

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Escola de Engenharia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais

WILBUR TRAJANO GUERIN COELHO

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CIMENTO DE FOSFATO
TRICÁLCICO COM ADIÇÃO DE ALGINATO DE SÓDIO**

Dissertação para obtenção do título de Mestre em Engenharia

Porto Alegre

2013

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Escola de Engenharia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais

WILBUR TRAJANO GUERIN COELHO
Mestre em Engenharia de Materiais

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CIMENTO DE FOSFATO
TRICÁLCICO COM ADIÇÃO DE ALGINATO DE SÓDIO**

Trabalho realizado no Departamento de Materiais da Escola de Engenharia da UFRGS, dentro do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais - PPGEM, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia.

Área de Concentração: Ciência dos Materiais.

Porto Alegre

2013

Orientador: Prof. Dr. Luis Alberto dos Santos - UFRGS

Co-orientador: Prof. Dr. André Luiz Jardini Munhoz - UNICAMP

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Eliana Cristina da Silva Rigo (USP)

Profa. Dra. Vânia Caldas Souza (PPGE3M/UFRGS)

Prof. Dr. Altair Soria Pereira (DEMAT/UFRGS)

Prof. Dr. Telmo Roberto Strohaecker

Coordenador do PPGEM

Porto Alegre

2013

“Os problemas significativos que enfrentamos não podem ser resolvidos no mesmo nível de pensamento em que estávamos quando os criamos.”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não poderia ser concluído sem a ajuda de diversas pessoas às quais presto minha sincera homenagem:

Aos Professores Dr. Luis Alberto dos Santos e Dr. André Luiz Jardini Munhoz, pela excelente orientação nesta dissertação, por todo o aprendizado durante este período e períodos anteriores, além da confiança e apoio para a realização deste trabalho, bem como ao LABIOMAT - Laboratório de Biomateriais - da Escola de Engenharia da UFRGS;

Aos amigos do LABIOMAT - Laboratório de Biomateriais, Camila Escobar, Douglas Marques, Juliana Fernandes, Leticia Vasconcelos, Loreley Morejon, Mônica Thurmer e Rafaela Vieira pela ajuda e amizade.

A todo o pessoal do CME – Centro de Microscopia Eletrônica pela ajuda na preparação das amostras de MEV e em especial para o professor Luis Frederico Dick pelo curso para operar o MEV e auxílio nessa análise.

Ao professor Marcelo Duarte Mabilde pelo apoio e compreensão durante o trajeto deste trabalho.

Aos meus pais Dalila e Ladislau, por me educarem. Tudo o que eu sou hoje eu devo a eles.

A minha esposa, Jacqueline do Amaral Belmonte pelo carinho, incentivo e compreensão.

Ao CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

A UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul – pelo excelente ensino público, gratuito e de qualidade.

Resumo

Os cimentos de fosfato de cálcio (CFC) são substitutos ósseos com grande potencial de utilização em ortopedia, traumatologia e odontologia devido à sua biocompatibilidade, bioatividade, osteocondução e osteotransdutividade. Uma das grandes dificuldades do uso deste tipo de cimento é a sua baixa resistência mecânica, devido à presença de fases indesejáveis, como a fase beta-fosfato tricálcico. Com o objetivo de se obter cimentos de fosfato de cálcio mais resistentes, foram estudadas as condições de obtenção do alfa-TCP nas temperaturas de 1300°C, 1400°C e 1500°C com tempo de calcinação de 2h. As amostras de cimento foram analisadas quanto às fases cristalinas, densidade, porosidade e resistência mecânica. O CFC foi misturado com líquido de cura contendo 1, 2 e 3% de alginato de sódio e conformado em corpos de prova, verificando-se a influência destas concentrações no tempo de cura do cimento, na porosidade aparente, na formação de fases cristalinas e na resistência à compressão. Todos os testes foram realizados após cura por 24 horas em ambiente com 100% de umidade e imersos em SBF (Simulated Body Fluid) por 1, 7, 14 e 21 dias. Os resultados obtidos demonstram que as temperaturas de síntese estudadas influenciam fortemente nas fases obtidas e nas propriedades mecânicas do cimento resultante. Observou-se um significativo incremento da resistência à compressão adicionando-se alginato de sódio ao CFC e que o sistema de CFC e alginato de sódio possibilitou a validade do uso de prototipagem de corpos de prova com resistência mecânica adequada ao manuseio.

Abstract

The calcium phosphate cements (CPC's) are bone substitutes with great potential for use in orthopedics, traumatology and dentistry due to its biocompatibility, bioactivity, osteoconduction and osteotransduction. One of the major difficulties in employing this type of cement is its low mechanical strength because of the presence of unwanted phases, such as beta-tricalcium phosphate phase. With the objective to obtain calcium phosphate cements more resistant, the conditions for obtaining alpha-TCP at temperatures of 1300°C, 1400 ° C and 1500 ° C with a time of 2h calcination were studied. Cement samples were analyzed for crystalline phases, density, porosity and mechanical strength. CPC was mixed with setting liquid containing 1, 2 and 3% of sodium alginate and formed into test specimens, verifying the influence of these concentrations in setting time of the cement, the porosity, the formation of crystalline phases and resistance to compression. All tests were performed after curing for 24 hours in an environment with 100% humidity and immersed in SBF (Simulated Body Fluid) for 1, 7, 14 and 21 days. The results show that the synthesis temperatures studied strongly influence the obtained phases and the mechanical properties of the resulting cement. There was a significant increase in compressive strength by adding sodium alginate CPC and CPC system and sodium alginate enabled the validity of the use of prototyping specimens with adequate handling strength.

Sumário

AGRADECIMENTOS	5
Resumo	6
Abstract.....	7
Sumário.....	8
Índice de figuras	11
Lista de tabelas	13
Lista de abreviações.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVO	16
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.1 Biomateriais.....	17
3.2 Definição e Classificação dos biomateriais	17
3.3 Biocompatibilidade e Biofuncionalidade	19
3.4 Biocerâmicas	19
3.5. Cimentos.....	20
3.5.1. Cimento Hidráulico Convencional	20
3.5.2. Cimentos Biomédicos.....	21
3.5.3. Cimento de Fosfato de Cálcio (CFC).	23
3.5.4 - Sistema alfa-TCP.	27
3.5.4.1 - Síntese do cimento de fosfato tricálcico.....	29
3.5.4.2 - Reação de Cura.....	30
3.5.4.3 - Razão líquido-pó (L/P), porosidade e resistência mecânica.	31
3.5.4.4 - Determinação do potencial de Hidrogênio (pH).	32
3.6 - Alginatos	33
3.6.1 - alginato de sódio.	33
3.6.2 - Aplicações de alginatos.....	34

3.7 - Prototipagem rápida.....	36
3.7.1 - Principais sistemas de prototipagem rápida.....	39
3.7.2 - Biocerâmica Porosa Prototipada para Implante.....	41
3.8 - Utilização do SBF.....	42
3.9 - O tecido ósseo.....	43
3.10 - Resistência mecânica à compressão diametral.....	45
4 - MATERIAIS E MÉTODOS.....	47
4.1 – Síntese do CFC rico em alfa-TCP.....	47
4.2 – Caracterização do CFC.....	50
4.2.1 – Difração de raios X.....	50
4.2.2 Granulometria por Difração de Laser.....	50
4.2.3 Determinação dos tempos de cura.....	50
4.2.4 – Corpos de prova para ensaios de resistência à compressão.....	51
4.2.5 - Análise de pH.....	51
4.2.6 - Porosidade aparente, densidade aparente e absorção de água.....	51
4.2.7 - Caracterização da resistência mecânica à compressão simples para cimentos ...	52
4.2.8 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	53
4.3 - Prototipagem rápida.....	53
5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	58
5.1 - Síntese do cimento de fosfato tricálcico.....	58
5.1.1 - Análise por difração de raios X.....	58
5.1.2 - Tamanho de partícula.....	59
5.1.2 - Análise do pH.....	60
5.1.3 - Porosidade Aparente, Absorção de água, Densidade Aparente e Densidade Específica.....	61
5.1.4 - Determinação da reação de cura – tempo de cura.....	64
5.1.5 - Resistência mecânica à compressão.....	64

5.1.6 - Microscopia eletrônica de Varredura	65
5.2 - Adição de alginato de sódio ao CFC	67
5.2.1 - Determinação do tempo de cura	67
5.2.2 - Análise do pH	68
5.2.3 - Porosidade aparente, densidade aparente e absorção de água.....	68
5.2.4 - Resistência mecânica à compressão	70
5.2.5 - Análise de difração raios X	72
5.2.6 - Microscopia Eletrônica de Varredura	73
5.3 - Prototipagem rápida	76
5.3.1 - Viscosidades dos líquidos para a cura do CFC	76
5.3.2 - Avaliação de <i>shell - core</i>	76
5.3.3 - Adequação das amostras	78
5.3.4 - Difração de Raios X	81
5.3.5 - Porosidade aparente, Densidade Aparente e Absorção de água.....	82
5.3.6 - Resistência mecânica	85
5.3.7 - Análise por MEV	87
6 - CONCLUSÕES.....	91
7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	93
8. REFERÊNCIAS	94

Índice de figuras

Figura 1 - Diagrama de fases $Mg_3(PO_4)_2$ e $Ca_3(PO_4)_2$ (CARRODEGUAS <i>et al</i> , 2008).	29
Figura 2 – Representação do funcionamento da impressão por jateamento.....	40
Figura 3 - Crânio prototipado, demonstrando duas prototipagens em impressora 3D que se encaixam perfeitamente inclusive entre furos e pinos (parte branca e parte preta) (BIOFABRIS-INCT).	41
Figura 4 - Estrutura do tecido ósseo. (adaptada de Martini 1989).....	44
Figura 5 - Tensão aplicada diametralmente em um corpo de prova.	46
Figura 6 - Caminho do líquido para ir do reservatório ao cabeçote da impressora.	54
Figura 7 - Computador utilizando o <i>software</i> que comanda a impressora 3D.	55
Figura 8 – Na parte superior está a mesa de suporte das peças da impressora com 20 camadas de CFC. Cada camada de CFC tem 0,1 mm de altura. Na parte inferior encontra-se a mesa de alimentação.....	56
Figura 9 - Tela do <i>software</i> da impressora 3D, mostrando o tempo de execução e a quantidade de líquido utilizado.....	56
Figura 10 - Tela do software com o protótipo da parte superior da mandíbula e outras peças.	57
Figura 11 - Difractograma de raios X das fases cristalinas presentes do fosfato de cálcio.	59
Figura 12 - Análise granulométrica apresentando aspecto bimodal das amostras.	60
Figura 13 - Porosidade Aparente das amostras de cimento obtidas a diferentes temperaturas.	62
Figura 14 - Absorção de Água das amostras de cimento obtidas a diferentes temperaturas.....	63
Figura 15 - Densidade Aparente das amostras de cimento obtidas a diferentes temperaturas.	63
Figura 16 - Resistência mecânica à compressão de CFC obtido a diferentes temperaturas.	65
Figura 17 - Micrografia obtida por MEV mostrando a estrutura do Cimento de Fosfato de Cálcio calcinado em diferentes temperaturas.	66
Figura 18 - Porosidade aparente em CFC adicionado de alginato de sódio.....	69
Figura 19 - Densidade aparente do CFC adicionado de alginato de sódio	69
Figura 20 - Absorção de água do CFC adicionado de alginato de sódio	70
Figura 21 - Resistência à compressão em função da adição de alginato de sódio e tempo de imersão em SBF.....	71
Figura 22 – Resistência à compressão em função de teor de alginato de sódio.....	72
Figura 23 - Identificação das fases cristalinas para a amostra de controle e com adição de 1, 2 e 3% de alginato de sódio.	73
Figura 24 – Micrografia obtida por MEV na superfície de fratura da amostra de controle e com 1, 2 e 3% de alginato de sódio	74
Figura 25 – Micrografia obtida por MEV na superfície de fratura da amostra de controle e com 1, 2 e 3% de alginato de sódio.....	75
Figura 26 – Micrografia obtida por MEV na superfície de fratura da amostra de controle e com 1, 2 e 3% de alginato de sódio evidenciando CDHA.	75

