapatite Microspheres. **Crystal Growth and Design**, v. 16, n. 8, p. 4318–4326, 2016. DOI: 10.1021/acs.cgd.6b00420. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00420>.

PATEL, Nr; GOHIL, Pp. A review on biomaterials: scope, applications & human anatomy significance. **International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering**, v. 2, n. 4, p. 91–101, 2012.

PICCIRILLO, C.; PINTO, R. A.; TOBALDI, D. M.; PULLAR, R. C.; LABRINCHA, J. A.; PINTADO, M. M. E.; CASTRO, P. M. L. Light induced antibacterial activity and photocatalytic properties of Ag/3PO<sub>4</sub> -based material of marine origin. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 296, n. January 2015, p. 40–47, 2015. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2014.09.012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotochem.2014.09.012>.

QI, Chao; ZHU, Ying Jie; LU, Bing Qiang; ZHAO, Xin Yu; ZHAO, Jing; CHEN, Feng; WU, Jin. Hydroxyapatite hierarchically nanostructured porous hollow microspheres: Rapid, sustainable microwave-hydrothermal synthesis by using creatine phosphate as an organic phosphorus source and application in drug delivery and protein adsorption. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 17, p. 5332–5341, 2013. DOI: 10.1002/chem.201203886. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1002/chem.201203886>.

RAJHI, F. Y.; YAHIA, I. S.; ZAHRAN, H. Y.; KILANY, Mona. Synthesis, structural, optical, dielectric properties, gamma radiation attenuation, and antimicrobial activity of V-doped hydroxyapatite nanorods. **Materials Today Communications**, v. 26, n. November 2020, p. 101981, 2021. a. DOI: 10.1016/j.mtcomm.2020.101981. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101981>.

RAJHI, F. Y.; YAHIA, I. S.; ZAHRAN, H. Y.; KILANY, Mona. Synthesis, structural, optical, dielectric properties, gamma radiation attenuation, and antimicrobial

activity of V-doped hydroxyapatite nanorods. **Materials Today Communications**, v. 26, n. December 2020, p. 101981, 2021. b. DOI: 10.1016/j.mtcomm.2020.101981. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101981>.

SÁNCHEZ-CAMPOS, Daniel; VALDERRAMA, Maria Isabel Reyes; LÓPEZ-ORTÍZ, Susana; SALADO-LEZA, Daniela; FERNÁNDEZ-GARCÍA, María Eufemia; MENDOZA-ANAYA, Demetrio; SALINAS-RODRÍGUEZ, Eleazar; RODRÍGUEZ-LUGO, Ventura. Modulated monoclinic hydroxyapatite: The effect of ph in the microwave assisted method. **Minerals**, v. 11, n. 3, p. 1–13, 2021. DOI: 10.3390/min11030314. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/min11030314>.

SANTOS, THAIANE MARIA BALESTRERI KNOFF DOS. **Fabricação E Caracterização De Biocompósitos De Poli (Ácido L- Lático-Co-Ácido D,L-Lático) (Pldlla) Com Fosfatos De Cálcio Dopados Com Estrôncio (Sr-Ca/P)**. 2016. Universidade Federal de Santa Catarina, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/206088/PCEM0489-D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>.

SARATH CHANDRA, V.; ELAYARAJA, Kolanthai; THANIGAI ARUL, K.; FERRARIS, Sara; SPRIANO, Silvia; FERRARIS, Monica; ASOKAN, K.; NARAYANA KALKURA, S. Synthesis of magnetic hydroxyapatite by hydrothermal–microwave technique: Dielectric, protein adsorption, blood compatibility and drug release studies. **Ceramics International**, v. 41, n. 10, p. 13153–13163, 2015. DOI: 10.1016/j.ceramint.2015.07.088. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.07.088>.

SEDEL, Laurent; REY, Christian. *Bioceramics*, Volume 10. [S. l.], v. 10, n. October, p. 265–268, 1997.

SHI, Dezhi; TONG, Haihang; LV, Mengying; LUO, Dan; WANG, Pan; XU, Xiaoyi; HAN, Zhiyong. Optimization of hydrothermal synthesis of hydroxyapatite from chicken eggshell waste for effective adsorption of aqueous Pb(II). **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, n. 41, p. 58189–58205, 2021. a. DOI: 10.1007/s11356-021-14772-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14772-y>.

SHI, Haishan; YE, Xiaoling; ZHANG, Jing; WU, Tingting; YU, Tao; ZHOU, Changren; YE, Jiandong. A thermostability perspective on enhancing physicochemical and cytological characteristics of octacalcium phosphate by doping iron and strontium. **Bioactive Materials**, v. 6, n. 5, p. 1267–1282, 2021. b. DOI:

10.1016/j.bioactmat.2020.10.025. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.10.025>.

DE BORTOLI, Leticia Silva. **Síntese Verde de Nanopartículas de Ouro Livres de Ligantes por Ablação a Laser em Meio Aquoso e seu Potencial de Aplicação em Sensores Eletroquímicos**. 2022. UFSC, Florianópolis, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/231263>.