Figura 27 - Foto de uma camada aspergida nos locais das peças.....	77
Figura 28 - Foto da parte superior da mandíbula recém prototipada.....	78
Figura 29 - Retirada da camada de cimento externa.....	79
Figura 30 - Peças prototipadas em impressora 3D sem alginato de sódio e que ficaram em 100% de umidade por um dia.....	79
Figura 31 - Peças prototipadas em impressora 3D com 1% de alginato de sódio e que ficaram em 100% de umidade por um dia.....	80
Figura 32 - Peças prototipadas em impressora 3D com 2% de alginato de sódio e que ficaram em 100% de umidade por um dia.....	80
Figura 33 - Peças prototipadas em impressora 3D com 3% de alginato de sódio e que ficaram em 100% de umidade por um dia.....	80
Figura 34 - Ampliação em uma peça prototipada em impressora 3D com 3% de alginato de sódio e que ficou em 100% de umidade por um dia.....	81
Figura 35 - DRX de CFC com 0, 1, 2 e 3% de alginato de sódio imersos sete dias em SBF.....	82
Figura 36 - Porosidade aparente das peças confeccionadas na impressora 3D com diferentes percentuais de alginato de sódio e imersas em SBF por diferentes períodos.....	83
Figura 37 - Densidade Aparente das peças confeccionadas na impressora 3D com diferentes percentuais de alginato de sódio e imersas em SBF por períodos pré-determinados.....	84
Figura 38 - Absorção de Água das peças confeccionadas na impressora 3D com diferentes percentuais de alginato de sódio e imersas em SBF por períodos pré-determinados.....	85
Figura 39 - Ensaio de compressão das peças confeccionadas na impressora 3D com diferentes percentuais de alginato de sódio e imersas em SBF por períodos pré-determinados.....	86
Figura 40 - Resistência mecânica a compressão diametral das peças confeccionadas na impressora 3D com diferentes percentuais de alginato de sódio e imersas em SBF por diferentes períodos.....	87
Figura 41 – Micrografia obtida por MEV da região da fratura com ampliação de 100 vezes.....	88
Figura 42 - Micrografia obtida por MEV da região da fratura com ampliação de 1.000 vezes.....	88
Figura 43 - Micrografia obtida por MEV da região da fratura.....	89
Figura 44 - Micrografia obtida por MEV da superfície da amostra.....	89

Lista de tabelas

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens dos cimentos de fosfato de cálcio (DOROZHKIN, 2009).	25
Tabela 2 - Comparação entre a concentração iônica no SBF e no plasma humano.....	43
Tabela 3 - Propriedades mecânicas típicas para um osso cortical humano.....	44
Tabela 4 - Valores de resistência à compressão para o tecido ósseo esponjoso.	45
Tabela 5 - Distribuição e tamanho médio de partículas do cimento em μm.....	60
Tabela 6 - Análise do pH das amostras calcinadas a diferentes temperaturas.....	61
Tabela 7 - Tempo de início e fim de cura.....	64
Tabela 8 - Tempo de início e fim de cura.....	67
Tabela 9 - Análise do pH do CFC compósito com alginato de sódio	68
Tabela 10 - Valores de viscosidade para líquidos com diferentes percentuais de alginato de sódio adicionado.....	76

Lista de abreviações

A - área da seção reta dos corpos de prova;
AA – absorção de água;
CDHA - hidroxiapatita deficiente em cálcio;
CFC – cimento de fosfato de cálcio;
CPP - pirofosfato de cálcio;
DP - desvio padrão;
DA – densidade aparente;
DCP - fosfato dicálcico anidro;
DCPD - fosfato dicálcico dihidratado;
DRX - difração de raios X;
F - força necessária para a fratura;
HA - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ – hidroxiapatita;
HAP - hidroxiapatita porosa;
ICDD - *International Center for Diffraction Data*;
Kg - quilograma;
MEV - microscopia eletrônica de varredura;
ml - mililitro;
ml/g – mililitro por grama;
mm - milímetro;
 mm^2 – milímetro quadrado;
MPa – mega Pascal;
N - Newton;
n - número de moles;
N- Newton;
NA - número de Avogadro;
Pa - Pascal;
PA – porosidade aparente;
Rc – resistência à compressão
RPM - rotações por minuto;
SBF - *simulated body fluid* (solução simulada de fluido corpóreo);
TCP - fosfato tricálcico;
TMP – tamanho médio de partícula;
 μm - micrômetro;
 ρ - densidade do fluido;

1. INTRODUÇÃO

Os Cimentos de Fosfato de Cálcio (CFC) são substitutos ósseos com grande potencial de utilização em ortopedia, traumatologia e odontologia devido à sua biocompatibilidade, bioatividade, osteocondução e osteotransdutividade. Cabe salientar que sua composição química é muito semelhante à fase mineral do tecido ósseo, além de formarem uma pasta que pode ser moldada facilmente e colocada no sítio cirúrgico, o que facilita a união entre o tecido ósseo fraturado. Dentre os CFCs mais estudados atualmente está o cimento baseado no alfa-fosfato tricálcico (alfa-TCP), que produz como resultado da reação de cura uma fase de hidroxiapatita deficiente de cálcio (CDHA). A pureza do alfa-TCP utilizado, bem como sua reatividade são fatores que tem forte influência sobre o tempo de pega reduzido e adequado para a aplicação clínica.

Os CFCs convencionais possuem baixa resistência mecânica, que no máximo se iguala à resistência mecânica do osso trabecular (SANTOS, 2001), dificultando seu emprego. Isso ocorre devido à presença de fases indesejáveis, como a fase beta-fosfato tricálcico (VOLKMER, 2011). Atualmente o interesse em verificar as novas possibilidades geradas pela utilização de Cimento de Fosfato de Cálcio (SANTOS, L. A, 2001) e a ampla gama de compostos, que podem ser adicionados na sua formulação para proporcionar diferentes propriedades (ALVES, 2006, MING-YOU *et al.* 2008 e ATSURO *et al.* 2002), vem despertando a busca por composições que apresentem resultados com porosidade semelhante à do tecido ósseo e com alta resistência mecânica (SHIE *et al.* 2008). Assim, existe a necessidade de maximizar as propriedades mecânicas do cimento de fosfato tricálcico, adequado para aplicações biomédicas. Vários autores sugerem a adição de polímeros como catalisadores com este objetivo (FUJISHIRO e TAKAHASHI 2001, BIGI *et al.* 2004 e SANTOS *et al.* 1999), entre eles estão os hidrogéis, mais especificamente o alginato de sódio (KUNIO *et al.* 1995 e TAJIMA *et al.* 2004) por apresentar excelente biocompatibilidade.

Escolheu-se estudar o alfa-fosfato tricálcico [alfa- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$], (alfa-TCP), por ser reconhecido por promover uma nova formação óssea e uma calcificação de forma mais rápida. Por sua vez o alginato de sódio tem a capacidade de formar géis na presença de cátions de cálcio com a vantagem de apresentar baixo custo.

Com o objetivo de se obter cimentos de fosfato de cálcio mais resistentes, estudou-se as condições de obtenção do alfa-TCP, por meio de reação de estado sólido, nas temperaturas de 1300°C, 1400°C e 1500°C com tempo de calcinação de 2h. As amostras foram analisadas quanto às fases cristalinas, densidade, porosidade e resistência mecânica.

Verificou-se ainda neste trabalho, a possibilidade de obterem-se corpos de prova de CFC com e sem adição de alginato de sódio moldados em forma de pasta e também a possibilidade da obtenção de protótipos em impressora 3D.

Palavras-chave: cimento de fosfato de cálcio, alginato de sódio, biocerâmica, biomaterial, prototipagem, impressão 3D.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi propiciar o aumento da resistência mecânica do cimento de fosfato de cálcio baseado na sua fase alfa através do estudo da sua síntese, adições de alginato de sódio ao cimento e a avaliação do uso da composição de cimento compósito em prototipagem rápida por impressão 3D.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Biomateriais

Biomaterial é uma substância inerte farmacologicamente e sistemicamente projetada para implantação dentro ou incorporado a um sistema vivo - *6th Annual International Biomaterials Symposium Held at Clemson Univ., Clemson, S.C., April 20 - 24, 1974* Desta definição, biomateriais incluem tudo que intermitentemente ou continuamente entra em contato com os fluidos corpóreos ainda que possam estar localizados fora do corpo propriamente dito, como no caso de materiais dentários. Equipamentos como membros artificiais, auxiliares auditivos e próteses faciais internas não são implantes de biomateriais.

Outra definição é dada em Mirtchi *et al*, 1989: Substâncias de origem natural ou sintética que são toleradas de forma transitória ou permanente pelos diversos tecidos que constituem os órgãos dos seres vivos.

Segundo a Conferência de Consenso em Biomateriais para aplicações clínicas de 1982, entende-se por biomaterial (WILLIAMS, 1987): “Toda substância (exceto drogas) ou combinação de substâncias, de origem sintética ou natural, que durante um período de tempo indeterminado é empregado como um todo ou parte integrante de um sistema para tratamento, ampliação ou substituição de quaisquer tecidos, órgãos ou funções corporais”. Isso significa que no sentido mais amplo, são enquadrados nessa categoria todos os materiais empregados na medicina, odontologia, medicina veterinária e farmacologia, além daquele que entram na forma de implantes em contato direto com o tecido do corpo.

3.2 Definição e Classificação dos biomateriais

Os biomateriais podem ser classificados de acordo com diferentes considerações (HENCH & WILLIAMS, 1999), sendo as mais usuais:

Biotoleráveis:

Materiais apenas tolerados pelo organismo, sendo isolados dos tecidos adjacentes pela formação de camada envoltória de tecido fibroso. Esta camada é induzida pela liberação de compostos químicos, íons, produtos de corrosão e outros, por parte do material implantado.

Quanto maior a espessura da camada de tecido fibroso formada, menor a tolerabilidade dos tecidos ao material. Materiais biotoleráveis são praticamente todos os polímeros sintéticos assim como a grande maioria dos metais.

Bioinertes:

Materiais também tolerados pelo organismo, mas em que a formação do tecido envoltório é mínima, praticamente inexistente. O material não libera nenhum tipo de componente, ou, mais realisticamente, o faz em quantidades menores. A quantidade de células fagocitárias é mínima, a resposta fagocítica será passageira e uma fina cápsula tomará lugar após o implante. Em alguns casos esta camada é praticamente imperceptível. Os materiais bioinertes mais utilizados são alumina, zircônia, titânio, ligas de titânio e carbono.

Bioativos:

Materiais em que ocorrem ligações de natureza química entre material e tecido ósseo (osteointegração).

Em função da similaridade química entre estes materiais e a parte mineral óssea, os tecidos ósseos se ligam a eles, permitindo a osteocondução pelo recobrimento das células ósseas. Os principais materiais desta classe são os vidros e vitrocerâmicas a base de fosfato de cálcio, hidroxiapatita e compostos de fosfato de cálcio.

Absorvíveis:

Materiais que, após certo período de tempo em contato com os tecidos acabam sendo degradados, solubilizados ou fagocitados pelo organismo. Tais materiais são extremamente interessantes em aplicações clínicas em função de ser desnecessária nova intervenção cirúrgica para a retirada do material de implante. Os principais exemplos são o fosfato tricálcico (TCP) e o ácido polilático.

Outro tipo de classificação pode ser como:

- ✓ Biomateriais biomédicos:
- ✓ Biomateriais de origem artificial (metais, cerâmicos, polímeros, compósitos);
- ✓ Biomateriais biológicos:
- ✓ Biomateriais de origem natural (animal ou humana), como colágeno, elastina, quitina.

3.3 Biocompatibilidade e Biofuncionalidade

Biocompatibilidade significa que o material e seus possíveis produtos de degradação devem ser tolerados pelos tecidos envoltórios e não devem causar prejuízos ao organismo a curto e longo prazo. Para que um material seja aceito clinicamente como um material de implante, ele precisa atender a alguns requisitos fundamentais:

- ✓ o material deve ser biocompatível, ou seja, sua presença não deve causar efeitos nocivos no local do implante ou no sistema biológico;
- ✓ os tecidos não devem causar a degradação do material, como, por exemplo, corrosão em metais, a não ser de forma tolerável;
- ✓ o material deve ser esterilizável.

Paralelamente à biocompatibilidade, é importante que o implante permita o desempenho imediato e com êxito da função específica (estática e dinâmica) da parte do corpo que está sendo substituída. Esta característica está embutida no conceito de biofuncionalidade (RAVAGLIOLI, 1992).

Nesse conceito estão incorporados, também, os problemas associados à degradação química dos materiais, visto que o meio fisiológico pode ser bastante agressivo - mesmo aos materiais considerados extremamente inertes quimicamente, levando à redução da eficiência do implante.

3.4 Biocerâmicas

As cerâmicas empregadas como biomateriais são consideradas biocompatíveis e frágeis. Elas podem ser duras, com excelente resistência à compressão, alta resistência

ao desgaste e pequeno coeficiente de atrito, o que é importante para empregar-se em articulações especialmente em próteses de quadril. O baixo valor do coeficiente de atrito é explicado pelo fato de que cerâmicas à base de óxidos são hidrofílicas e podem ser altamente polidas, o que as permite suportar altos carregamentos, seja em contato consigo mesmo ou com materiais poliméricos em meios fisiológicos (BEN-NISSAN, 2003).

Inicialmente procurava-se o desenvolvimento de biocerâmicas que provocasse mínima ou nenhuma reação do tecido, características típicas destes materiais em meios agressivos. Mas com o decorrer do tempo e o aumento do conhecimento na área dos materiais cerâmicos geraram proposta conceitualmente oposta: as biocerâmicas deveriam provocar reações de formação de tecido e, se possível, com a formação de uma ligação íntima entre a cerâmica e os tecidos.

3.5. Cimentos

3.5.1. Cimento Hidráulico Convencional

Pode-se definir um cimento hidráulico como um material onde o componente sólido pode formar uma pasta plástica quando misturado com água ou uma solução aquosa, resistindo a esses líquidos, posteriormente. Esta pasta perde a sua plasticidade e sua resistência mecânica aumenta progressivamente, alcançando seu valor máximo depois de um período que pode ser de horas ou dias. O cimento Portland e o cimento aluminoso são exemplos típicos desta classe. O gesso, mesmo endurecendo quando misturado com água, não pertence a essa classe devido à sua degradação sob ação prolongada neste líquido, no qual é solúvel (JEFERSON, 2007).

A cura e endurecimento são resultados de uma reação química que pode ser de dissolução, precipitação ou hidrólise (LEA & KT, 1970). A cura é identificada como um estágio coloidal durante o desenvolvimento da estrutura cristalina, inicialmente fraca e tixotrópica, enquanto o processo de endurecimento denota o desenvolvimento de

uma estrutura cristalina mais forte e irreversível. Esta teoria geral segue aquela de Le Chatelier que atribui o endurecimento à cristalização, mas a introdução do conceito de um estágio coloidal inicial tem o mérito de proporcionar explicações de uma variedade de fenômenos associados à medição e cura de cimentos. O tempo durante o qual a pasta de cimento se comporta eminentemente em forma tixotrópica, denominado tempo de cura, está estritamente relacionado ao tempo de trabalho, isto é, ao tempo disponível para se preparar e a colocação definitiva do cimento.

O método utilizado para se medir esse tempo de cura, considerado como o tempo a partir do qual a agulha do aparelho usado não penetra completamente a massa do cimento, é realizado por um aparelho denominado Vicat (CZERNIN, 1963).

Os fatores que afetam as propriedades dos cimentos, tais como sua plasticidade inicial, tempo de cura ou resistência mecânica, são (LEA & KT, 1970; CZERNIN, 1963):

- ✓ composição;
- ✓ tamanho de partícula;
- ✓ relação pó/líquido;
- ✓ temperatura.

3.5.2. Cimentos Biomédicos.

Cimentos odontológicos de fosfato de zinco e silicato foram desenvolvidos em 1870 e tem sido utilizados até hoje. Já em 1879, Fletcher desenvolveu um cimento de silicato que apresenta excelentes propriedades, tais como cor, translucidez e ainda valor profilático, apresentando ação anticariogênica derivada dos fluoretos presentes em sua composição. Geralmente, cimentos odontológicos devem ser não tóxicos e devem apresentar uma forte ligação aos dentes assim como possuir propriedades mecânicas e químicas (WILLIAMS *et al.*, 1994). Entretanto, eles têm tido muitas desvantagens, especialmente a solubilidade e desintegração sofrida no meio bucal, além do aspecto relacionado à toxicidade e baixa resistência mecânica. Outro tipo de cimento muito utilizado pelos dentistas é o de ionômeros de vidro, que é constituído de um vidro de aluminossilicato com elevado teor de fluoreto, que interage com ácido polialquênico (ANDERSSON & DAHL, 1994; MOUNT, 1996). Porém o alumínio, que é o

responsável pelo seu endurecimento, também retarda a formação e crescimento de cristais de hidroxiapatita, além de perturbar a mineralização do osso. Os cimentos de ionômeros de vidros são classificados como: cimentos para cimentação, restauração e forramento ou base.

Dentre os ionômeros de vidro mais estudados, destaca-se o polimetilmetacrilato (PMMA) constituído por um polímero acrílico utilizado na fixação de próteses. Esse tipo de cimento foi introduzido no início de 1960 por Charnley. Na verdade, não se trata de um material cimentício, mas sim de um polímero, mas é tratado comercialmente com o nome de cimento. O cimento ósseo é colocado nos espaços vazios entre o implante e a superfície óssea endosteal, endurecendo em pouco tempo e assegurando a firme colocação da prótese ao preencher por completo o espaço vazio entre o implante e o osso (PASCUAL *et al.*, 1996).

Existem três vantagens na aplicação de cimentos ósseos de PMMA:

- 1) As dimensões da cavidade formada no osso para poder fixar a prótese não são tão críticas, pois o cimento proporciona um encaixe ajustável;
- 2) Como não é um ajuste exato, não é necessário golpear a prótese ao colocá-la na posição correta, evitando-se, com isso, possíveis fraturas;
- 3) Os cimentos aumentam a capacidade de resistência a cargas da prótese ao distribuir uniformemente as tensões entre a prótese e o osso.

Porém levando-se em consideração a temperatura que pode chegar o local de cura do cimento de PMMA (60°C a 80°C), pois seu processo de cura é exotérmico (KUEHN *et al.*, 2005, MOREJÓN *et al.*, 2005), procurou-se o desenvolvimento de um material semelhante ao cimento de PMMA, preparado à base de fosfato de cálcio, que reuniria as vantagens da biocompatibilidade dos biomateriais à base de fosfato de cálcio e dos materiais do tipo do cimento. Estes são significativamente diferentes das cerâmicas de HA. Eles são produzidos por cristalização direta “*in vivo*” e não requerem nenhum tipo de aquecimento para a formação de um implante estruturalmente estável. A parte sólida é misturada com a parte líquida, cuja composição pode ser água, sangue, solução salina ou ácido fosfórico diluído, para formar uma pasta, que se utiliza para reparar defeitos ósseos e que pode ser moldada intraoperativamente.

3.5.3. Cimento de Fosfato de Cálcio (CFC).

O termo “cimento de fosfato de cálcio” foi introduzido por Gruninger e colaboradores (DRIESENS *et al.*, 1993). Segundo eles, um cimento desse tipo pode ser preparado misturando-se um sal de fosfato de cálcio com água ou com uma solução aquosa para que se forme uma pasta que possa reagir à temperatura ambiente ou corporal com o propósito de originar um precipitado que contenha um ou mais fosfatos de cálcio e endureça por meio do intercruzamento dos cristais deste precipitado.

Os cimentos de fosfato de cálcio são constituídos por um componente ácido e outro básico, os quais, quando se misturam com água, reagem para formar um ou vários produtos com uma acidez intermediária à dos produtos de partida. São objeto de estudo nos últimos anos devido à sua potencial utilidade em aplicações biomédicas e por serem materiais biocompatíveis e por endurecerem ou curarem no sítio de implantação (CHOW, 1991; DRIESENS *et al.*, 1997).

As principais vantagens dos cimentos de fosfato de cálcio são:

- ✓ adaptar-se forma da cavidade;
- ✓ minimização da cavidade;
- ✓ sua preparação pode ser realizada durante o ato cirúrgico;
- ✓ um ótimo contato entre osso e implante;
- ✓ biocompatibilidade e bioatividade.

Ainda, os cimentos de fosfato de cálcio devem possuir os requisitos necessários aos cimentos biomédicos para a aplicação clínica (LEMAITRE *et al.*, 1987):

- ✓ ausência de toxicidade;
- ✓ perfeita adesão ao tecido duro;
- ✓ ausência de propriedades alogênicas ou carcinogênicas;
- ✓ fácil manipulação;
- ✓ curar e endurecer “in vivo” dentro de um tempo razoável e controlável;
- ✓ resistência mecânica apropriada e permanente;
- ✓ reabsorbilidade;
- ✓ condutor e estimulador da formação de novo tecido ósseo;

Os requisitos ideais de um CFC para reparações ósseas são os seguintes (DRIESSENS *et al.*, 1997):

- ✓ O tempo requerido para a mistura deve ser curto: 1 min ou menos;
- ✓ O tempo de cura deve ser tal que permita a manipulação apropriada do material sem ser demasiadamente longo: a cura deve iniciar-se por volta de 5 min e finalizar-se entre 15 ou 20 min;
- ✓ O tempo de preparo da massa (tempo durante o qual se pode moldar o material sem afetar sua resistência final) deve ser próximo ao tempo de cura inicial: por volta de 5 min;
- ✓ O tempo de coesão (o momento a partir do qual o cimento não expande nem desintegra em contato com os fluidos corporais) deve ser mais curto que o tempo de preparo e de cura inicial;
- ✓ A resistência à compressão final deve ser pelo menos similar à do tecido reparado;
- ✓ Não deve produzir calor durante a cura;
- ✓ O pH deve ser neutro (6,5 - 8,5) durante e depois da cura para evitar efeitos citotóxicos.

Este tipo de cimento foi primeiramente descrito por Le Geros em 1982 e o primeiro cimento de fosfato de cálcio desenvolvido comercialmente se deve a Brown & Chow, 1985, e eles encontraram que misturas de pós de fosfato tetracálcico (TTCP) e fosfato dicálcico (DCPD) curavam ao serem misturados com água, devido à dissolução dos fosfatos de cálcio constituintes e à precipitação de finos cristais de hidroxiapatita, cujo entrelaçado proporciona a resistência mecânica do material resultante. Desde então, foi dada continuidade a este estudo (ISHIKAWA *et al.*, 1995; TENHUISEN & BROWN, 1996; FUKASE *et al.*, 1990; HONG *et al.*, 1991; CONSTANTINO *et al.*, 1991; FRIEDMAN *et al.*, 1991; ISHIKAWA *et al.*, 1994; SHINDO *et al.*, 1993; TAKECHI *et al.*, 1996) e a outros sistemas de CFC. Lemaitre e colaboradores (LEMAITRE *et al.*, 1987; MIRTCHI *et al.*, 1989; MIRTCHI *et al.*, 1990; MIRTCHI *et al.*, 1991; LEMAITRE *et al.*, 1992; MUTING *et al.*, 1993; BOHNER *et al.*, 1996) estudaram combinações de beta-fosfato tricálcico (beta-TCP) com pós ou soluções aquosas de fosfato monocálcico (MCPM), carbonato de cálcio (CC) e ácido ortofosfórico. Neste sistema, a fase resultante da reação de cura é o DCPD, que pode posteriormente na hidrólise se transformar em hidroxiapatita por meio da ação dos fluidos corporais.

Driessens e colaboradores, depois de explorar uma ampla gama de sistemas (BERMUDEZ *et al.*, 1993; DRIESSENS *et al.*, 1993; DRIESSENS *et al.*, 1994; FERNÁNDEZ *et al.*, 1995; DRIESSENS *et al.*, 1995) concentraram seus trabalhos no sistema baseado em alfa-fosfato tricálcico (alfa-TCP) como constituinte reativo. Neste sistema, a fase resultante de cura é uma hidroxiapatita deficiente em cálcio similar à hidroxiapatita biológica (DRIESSENS *et al.*, 1997; GINEBRA *et al.*, 1995-A; BERMUDEZ *et al.*, 1994; GINEBRA *et al.*, 1995-B; GINEBRA *et al.*, 1995-C; JANSEN *et al.*, 1995).

A reação de cura dos cimentos de fosfato de cálcio é fixada pelos componentes do cimento em pó. Quando os constituintes do cimento (sais de fosfato de cálcio) são misturados com o líquido para a reação, eles começam a dissolver na solução, e esta solubilização ocorre até que a composição do líquido encontre um ponto invariante, que é a interseção das isotermas de solubilidade dos componentes no líquido utilizado, ou o ponto de saturação da solução no caso de um único sal de fosfato de cálcio. Quando esse ponto é encontrado, solubilizações adicionais dos sais de fosfato de cálcio só poderão ocorrer se ocorrer a precipitação de algum fosfato de cálcio, com o qual a solução aquosa está supersaturada, removendo íons cálcio e fosfato da solução. A principal desvantagem dos CFC conhecidos é sua baixa resistência mecânica (Tabela 1), que no melhor dos casos consegue alcançar à do osso trabecular que varia entre 2 a 12 MPa (HENCH, 1999; DOROZHKIN, 2007).

Composições mais resistentes de CFC são aplicadas em ortopedia e neurocirurgia, como alternativa para a consolidação de fraturas múltiplas de ossos longos, fixação de próteses articulares cimentadas e substituição de discos intervertebrais e corpos vertebrais.

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens dos cimentos de fosfato de cálcio (DOROZHKIN, 2009).

Vantagens	Desvantagens
1. Habilidade de endurecer <i>in vivo</i> 2. Boa injetabilidade, permitindo	1. Baixas propriedades mecânicas. Limitam o uso devido a colapso do implante, seguida pela

<p>implantação por técnicas minimamente invasivas, as quais causam menos danos que as convencionais.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Boa osteocondutividade e eventual osteoindutividade. 4. Podem ser substituídos por osso recém-formado após certo período de tempo (osteotransdutividade). 5. Moldabilidade: se encaixa perfeitamente no local do implante, assegurando bom contato entre o osso e o material, mesmo em defeitos com geometria complexa. 6. Excelente biocompatibilidade e bioatividade. 7. Não é tóxico. 8. Baixo custo. 9. Fácil de preparar e manusear. 10. Cura à temperatura corporal. 11. Forma ligações químicas com o osso hospedeiro. 12. O componente sólido é clinicamente seguro. 13. Pode ser utilizado como sistema liberador controlado de drogas. 	<p>formação de tecido mole ao invés de neoformações ósseas. A maioria dos reparos feitos em fraturas complexas necessita de um suporte metálico.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Pode ser “lavado” do local do implante se houver excesso de sangue. 3. Falta de macroporosidades (especialmente poros interconectados), o que impede o rápido crescimento ósseo dentro do implante e que o cimento degrade de fora para dentro e camada por camada. 4. A taxa de degradação <i>in vivo</i> da maioria das formulações é mais lenta que a taxa de crescimento do osso neoformado.
--	--

Cimentos comerciais, não injetáveis, apresentam uma fração líquido/pó média de 0,35 ml/g. Esta fração compreende a quantidade mínima de líquido necessária para se obter trabalhabilidade do cimento. Embora numerosos estudos demonstrem a resposta favorável dos CFC's, deve ser notado que um material de enxerto estará em contato não somente com os ossos, mas também com os outros tecidos, como o tecido conectivo e os músculos. Estes tecidos, geralmente, tendem a apresentar uma resposta inflamatória mais severa. Outros estudos mostram que CFC's com prolongado tempo de cura tendem a incitar uma resposta inflamatória por parte do tecido vivo (OOMS *et al.*, 2003).