SIMON, Anitha T.; CHATTOPADHYAY, Arun; GHOSH, Siddhartha Sankar. In Vitro Therapeutic Attributes of Luminescent Hydroxyapatite Nanoparticles in Codelivery Module. **ACS Applied Bio Materials**, v. 5, n. 6, p. 2741–2753, 2022. DOI: 10.1021/acsabm.2c00201. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00201>.

SINGH, Gurdyal; JOLLY, Sukhwinder Singh; SINGH, Ravinder Pal. Investigation of surfactant role in synthesis of hydroxyapatite nanorods under microwave and hydrothermal conditions. **Materials Today: Proceedings**, v. 26, p. 2701–2710, 2019. DOI: 10.1016/j.matpr.2020.02.568. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.568>.

SINGH, Gurdyal; SINGH, Ravinder Pal; JOLLY, Sukhwinder Singh. Customized hydroxyapatites for bone-tissue engineering and drug delivery applications: a review. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 94, n. 3, p. 505–530, 2020. DOI: 10.1007/s10971-020-05222-1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10971-020-05222-1>.

SYAMCHAND, Sasidharanpillai S.; PRIYA, Sulochana; SONY, George. Hydroxyapatite nanocrystals dually doped with fluorescent and paramagnetic labels for bimodal (luminomagnetic) cell imaging. **Microchimica Acta**, v. 182, n. 5–6, p. 1213–1221, 2015. DOI: 10.1007/s00604-014-1421-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00604-014-1421-4>.

TAGHIPOUR, Parisa; ZOLFAGHARPOUR, Farhad; DANESHVAR, Hamideh; ZIAIE, Farhood. Thermoluminescence dose–response of synthesized and doped hydroxyapatite: effect of formed crystal phases. **Luminescence**, v. 37, n. 5, p. 742–757, 2022. DOI: 10.1002/bio.4217. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bio.4217>.

TOHIDNEZHAD, Mersedeh et al. Effects of strontium-doped  $\beta$ -tricalcium scaffold on longitudinal nuclear factor-kappa beta and vascular endothelial growth factor receptor-2 promoter activities during healing in a murine critical-size bone defect model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 9, 2020. DOI: 10.3390/ijms21093208. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21093208>.

VILLASEÑOR CERÓN, L. S.; RODRÍGUEZ LUGO, V.; ARENAS ALATORRE, J. A.; FERNÁNDEZ-GARCIA, M. E.; REYES-VALDERRAMA, M. I.; GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, P.; MENDOZA ANAYA, D. Characterization of hap nanostructures doped with AgNp and the gamma radiation effects. **Results in Physics**, v. 15, n. September, p. 102702, 2019. DOI: 10.1016/j.rinp.2019.102702. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rinp.2019.102702>.

ZHOU, Huan; ZHANG, Mingjie; KONG, Shiqing; HOU, Saisai; YANG, Mengmeng; CHAI, Hong; BHADURI, Sarit B.; YANG, Lei; DENG, Linhong. Microwave hydrothermal synthesis of calcium phosphates using inorganic condensed phosphate salts as precursors. **Materials Letters**, [S.L.], v. 180, p. 239-242, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2016.05.165>.

WANG, Peipei; LI, Caihong; GONG, Haiyan; JIANG, Xuerong; WANG, Hongqiang; LI, Kaixing. Effects of synthesis conditions on the morphology of hydroxyapatite nanoparticles produced by wet chemical process. **Powder Technology**, v. 203, n. 2, p. 315–321, 2010. DOI: 10.1016/j.powtec.2010.05.023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2010.05.023>.

WANG, Yan; LI, Yiming; ZHANG, Yong; WEI, Wei. Enhanced brilliant blue FCF adsorption using microwave-hydrothermal synthesized hydroxyapatite nanoparticles. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 41, n. 9, p. 1346–1355, 2020. DOI: 10.1080/01932691.2019.1623695. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01932691.2019.1623695>.

WANG, Yong Zai; FU, Ying. Microwave-hydrothermal synthesis and characterization of hydroxyapatite nanocrystallites. **Materials Letters**, v. 65, n. 23–24, p. 3388–3390, 2011. DOI: 10.1016/j.matlet.2011.07.095. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2011.07.095>.

XU, Wei li; LIU, Bing; WANG, Yin chuan; XIAO, Gui yong; CHEN, Xin; XU, Wen hua; LU, Yu peng. A facile strategy for one-step hydrothermal preparation of porous hydroxyapatite microspheres with core–shell structure. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 17, p. 320–328, 2022. DOI: 10.1016/j.jmrt.2022.01.001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2022.01.001>.

YANG, Guijun; PARK, Soo Jin. Conventional and microwave hydrothermal synthesis and application of functional materials: A review. **Materials**, v. 12, n. 7, 2019. DOI: 10.3390/ma12071177. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma12071177>.

YUAN, Xinyuan; XU, Yubin; LU, Teliang; HE, Fupo; ZHANG, Luhui; HE,



Qixuan; YE, Jiandong. Enhancing the bioactivity of hydroxyapatite bioceramic via encapsulating with silica-based bioactive glass sol. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 128, n. December 2021, p. 105104, 2022. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2022.105104. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2022.105104>.