Segundo Ooms *et al.* (2003), o desprendimento de pequenos fragmentos de cimento, tem maior tendência de provocar uma intensa resposta inflamatória localizada, caracterizada pela presença de macrófagos e células gigantes multinucleadas. Desta forma os CFC's não atuam como substitutos permanentes do osso, apenas temporários, sendo lentamente substituídos por tecido ósseo de nova formação. Este comportamento típico tem sido denominado de osteotransdutividade. A velocidade em que esse fenômeno ocorre depende fortemente do tipo de CFC, do sítio de implantação e da idade do indivíduo receptor, entre outros fatores (DRIESSENS *et al.*, 1997). Conforme relatado por Ooms *et al.* (2003), a absorção dos CFC's podem ocorrer de duas maneiras distintas. A primeira seria mediada pelo processo de solução no qual o implante é dissolvido no meio fisiológico. A segunda maneira seria mediada por células gigantes (osteoclastos) que absorveriam o cimento através de fagocitose. No entanto, os mecanismos exatos e os fatores que causam a calcificação no local de implante de CFC's necessitam de maiores investigações.

3.5.4 - Sistema alfa-TCP.

Dos sistemas de CFC estudados, somente aquele baseado no alfa-TCP cumpre com o requisito referente ao pH (entre 6,5 e 8,5) (DRIESSENS *et al.*, 1997). Poucos estudos têm sido realizados para otimizar o desempenho mecânico dos CFC baseados no alfa-TCP. A adição de hidroxiapatita precipitada a esses cimentos em níveis de até 4% tem sido relatada como favorável à resistência à compressão do material, ao mesmo tempo em que adições de CaO de até 3% tem um efeito inverso sobre a resistência mecânica (BERMUDEZ *et al.*, 1994). Ginebra e colaboradores (GINEBRA *et al.*, 1995)

estudaram o efeito da temperatura e diferentes aditivos sobre diversas propriedades do cimento de alfa-TCP, na temperatura do corpo, houve um aumento da resistência mecânica durante a cura, comparada à obtida na temperatura ambiente, o que foi explicado pelo aumento da velocidade da reação de cura. As adições de carbonatos solúveis, pirofosfatos e, sobretudo de sais de magnésio retardaram a cura e diminuíram a resistência do cimento. A presença de $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, alfa-TCP ou hidroxiapatita sinterizada, em quantidade de até 10%, não exerceram efeito sobre a resistência mecânica. Adições de ágar, ácido algínico, caseína, polivinilpirrolidona, dodecilsulfato de sódio, cloreto de hexadeciltrimetilamônio, gelatina e glutaldialdeído foram prejudiciais para as propriedades do cimento. Resumindo-se as características do cimento de alfa-TCP desenvolvido e avaliado por Driessens e colaboradores (DRIESSENS *et al.*, 1997; GINEBRA *et al.*, 1995), pode-se dizer que (JANSEN *et al.*, 1995):

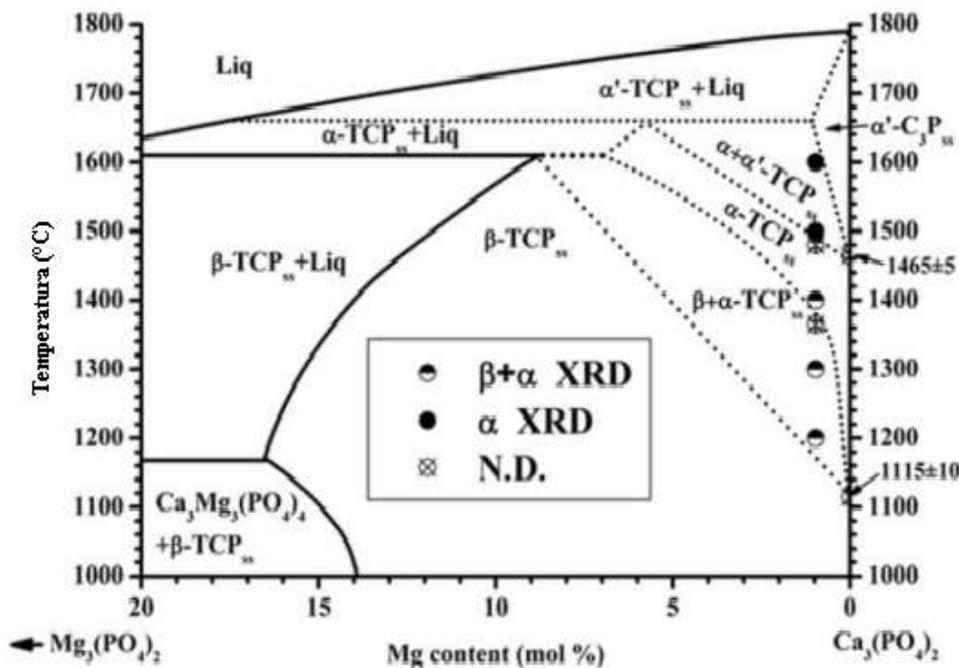
- O pó consiste em 98% de alfa-TCP (com aproximadamente 15% de beta-TCP como impureza) e 2 % de hidroxiapatita precipitada (PHA);
- O líquido é uma solução aquosa de Na_2HPO_4 a 2,5%;
- A relação líquido/pó é de 0,32 mL/g;
- O tempo de mistura é de 1 min;
- O tempo de moldagem, durante o qual se deve colocar o material no local de implante, é de até 4 min;
- O tempo de cura à temperatura do corpo é em torno 6 min; depois disso, pode-se fechar a lesão;
- O cimento não incha nem desintegra quando exposto a fluidos corporais depois de 3 ou 4 min do início da mistura;
- Não apresenta retração nem expansão durante a cura;
- Não há liberação de calor durante a cura;
- A resistência à compressão final é de 40 MPa, alcançando-se 60 % deste valor em seis horas à temperatura do corpo, em solução de Ringer;

- O pH da massa de cimento permanece quase neutro durante e depois da cura;
- O cimento não é citotóxico;
- O cimento é biocompatível e estimula a neoformação óssea em cavidades ósseas experimentais.

3.5.4.1 - Síntese do cimento de fosfato tricálcico

O diagrama de fases $Mg_3(PO_4)_2$ e $Ca_3(PO_4)_2$ da Figura 1 mostra as fases obtidas de acordo com a temperatura atingida por este sistema. Segundo Machado, 2009, a transformação da fase beta para alfa é reversível, porém lenta, e para a formação de alfa – TCP com alto grau de pureza é requerido tratamento térmico com elevado tempo e patamares de temperatura (acima de 1200 °C), para que ocorra a total conversão para fase alfa e um resfriamento brusco, evitando assim a presença de beta – TCP.

Figura 1 - Diagrama de fases $Mg_3(PO_4)_2$ e $Ca_3(PO_4)_2$ (CARRODEGUAS *et al*, 2008).



Quando há impurezas de Magnésio, este elemento inibe a formação de uma fase pura quase sempre formando uma mistura beta + alfa. A formação de beta-TCP ocorre de acordo com a concentração de magnésio presente, porém, estudos mostram que quantidades acima de 250ppm já são suficientes para impedir a síntese do alfa-TCP puro (REID, 2007; MOTISUKE, *et al*, 2008; ENDERLE *et al*, 2005; CARRODEGUAS *et al*, 2008).

O polimorfo do fosfato tricálcico beta-TCP apresenta propriedades muito semelhantes às calcificações encontradas em cálculos patológicos (LEGEROS, 1991). Porém, este é facilmente hidrolisado a fosfato octacálcico ou a hidroxiapatita. Outra forma do beta-TCP bem comum é a que apresenta substituições de alguns cátions de cálcio por magnésio. Este elemento é capaz de aumentar a temperatura de transformação de fase beta para alfa para temperaturas acima de 1500°C. Assim, muitos pesquisadores vêm utilizando este elemento para melhorar as propriedades biológicas do beta-TCP (SADER *et al*, 2008).

3.5.4.2 - Reação de Cura

Um dos requisitos que deve cumprir um cimento desenhado para aplicações biomédicas é a capacidade de apresentar cura, ou seja, endurecer em condições fisiológicas que supõem, entre outras coisas, um alto grau de umidade. Não é suficiente que o material cure em condições atmosféricas, e sim também em contato com o sangue e os fluidos fisiológicos sem apresentar falta de coesão ou desintegração. A avaliação desta propriedade mediante técnicas experimentais (FERNÁNDEZ *et al.*, 1996) tem permitido o desenho de formulações de cimentos estáveis quando submersos em uma fase líquida logo depois da mistura, solucionando assim, alguns problemas relacionados com a aplicabilidade do material.

O emprego de aceleradores de cura em CFC advém através do favorecimento da solubilização dos cristais de fosfato de cálcio, admitindo a saturação do líquido em Ca e P e a precipitação de compostos mais estáveis. Nesta faixa de pH de aproximadamente 4,2 e acima, a HA é o composto de fosfato de cálcio mais estável (menos solúvel) (CHOW *et al.*, 1997). Há diferença entre a solubilidade da fase alfa-TCP e da fase beta-

TCP. A fase alfa-TCP é muito solúvel no organismo vivo enquanto a fase beta-TCP possui maior tempo de degradação devido a sua maior estabilidade química. No entanto comparadas com a HA ambas as fases do fosfato tricálcico apresentam excelente solubilidade.

As características do pó também são de suma importância e influenciam fortemente na reação de cura. O tamanho de partícula no pó inicial desempenha um papel importante na cura e propriedades finais do cimento. Uma vez que a reação ocorre através de um mecanismo de dissolução-precipitação, quanto menores as partículas, mais rápida será a dissolução e maior será a velocidade de endurecimento devido à precipitação de uma nova fase. Partículas pequenas possuem grandes áreas superficiais e frequentemente se aglomeram formando partículas secundárias, a fim de minimizar a superfície total ou a energia interfacial do sistema. A aglomeração refere-se à adesão de partículas que ocorrem devido às forças de atração de Van Der Waals. Normalmente, uma massa aglomerada pode ser desaglomerada por meio de uma dispersão em meio líquido. Já a agregação, por outro lado, refere-se a partículas que interagem fortemente, tornando difícil a quebra da massa agregada em partículas primárias (TONIOLO, 2004).

O tempo que vai do início da mistura do alfa-TCP com a água até que o material endureça é conhecido como tempo de cura. A determinação dos tempos de cura é talvez o método mais rápido para determinar quando tem lugar a reação. Não existe um critério geral ou norma sobre o valor ótimo que deve ter este parâmetro para as diferentes aplicações clínicas, no entanto são aceitos tempos de cura iniciais entre 4-8 min e tempos finais entre 10-15 min (DRIESSENS *et al.*, 1996). De maneira geral, é conveniente que os cimentos endureçam em tempos curtos, embora o cirurgião deva ter tempo suficiente para moldar e implantar o cimento no sítio cirúrgico.

3.5.4.3 - Razão líquido-pó (L/P), porosidade e resistência mecânica.

A razão L/P afeta a plasticidade inicial da pasta e como consequência a injetabilidade e os tempos de cura. A resistência mecânica é outra propriedade sensível a este parâmetro, pois altas razões L/P aumentam a porosidade do sistema e está diretamente relacionada à resistência mecânica.

A própria natureza dos cimentos impossibilita uma melhora substancial do seu comportamento mecânico ao existir um estreito vínculo com a porosidade destes. De fato, os valores relativamente elevados de porosidade intrínseca que apresentam os cimentos (CHOW *et al.*, 1991) explicam porque a resistência mecânica destes materiais é inferior à das cerâmicas da mesma composição. Embora um procedimento para reduzir a porosidade seja a diminuição da relação L/P empregada, a necessidade de obter uma pasta trabalhável assinala um limite nesta redução. Ensaio mecânicos realizados a diferentes formulações de CFC mostram valores de resistência à compressão de até 60 MPa e 5MPa em tração.

Com o objetivo de melhorar a resistência mecânica, alguns autores sugeriram a incorporação de uma matriz polimérica (MIYAZAKI *et al.*, 1993), porém o aumento das propriedades mecânicas mediante estes aditivos compromete o caráter bioativo dos cimentos. Outros aditivos empregados como reforços dos cimentos de fosfatos de cálcio incluem aloenxertos (SPIERS *et al.*, 2005); fibras de carbono, náilon e polipropileno (SANTOS *et al.*, 2003); nanotubos de carbono (WANG *et al.*, 2007), entre outros.

Ainda que a adição de polímeros reduza a habilidade dos cimentos de permitir o crescimento do novo tecido através dos poros e produza um aumento na densidade, trazendo como consequência uma diminuição da injetabilidade das pastas e uma diminuição na velocidade de reabsorção, a presença destes reforços, em alguns casos, permite obter cimentos com maiores valores de resistência à flexão e tenacidade à fratura (DOROSKHIN, 2009).

3.5.4.4 - Determinação do potencial de Hidrogênio (pH).

Entre os principais parâmetros que afetam a variação de pH durante a cura do cimento, pode-se citar a composição química do cimento, o tamanho relativo das partículas do cimento, o uso de aceleradores ou retardadores de cura e sua concentração relativa, isto é, a razão líquido/pó e a temperatura. O pH do cimento é o principal fator controlador das concentrações de Ca e P na solução de cimento, afetando as taxas de reação de cura (FERNÁNDEZ *et al.*, 1999).

3.6 - Alginatos

3.6.1 - alginato de sódio.

Um processo para a extração de 'algina' a partir de algas marinhas castanhas foi patenteado originalmente por Stanford (1881). Ao longo do século passado, e particularmente nos últimos 50 anos, a indústria de produção de alginato tem crescido junto com a descoberta de suas aplicações e perspectivas.

Uma propriedade importante do alginato é a capacidade de formar géis na presença de certos cations divalentes (ou multivalentes), em particular de Ca^{2+} . As propriedades físicas do gel dependerão da proporção de ácidos urônicos dentro das cadeias de polissacarídeos; alginatos ricos em L-guluronato formam géis fortes, mas frágeis, enquanto que aqueles ricos em D-manuronato são mais fracos, mas mais flexível (PENMAN & SANDERSON, 1972; REES, 1972). A proporção de D-manuronato para L-guluronato (razão M: G) pode ser usada como um índice da natureza do gel que vai ser formado na presença de cátions divalentes (HAUG *et al.*, 1967b).

A variação da resistência do gel pode ser prevista pelos modos de ligação dos cátions nas estruturas de blocos diferentes, que ocorrem no interior da molécula de alginato. Todas as estruturas de bloco são polianionicos e formarão ligações iônicas intermoleculares com cations di-ou multivalentes. No entanto, as regiões de poliguluronato também são capazes de quelar os íons metálicos, devido ao arranjo espacial em forma de anel e das hidroxilas ocasionando uma forte interação (MULLER *et al.*, 2011).

A grande afinidade dos blocos de poliguluronato com os íons de Ca^{2+} juntamente com o fato de que a maioria das algas de alginatos contenham todos os três tipos de estrutura de blocos vai permitir a formação de uma estrutura de gel clássico. Ao contrário de carragenina ou de agar / agarose, o alginato forma geralmente géis termoestáveis para a faixa de 0-100° C. No entanto, não existe com certeza uma temperatura de transição acima da qual um gel de alginato dissolva, embora isto esteja bem acima do ponto de ebulição da água. Por exemplo, o módulo de rigidez de um gel de alginato diminui com o aumento da temperatura (ANDRESEN & SMIDSRØD,

1977) e determinados géis mistos de pectina e alginato apresentam termorreversibilidade (TOFT, 1982), indicando que as propriedades dos géis de alginato são dependentes da temperatura.

3.6.2 - Aplicações de alginatos.

Alginatos têm sido amplamente utilizados para uma grande gama de aplicações (GACESA, 1988), e muitas facetas das propriedades deste polissacarídeo foram exploradas. Embora a gelificação do alginato, na presença de ions Ca^{2+} seja a propriedade mais importante deste polissacárido pode-se também utilizá-lo como um estabilizador / agente de suspensão, um agente espessante, e o sal de cálcio pode adquirir a forma de fios (VOLKMER, 2011) e ser centrifugado utilizando-se tecnologia de tecelagem tradicional (KENNEDY *et al.*, 1984).

Alguns dos principais utilizadores de alginatos são as indústrias de alimentos e bebidas. Sais de alginato, o ácido livre e os ésteres de propileno glicol foram todos aprovados para uso em alimentos e bebidas, pela *Food and Agriculture Organization* (FAO), embora alguns países tenham restrições específicas de aplicações (OVEREEM, 1984). Uma variedade de meios tem sido utilizada na formulação de alimentos que contêm alginatos de modo que a gelificação, por exemplo, pode ser incentivada, retardada ou ser dependente da temperatura. Assim, as propriedades básicas dos alginatos podem ser consideravelmente expandidas ajustando as proporções relativas de outros aditivos (KING, 1983). A mesma gama de propriedades de alginatos que são importantes para a indústria de alimentos são também pertinentes para a produção de produtos farmacêuticos.

Além disso, além da utilização de alginato como um estabilizador ou um agente de gelificação para preparados farmacêuticos existem algumas aplicações específicas, por exemplo, o alginato é um útil agente antiúlceras, pois como o polissacárido é insolúvel na presença de ácido e, portanto, forma uma película protetora sobre a parede do estômago. Além disso, a capacidade de tamponamento de alginato permite que ele seja utilizado como um composto antiácido para o tratamento da dispepsia. Existem inúmeros outros usos para alginatos, muitos dos quais são protegida por patentes, e estas aplicações foram exaustivamente revistas por Chapman e Chapman (1980).

Estudos presentes avaliam a potencialidade de estruturas homopoliméricas de alginato. Entre as aplicações reportadas na literatura para estes materiais, está o estímulo a células do sistema imune, como citocinas, interleucina 1, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa, cuja resposta está associada à composição sequencial de biopolímeros formados exclusivamente de grupos manurônicos (SABRA, *et al*, 2001; MULLER *et al*, 2011). Estruturas constituídas somente de grupos gulurônicos foram indicadas para o tratamento de pacientes portadores de fibrose cística em função de sua capacidade de modificar as características reológicas da mucina (DRAGET, 2009).

O alginato apresenta boas características para o desenvolvimento de nanocápsulas e tem sido extensamente estudado para formação de partículas com tamanhos na faixa de 100 a 2 μ m para liberação de diferentes materiais (LERTSUTTHIWONG, *et al*, 2008). Nanopartículas contendo alginato, usadas na liberação controlada de inibidores de proteases (ANGSHUMAN *et al*, 2010) e na liberação de insulina (SARMENTO *et al*, 2007), apresentaram bom desempenho na liberação destes fármacos. Algumas proposições são inovadoras, como, por exemplo, seu uso em partículas inaláveis ou em partículas magnéticas. A avaliação de nanopartículas inaláveis de alginato sugeriu que o material pode ser um portador ideal para medicamentos no tratamento de doenças respiratórias (AHMAD *et al*, 2005). A combinação das características magnéticas de nanopartículas de ferro com a biocompatibilidade do alginato resultou em um material que pode ser usado como suporte de medicamentos cuja liberação pode ser controlada através de estímulos externos (FINOTELLI *et al*, 2008). O biopolímero é usado na elaboração de hidrogel de alginato, material utilizado em engenharia tecidual. Trata-se de um suporte tridimensional para células, também conhecido como *scaffold*, cujas características de firmeza, ligação e liberação de moléculas bioativas e de dissolução podem ser controladas a partir de modificações físico-químicas do biopolímero ou mesmo sobre os géis formados a partir do alginato (AUGUST *et al*, 2006). Um exemplo desta possibilidade é a imobilização de células tronco em *scaffolds* construídos com alginato, onde se observou que materiais com maiores proporções de resíduos gulurônicos são mais adequados para este fim (PURCELL *et al*, 2009).

O alginato tem sido também utilizado em combinação com outros materiais principalmente nas áreas biotecnológica e biomédica. Compósitos de alginato como alginato-PEGAc (alginato de polietilenoglicol acrilato), um gel que combina as

propriedades do alginato com as características mucoadesivas do polietilenoglicol, demonstram que o material não apresenta citotoxicidade (DAVIDOVICH-PINHAS, 2011). Compósitos de colágeno, contendo albumina encapsulada em esferas de alginato foram utilizados como suporte para o crescimento de células epiteliais da córnea; o material obtido apresentou biocompatibilidade e excelentes características de claridade ótica e resistência mecânica (LIU *et al*, 2008).

Novas possibilidades de aplicação de alginatos de alta qualidade abrangem sua utilização no transplante de células. Entre os estudos proporcionados pela literatura é descrita sua utilização para imobilizar células produtoras de insulina para reversão de diabetes tipo I (SABRA *et al*, 2001, DRAGET, 2009). Um gel formado por alginato modificado com peptídeos para permitir sua ligação com heparina, também é reportado como suporte para liberação controlada de fatores angiogênicos. Os estudos demonstraram o potencial terapêutico deste material na promoção da angiogênese, bem como na engenharia tecidual (LEE *et al*, 2007).

3.7 - Prototipagem rápida.

A análise clínica e o tratamento de pacientes portadores de deformidades faciais, congênitas ou não, é um desafio aos médicos e cirurgiões pela sua elevada complexidade. Analisando o atual estágio das técnicas de prototipagem rápida e do diagnóstico por imagens como o tomógrafo computadorizado ou ainda a ressonância magnética, utiliza-se o processo de fabricação de biomodelos associando estas duas tecnologias para a produção de modelos que são utilizados no diagnóstico, no planejamento e no tratamento de pacientes. Constata-se a necessidade de integração e interação entre as Ciências Biomédicas com a Informática e a Engenharia, devido à complexidade para a produção destes biomodelos (protótipos) (ZAIDAN, 2010).

Os biomodelos não são necessários no tratamento de deformidades faciais simples, onde técnicas cirúrgicas padronizadas obtêm bons resultados. Nos casos em que procedimentos cirúrgicos complexos e personalizados são necessários, os biomodelos facilitam a cirurgia, melhoram os resultados, diminuem os riscos, as complicações e o tempo cirúrgico. Nos casos em que existe uma anatomia contralateral

normal, esta pode ser usada como referência para a reconstrução do lado afetado. Aqui entra o contraste específico entre o protótipo industrial e o biomodelo. Enquanto o primeiro, geralmente parte da idéia ou concepção de um engenheiro ou arquiteto, que tenta passar suas idéias sobre a forma de um determinado produto ou componente ou maquete, no segundo caso, deseja-se obter informações valiosas a respeito das condições de componentes internos em pacientes que não se encaixam nos casos padronizados.

Na Engenharia, o rápido desenvolvimento tecnológico do último meio século trouxe modificações de suma importância nas mais variadas áreas. Uma das revoluções está ligada ao *design* e à fabricação de modelos industriais. O CAD (*computer-aided design*) envolve a criação de figuras com um computador, auxiliando o profissional no processo de criação do produto e é, atualmente, uma ferramenta indispensável para a indústria tecnológica. A associação do CAD ao CAM (*computer-aided manufacturing*) proporcionou uma revolução nos procedimentos envolvidos na concepção e no *design* de peças mecânicas, projetos arquitetônicos entre outros. Através das modernas tecnologias de prototipagem rápida (RP – *rapid prototyping*), podem ser construídos protótipos reais a partir de um modelo gerado em um sistema CAD. Assim, o engenheiro pode ter em mãos, em curto espaço de tempo, um modelo físico que pode ser testado em situações práticas.

Na área da saúde, grandes avanços foram proporcionados pela radiologia e a introdução da tomografia computadorizada (TC), nos anos 70, e, posteriormente, com o processamento tridimensional (3D) das imagens, foi possível visualizar, no monitor, a perspectiva da profundidade. A reconstrução 3D aumentou a objetividade na interpretação de exames, não sendo mais necessária, ao radiologista e ao cirurgião, a reconstrução mental subjetiva de vários cortes tomográficos bidimensionais (2D). Assim, com a imagem 3D, o cirurgião pode obter informações das condições cirúrgicas antecipadamente ao ato operatório. Especialmente na face, existe a necessidade de definição da terceira dimensão pela complexidade anatômica específica desta (D'URSO *et al.*, 1998). Entretanto, em alguns casos, há uma diferença significativa entre a imagem no monitor e o momento da cirurgia (LAMBRECHT, 1995).

No final dos anos 80, foram integradas às imagens biomédicas as técnicas de prototipagem rápida, tornando possível a obtenção de biomodelos sólidos que

reproduzem as estruturas anatômicas, criando, assim, um novo paradigma na Radiologia e na Cirurgia. A melhor compreensão anatômica aliada à precisão tem tornado essa tecnologia uma ferramenta importante para avaliação e tratamento de complexas deformidades craniofaciais, congênitas ou adquiridas. O desenvolvimento continuado de hardwares e softwares na aquisição de imagens e no processo de fabricação de biomodelos tem facilitado progressivamente sua utilização. Há, assim, a oportunidade de estudar as estruturas anatômicas do paciente, manipulando suas formas como requerido para obter o resultado desejado. Os modelos permitem a mensuração de estruturas, simulação de osteotomias, técnicas de ressecção e um completo planejamento dos mais diversos tipos de cirurgia da região bucomaxilofacial. Isto tende a reduzir o tempo do procedimento cirúrgico e, conseqüentemente, o período de anestesia, bem como o risco de infecção, havendo ainda melhora no resultado e diminuição no custo global do tratamento (PECKITT, 1999).

Os biomodelos obtidos a partir de imagens de tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografia e escaneamento a laser também podem ser utilizados com objetivos didáticos, fabricação de implantes protéticos personalizados, diagnóstico precoce na avaliação de deformidades faciais e outras anormalidades fetais e também facilitam a comunicação entre profissional e paciente (JAMES *et al.*, 1998).

A tecnologia de fabricação para confecção de próteses sob medida se apresenta como uma nova demanda de caráter interdisciplinar por envolver diversas áreas com as devidas competências no atendimento do paciente e sua necessidade. Envolve, além da medicina, o processamento de imagens; o uso de sistemas CAD para reconstrução tridimensional, sistemas CAM, processos de fabricação por camadas (prototipagem rápida), máquinas CNC (*Computer Numerical Control*), a tecnologia de processamento de biomateriais, entre outros.

Atualmente há pelo menos sete diferentes técnicas de prototipagem rápida disponíveis comercialmente. Uma vez que tais tecnologias estão sendo cada vez mais usadas em aplicações não relacionadas diretamente com prototipagem, é preferível designá-las pelas expressões fabricação sólida com forma livre, manufatura automatizada por computador ou manufatura em camadas. Este último termo descreve particularmente o processo de manufatura usado por todas as técnicas comerciais atuais. Um pacote de software "fatia" o modelo do componente em CAD em várias camadas

finas, com aproximadamente 0,1 mm de espessura, as quais são dispostas uma sobre a outra. O processo de prototipagem rápida é um processo "aditivo", combinando camadas de papel, cera ou plástico para se criar um objeto sólido. A natureza aditiva deste processo permite a criação de objetos com características internas complicadas que não podem ser obtidas através de outros processos como, por exemplo, usinagem (fresamento, furação, torneamento, etc.), que são processos "subtrativos", ou seja, removem materiais a partir de um bloco sólido.

Todos os processos de prototipagem rápida atualmente existentes são constituídos por cinco etapas básicas:

1. Criação de um modelo CAD da peça que está sendo projetada;
2. Conversão do arquivo CAD em formato STL (*Standard Tessellation Language*), próprio para estereolitografia;
3. Fatiamento do arquivo STL em finas camadas transversais;
4. Construção física do modelo, empilhando-se uma camada sobre a outra;
5. Limpeza e acabamento do protótipo.

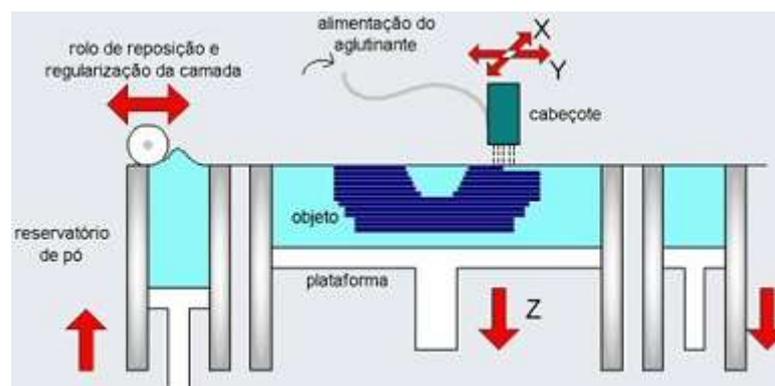
3.7.1 - Principais sistemas de prototipagem rápida

Os principais sistemas de prototipagem rápida, usados na fabricação de modelos são a estereolitografia, manufatura de objetos em lâminas (LOM, *Laminated Object Manufacturing*), sinterização seletiva a laser (SLS, *Selective Laser Sintering*), modelagem por deposição de material fundido (FDM, *Fused Deposition Modeling*), cura sólida na base (SGC, *Solid Ground Curing*) e conformação próxima ao formato final via laser (LENS, *Laser Engineered Net Shaping*).

Na impressão por jateamento os protótipos são construídos sobre uma plataforma situada num recipiente preenchido com material pulverulento. Um cabeçote de impressão por jato de tinta "imprime" seletivamente um agente ligante que funde e aglomera o pó nas áreas desejadas. O pó que continua solto permanece na plataforma para dar suporte ao protótipo que vai sendo formado, conforme ilustração da

Figura 2. A plataforma é ligeiramente abaixada, adiciona-se mais material pulverulento e o processo é repetido. Ao se terminar o processo a peça "verde" é sinterizada, removendo-se o pó que ficou solto. Podem ser usados pós de materiais poliméricos, cerâmicos e metálicos.

Figura 2 – Representação do funcionamento da impressão por jateamento.



Maria Inês Meurer (MEURER, 2008), em seu artigo, apresenta a experiência multidisciplinar de um grupo de pesquisadores com a aquisição e a manipulação de imagens por tomografia computadorizada do complexo maxilofacial, visando à construção de protótipos biomédicos com finalidade cirúrgica.

Liciane Sabadin Bertol (BERTOL, 2008), em sua dissertação para obtenção do título de Mestre em Engenharia pelo PPGEM, estudou as metodologias utilizadas para a obtenção de implantes personalizados para a reconstrução de defeitos craniofaciais, buscando utilizar ferramentas da engenharia, design e computação gráfica para fornecer soluções para tais situações da área médica. Foram utilizadas técnicas de prototipagem rápida, sistema CAD/CAM, seleção de materiais, digitalização tridimensional a laser e

softwares de visualização tridimensional de imagens médicas para o design e fabricação de implantes adaptáveis às necessidades individuais de cada paciente, como o exemplo da Figura 3. Verificou-se ainda a possibilidade de fabricação de implantes com alta complexidade geométrica, ocasionando melhora no posicionamento dos mesmos quando implantados, bem como redução no tempo de cirurgia.

Figura 3 - Crânio prototipado, demonstrando duas prototipagens em impressora 3D que se encaixam perfeitamente inclusive entre furos e pinos (parte branca e parte preta) (BIOFABRIS-INCT).



3.7.2 - Biocerâmica Porosa Prototipada para Implante

O principal problema na fabricação de uma cerâmica porosa para implantes é o modo de fazer o biomaterial com a adequada arquitetura de micro escala e macro escala em um tempo relativamente curto para cada paciente, caso a caso. As características dos implantes de serem confortáveis e encaixarem perfeitamente não devem ser um luxo, mas acessíveis a todos.

O conceito de porosidade num implante cerâmico é muito importante, pois permite o crescimento ósseo, cria um vínculo permanente entre os tecidos vivos e

implante e também fornece uma fixação firme desejável entre o tecido vivo e o implante cerâmico. Conseqüentemente, ajuda na recuperação rápida do paciente, no entanto, não é fácil imitar a estrutura microestrutural e macroestrutural de um osso real e produzir um implante cerâmico poroso personalizado (FOUAD, 2012). Por estas razões, foi necessário encontrar uma solução para a fabricação de um implante de cerâmica personalizado com aceitável estrutura microestrutural.

Um implante de cerâmica personalizado pode ser benéfico em cirurgias ósseas como a ortopédica e bucomaxilofacial. A biocerâmica personalizada pode diminuir a dor do paciente, uma vez que melhor imita a estrutura osséa existente. Uma vez que é perfeitamente acoplável, pois foi produzida para um determinado paciente, a biocerâmica porosa prototipada fornece um bom suporte e promove o crescimento do tecido ósseo dentro do implante.

O implante de biocerâmica porosa prototipada ajustando-se bem com o paciente, não há mais necessidade do médico moldar o implante durante a cirurgia. A cirurgia é, então, realizada de forma mais rápida e o paciente pode deixar a sala de operação em um curto espaço de tempo.

3.8 - Utilização do SBF.

Em 1990, Kokubo (KOKUBO, 1990) propôs uma nova solução aquosa para testes de bioatividade contendo concentrações de íons semelhantes às presentes no plasma humano e tamponamento com tris-hidroximetil-amino-metano. Tal solução foi capaz de induzir mudanças estruturais na superfície de materiais bioativos semelhantes às apresentadas *in vivo*, ou seja, formava-se uma camada de HA. Esta solução, chamada "Simulated Body Fluid" (SBF), é acelular, livre de proteínas e apresenta um pH de 7,40. Sua composição é comparada à composição iônica do plasma sanguíneo (Tabela 2). O procedimento atualmente mais usado para teste de bioatividade *in vitro* consiste em imergir o material a ser testado em solução SBF por períodos de tempo entre 3 h e 15 dias, e verificar se houve formação de HA na superfície do material. Materiais com diferentes graus de bioatividade são classificados de acordo com o tempo necessário para aparecimento da camada de HA (HENCH, 1996). Análises de absorção na região

do Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e de microscopia eletrônica de varredura utilizando a técnica de espectroscopia de raios X por dispersão de energia (EDS) são usadas para averiguar a formação de HA.

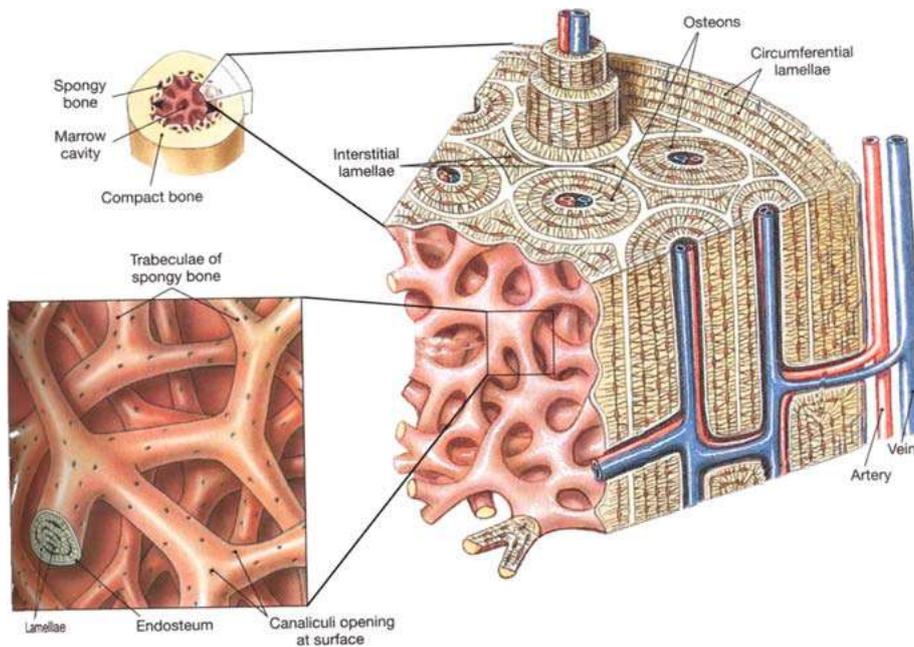
Tabela 2 - Comparação entre a concentração iônica no SBF e no plasma humano.

	Concentração iônica (mM)							
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	HPO ₄ ²⁻	SO ₄ ²⁻
SBF	142,0	5,0	2,5	1,5	147,8	4,2	1,0	0,5
Plasma humano	142,0	5,0	2,5	1,5	103,0	27,0	1,0	0,5

3.9 - O tecido ósseo.

Ossos duros são considerados tecidos conectivos e são os principais constituintes do sistema esquelético. Um osso típico é composto por várias estruturas, incluindo o perióstio, osso compacto e esponjoso, e endóstio. O perióstio é uma estrutura de tecido conjuntivo mole, que cobre o exterior do osso. O perióstio é composto de várias camadas, incluindo uma camada de tecido conjuntivo externo contendo os vasos sanguíneos e as fibras nervosas e uma camada celular interna contendo osteoblastos, osteoclastos, e células osteocondrais. O osso compacto é uma espessa camada que se situa imediatamente abaixo do perióstio (Figura 4). Esta camada é constituída por uma matriz óssea essencialmente rígida, um componente que transporta cargas mecânicas. O osso compacto é constituído por vasos sanguíneos, que entram no osso do perióstio através de canais comunicantes. O osso esponjoso está localizado internamente ao osso compacto. O osso esponjoso é uma malha composta de trabéculas (cerca de 100 µm de tamanho) e pequenas cavidades entre estas. As trabéculas estão sempre alinhadas na direção de carga aplicada. O endóstio é a camada mais interna de um osso, o qual é constituído por tipos de células, incluindo osteoblastos, osteoclastos, e células reprodutoras do osso. Nos ossos longos, tais como o fêmur e tibia, existe uma cavidade central conhecida como cavidade medular (CIMMATI, 2012).

Figura 4 - Estrutura do tecido ósseo. (adaptada de Martini 1989)



Ossos curtos e planos não são compostos de uma cavidade central. As pequenas cavidades dos ossos esponjosos e da cavidade medular contém a medula óssea.

No nível micro-estrutural, um osso é composto por dois tipos de componentes: células ósseas e da matriz. Existem quatro tipos de células ósseas: osteoblastos, osteócitos, osteoclastos e células reprodutoras osteocondrais.

Os osteoblastos são células que geram os componentes da matriz extracelular, incluindo o colágeno e proteoglicanos. Estas células desempenham também um papel crítico na osteogênese ou a formação da matriz óssea dura, conhecida como cristais de hidroxiapatita, ao controlar a acumulação, libertação e metabolismo do cálcio e íons fosfato.

Tabela 3 - Propriedades mecânicas típicas para um osso cortical humano.

	Longitudinal	Transversal
Módulo de elasticidade, GPa	17,4	9,6
Resistência à tração, MPa	133	51
Resistência à compressão, MPa	195	133

Um osso típico é composto por cerca de 40% de componentes de matriz celular e extracelular (principalmente fibras de colágeno) e cerca de 60% de materiais minerais duros. A matriz extracelular e as matérias minerais constituem a matriz do osso. A fase mineral é composta de hidroxapatita, um fosfato de cálcio com estrutura cristalina definida. Os materiais minerais proporcionam resistência mecânica, enquanto que a matriz extracelular fornece flexibilidade para o osso (LIU, 2007). Importante ressaltar que os valores de resistência mecânica do tecido ósseo cortical (Tabela 3) e do tecido ósseo esponjoso (Tabela 4), são muito variáveis.

Segundo Cimmati o osso esponjoso bovino apresenta em média 8 MPa de resistência à compressão (CIMMATI, 2012).

Tabela 4 - Valores de resistência à compressão para o tecido ósseo esponjoso.

	Resistência Mecânica, MPa	Módulo de Elasticidade, Mpa
<i>Humano</i>		
Yamada, 1973	1,86 ± 0,37	90 – 70
Neil <i>et al</i> , 1983	2,54 ± 0,62	272 -195
Kuhn <i>et al</i> , 1989	5,6 ± 3,8	424 -208
Rohl <i>et al</i> , 1991	2,22 ± 0,42	489 – 331
<i>Canino</i>		
Vahey <i>et al</i> , 1987	12,1 ± 5,7	434 ± 174
Kuhn <i>et al</i> , 1989	7,12 ± 4,6	264 ± 132
Norrdin <i>et al</i> , 1990	9,6 ± 0,8	231 ± 22

3.10 - Resistência mecânica à compressão diametral.

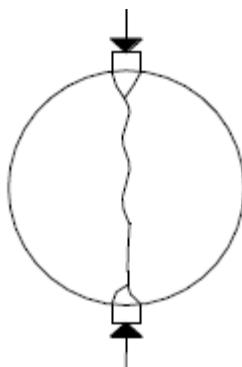
A resistência à tração tem se mostrado um importante parâmetro para a caracterização de materiais como o concreto-cimento e a mistura asfáltica. Vários métodos têm sido propostos para a sua obtenção, incluindo-se técnicas e equipamentos que se estendem desde os empíricos, com resultados difíceis de interpretar analiticamente, aos teoricamente elegantes, mas difíceis de executar na prática (LUONG, 1990). Devido à dificuldade de se obter a resistência à tração de forma direta, diversos métodos indiretos têm sido desenvolvidos para a sua determinação (CARNEIRO, 1943; HAWKES & MELLOR, 1970; ROBERTS, 1977; LAMA & VUTUKURI, 1978).

O ensaio brasileiro de compressão diametral para determinação indireta da resistência à tração (RT) foi desenvolvido pelo Professor Lobo Carneiro para concreto-cimento (CARNEIRO, 1943). A aplicação de duas forças concentradas e diametralmente opostas de compressão em um cilindro gera, ao longo do diâmetro solicitado, tensões de tração uniformes perpendiculares a este diâmetro (Figura 5). A popularidade deste ensaio reside não somente na facilidade e rapidez de execução, mas como também no fato de utilizar o mesmo corpo-de-prova cilíndrico e equipamento usados para a obtenção da resistência à compressão do concreto-cimento.

A tensão pode ser calculada através da expressão: $T = 2F/D$

Onde T é a tensão de tração [MPa], F é a força aplicada [N] e D o diâmetro do corpo de prova [mm²].

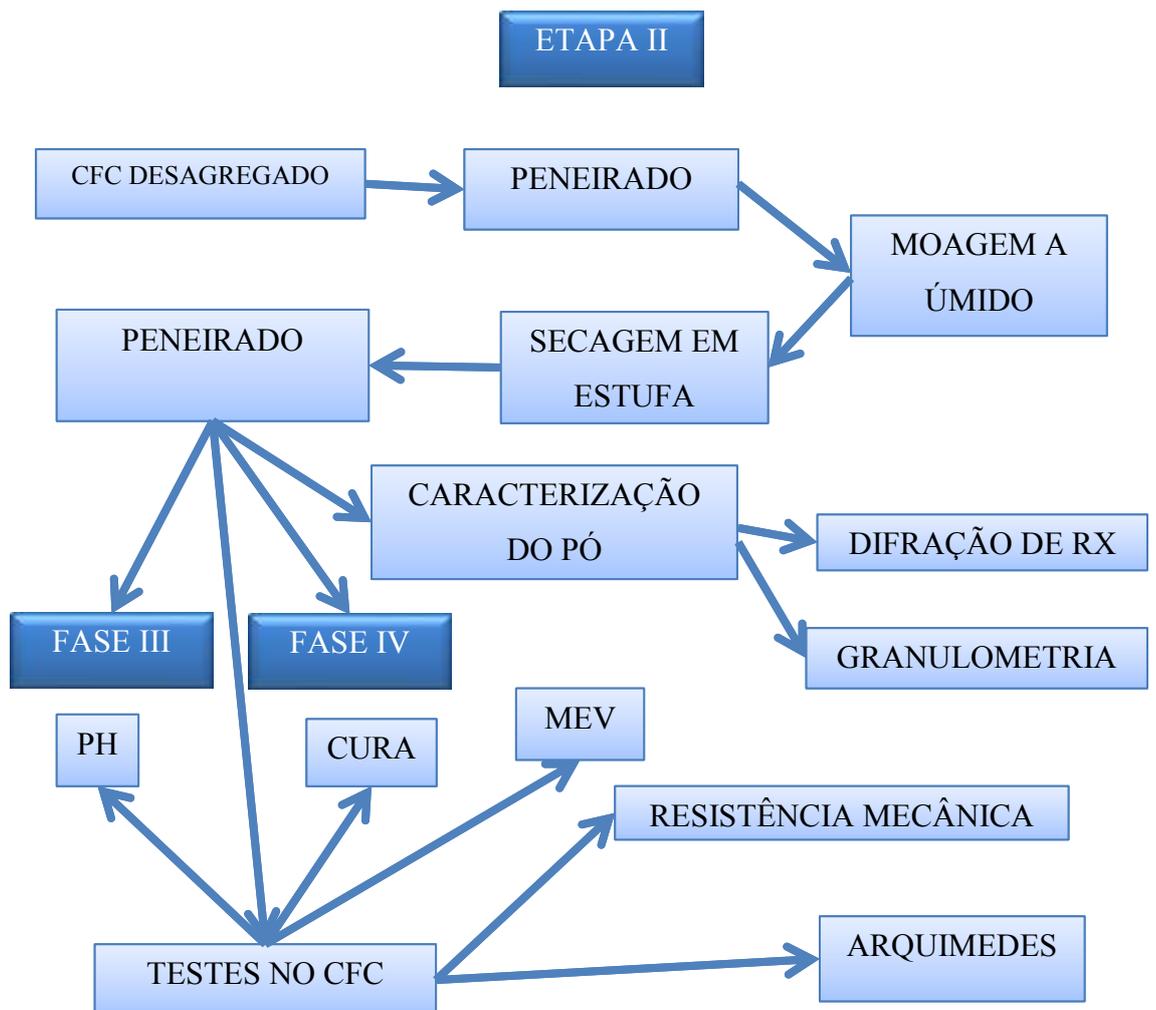
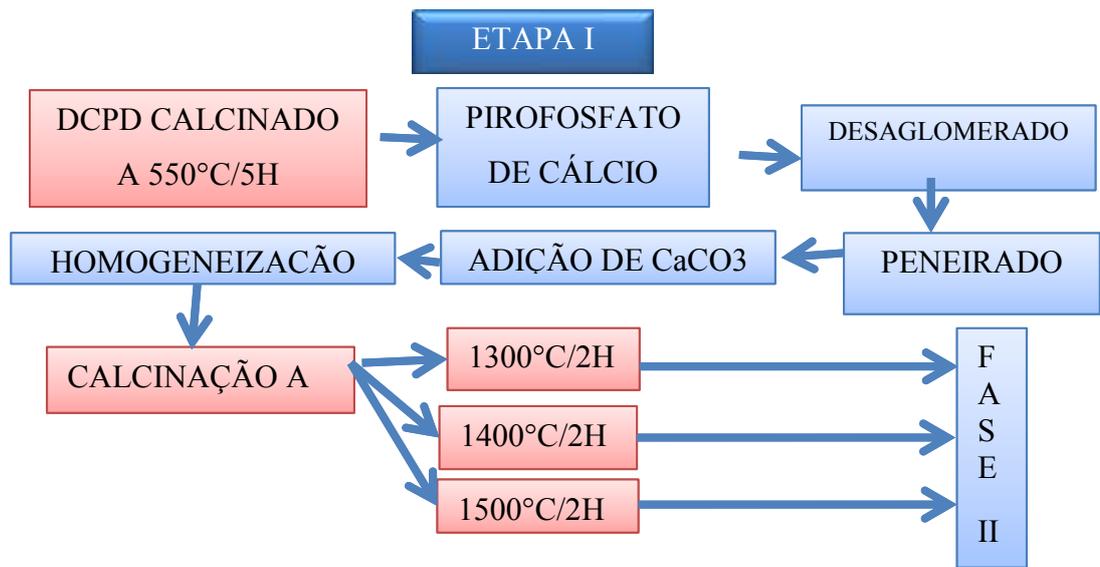
Figura 5 - Tensão aplicada diametralmente em um corpo de prova.



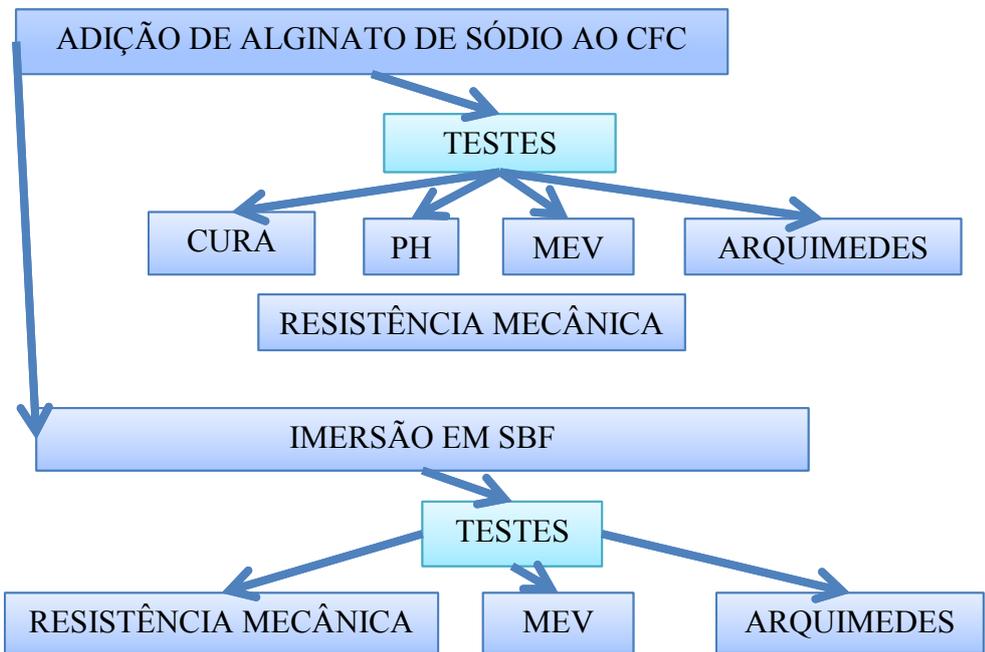
4 - MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 – Síntese do CFC rico em alfa-TCP.

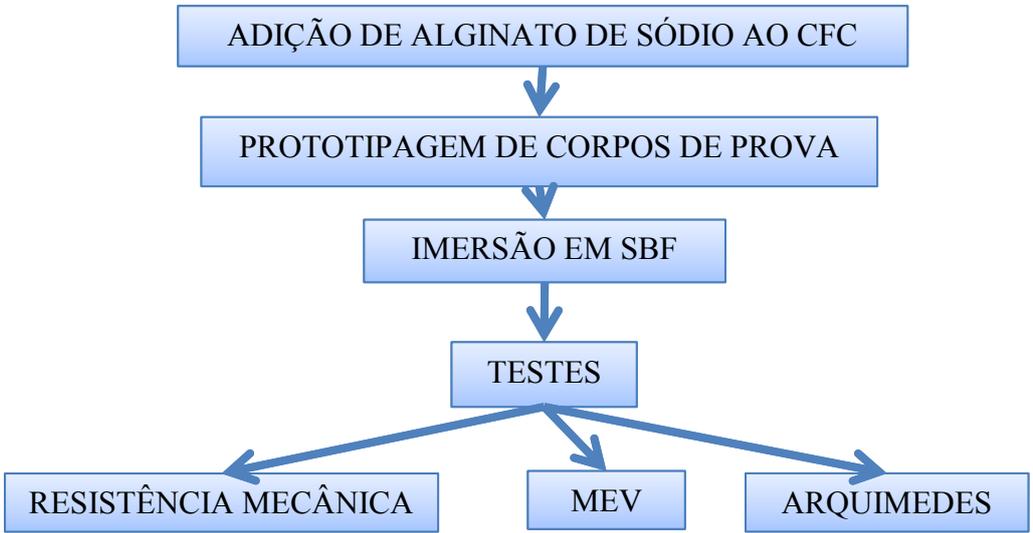
O Fosfato de Cálcio Dibásico (DCPD), $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, DYNE 10596, lote 230696, foi calcinado a temperatura de 550°C por 5 horas em forno SANCHIS tipo mufla, obtendo-se o pirofosfato de cálcio (gama- $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$). O pirofosfato de cálcio foi desagregado com um almofariz de porcelana, e peneirado em uma peneira malha 60 ABNT ($250 \mu\text{m}$). Após foi adicionado carbonato de cálcio (CaCO_3 , Quimex QX 258.0500 lote 29721), ao pirofosfato na proporção Ca/P 1.5 e a mistura foi homogeneizada a seco em um frasco de polipropileno contendo esferas de alumina, na proporção em massa de 1:2 entre carga e meio de moagem, em moinho de bolas durante 3 horas a 500 RPM. Uma mistura foi aquecida em forno (Maitec I 4500 W) até 1300°C , outra até 1400°C e a última até 1500°C por 2 horas com taxa de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ até 1000°C e após a $5^\circ\text{C}/\text{min}$. O resfriamento foi realizado desligando-se o forno até a temperatura ambiente. O material foi desagregado em almofariz e peneirado até a malha 60 ABNT. A seguir procedeu-se à moagem a úmido utilizando-se álcool etílico ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), em um frasco de polipropileno com capacidade volumétrica de 1 litro e bolas esféricas de alumina por 3 horas a 500 RPM em moinho. O material moído contendo álcool etílico foi colocado em uma estufa a 60°C durante 72h para evaporação do álcool, restando no final somente o cimento. O cimento foi passado novamente em uma peneira malha 60 ABNT para desaglomeração.



ETAPA III



ETAPA IV



4.2 – Caracterização do CFC

4.2.1 – Difração de raios X

Utilizou-se o software X'PERT *High Score* da empresa Phillips, fabricante do difratômetro e comparou-se os resultados principalmente com as fichas do alfa-TCP (009-0348), beta-TCP (009-0169) e CDHA (0046-0905) fornecidas pelo *International Center for Diffraction Data* (ICDD).

4.2.2 Granulometria por Difração de Laser.

A distribuição e tamanho médio das partículas foram determinados através da técnica de Difração a Laser através do granulômetro CILAS 1180. O método experimental escolhido foi a úmido, no qual a amostra fica suspensa em um fluido durante as medidas de distribuição de partículas. Tal método é selecionado por minimizar as chances de que duas partículas passem ao mesmo tempo pelo detector, provocando erro nos resultados. Como fluido utilizou-se álcool isopropílico ($\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$), com o objetivo de não promover reação de hidratação entre as partículas de cimento, o que poderia interferir significativamente no resultado do ensaio, assim como danificar o equipamento.

4.2.3 Determinação dos tempos de cura.

Ao pó de CFC somou-se 40% de líquido em peso, composto por solução contendo 2,5% de hidrogenofosfato disódico (Na_2HPO_4), para aceleração do tempo de cura, e 1, 2 e 3% de alginato de sódio. À amostra de controle foi misturado somente o acelerador hidrogenofosfato disódico.

Para o teste de cura, o pó e líquido foram misturados em um béquer por cerca de 1 min e os tempos inicial e final de cura da pasta de cimento foram determinados com agulhas Gillmore de acordo com a norma ASTM C266 (*Standard Test Method for Time of Setting of Hydraulic-Cement Paste by Gillmore Needles*). O tempo de ajuste foi registrado quando a agulha não conseguiu criar uma indentação de penetrar um mm de profundidade em três áreas distintas.

4.2.4 – Corpos de prova para ensaios de resistência à compressão.

As pastas cimentícias obtidas foram conformadas em um molde para teste de compressão, segundo a norma ASTM F451-99a (*Standard Specification for Acrylic Bone Cement*). O molde utilizado foi de aço inoxidável contendo cavidades de 6mm ± 0,1mm de diâmetro e 12mm ± 0,1mm de altura para moldagem plástica dos corpos de prova. O molde foi lubrificado manualmente com uma fina camada de vaselina sólida, para facilitar a desmoldagem dos corpos de prova para todas as formulações. Foram confeccionados corpos de prova com os CFC's calcinados a 1300°C, 1400°C e 1500°C. Em um segundo momento confeccionou-se corpos de prova de CFC calcinado a 1500°C com adição de 1, 2 e 3% de alginato de sódio.

4.2.5 - Análise de pH.

Utilizou-se um medidor de pH digital de bancada DIGIMED, modelo DM-20 microprocessado, com termômetro acoplado e temperatura de 22°C ± 1°C. Os corpos de prova pesavam cinco gramas e utilizou-se 100 ml de água filtrada e deionizada. Foram medidos os pH dos líquidos em que se encontravam imersas as amostras após 6, 12 e 24 horas.

4.2.6 - Porosidade aparente, densidade aparente e absorção de água.

A partir dos dados obtidos pelo método de Arquimedes pode-se calcular a Porosidade Aparente que é a razão entre volume de poros abertos e o volume total da amostra, sendo dada por:

$$\text{Pap (\%)} = [(\text{Mu}-\text{Ms}) / (\text{Mu}-\text{Mi})] * 100$$

Onde Pap é a porosidade aparente (%), Mu a massa úmida, Ms a massa seca e Mi a massa imersa.

Para o cálculo da absorção de água, AA (%), utilizou-se a fórmula:

$$\text{AA (\%)} = [(\text{Mu}-\text{Ms}) / \text{Mi}] * 100$$

A densidade aparente (Dap) foi calculada utilizando-se a seguinte expressão:

$$D_{ap} = M_s / (M_s - M_i)$$

Os procedimentos para o cálculo da porosidade aparente, densidade aparente e absorção de água basearam-se na norma internacional ASTM C 20 (*Standard test methods for apparent porosity, water absorption, apparent specific gravity and bulk density of burned refractory brick and shapes by boiling water*) através da determinação da massa das amostras secas, úmidas e imersas.

Para o cálculo da porosidade aparente foram utilizados 05 corpos de prova para cada composição. A massa seca foi determinada após secagem dos corpos de prova por um período de tempo não inferior a 24 horas em estufa a 37°C.

4.2.7 - Caracterização da resistência mecânica à compressão simples para cimentos

A tensão de ruptura à compressão é obtida dividindo a carga de ruptura pela área da seção transversal do corpo de prova, devendo o resultado ser expresso com aproximação de 0,01 MPa. (Adaptado da ABNT MB 3361)

Após a cura do cimento, os corpos de prova de compressão utilizados na caracterização do dado correspondente ao dia zero foram mantidos em umidade de 100% durante 24 horas e ensaiados na máquina de ensaios universal Instron modelo 3369, com velocidade de 1 mm/min utilizando-se a célula de carga de 2kN.

Cinco (5) amostras foram imersas em SBF a 37°C durante 01, 07, 14, 21 e 28 dias, sendo ensaiadas ao fim do tempo estipulado.

Os corpos de prova foram confeccionados em um molde que seguiu as orientações da norma ASTM F 451-95 (*Standard specification for acrylic bone cement*). O molde foi usinado em aço inoxidável contendo furos de 6 mm de diâmetro e 12 mm de altura para moldagem plástica dos corpos de prova.

Os corpos de prova foram desmoldados após o tempo de cura verificado para estes CFCs, em temperatura ambiente. Imediatamente após a desmoldagem realizou-se

a correção do paralelismo das faces dos corpos de prova através de desgaste superficial realizado sobre uma superfície plana e uma lixa grana 400.

Para a determinação da resistência mecânica à compressão, os corpos de prova foram previamente submetidos a uma análise visual, com o intuito de verificar a sua integridade e acabamento superficial após a sua extração dos moldes.

A resistência mecânica à compressão é dada pela tensão de ruptura última do corpo de prova, que é dependente da força (F) atuante na área efetiva da seção reta do corpo de prova (A). A resistência mecânica à compressão foi calculada de acordo com a equação abaixo.

$$T = F/A$$

Onde T é a tensão [MPa] de ruptura, F é a força [N] necessária para a fratura e A [mm²] é a área da seção reta do corpo de prova.

4.2.8 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Para a caracterização microestrutural das diversas composições, realizou-se a análise por microscopia eletrônica de varredura. As amostras analisadas, por serem eletricamente isolantes, foram recobertas com uma fina camada de ouro via *sputtering*, sendo analisados no aparelho marca JEOL - JSM 6060.

4.3 - Prototipagem rápida

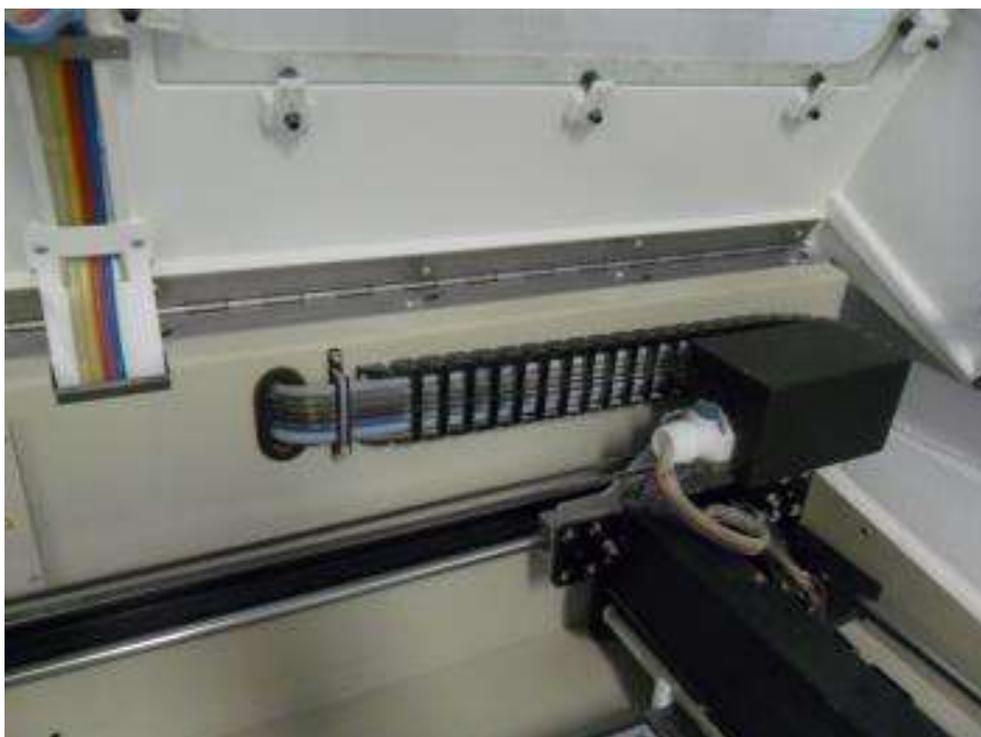
Para obter os corpos de prova por impressão 3D foi utilizado o equipamento ZPRINT 310 PLUS – Z310 3D PRINTER do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Biofabricação- Biofabris UNICAMP.

Nesta impressora, o cilindro transfere uma fina camada de pó a partir do silo de alimentação até a câmara de construção. A seção transversal do componente é produzida através do fluido de impressão, ligante, depositado no pó através uma cabeça de impressão padrão de jato de tinta. A câmara de construção diminui e a próxima camada fina de pó é adicionada pronto para receber o fluido de impressão.

Como se observa na Figura 6, o líquido que será aspergido no CFC, necessita percorrer um longo percurso saindo do depósito, que se encontra no canto superior

esquerdo da figura, até a ponta do cabeçote da impressora, que está no canto inferior direito. A viscosidade do fluido deve ser controlada para que não haja dificuldade no momento da aspersão. Para mensurar a viscosidade das composições de acelerador com alginato de sódio efetuamos os testes para as composições de 1, 2 e 3% em um viscosímetro *Brookfield*.

Figura 6 - Caminho do líquido para ir do reservatório ao cabeçote da impressora.

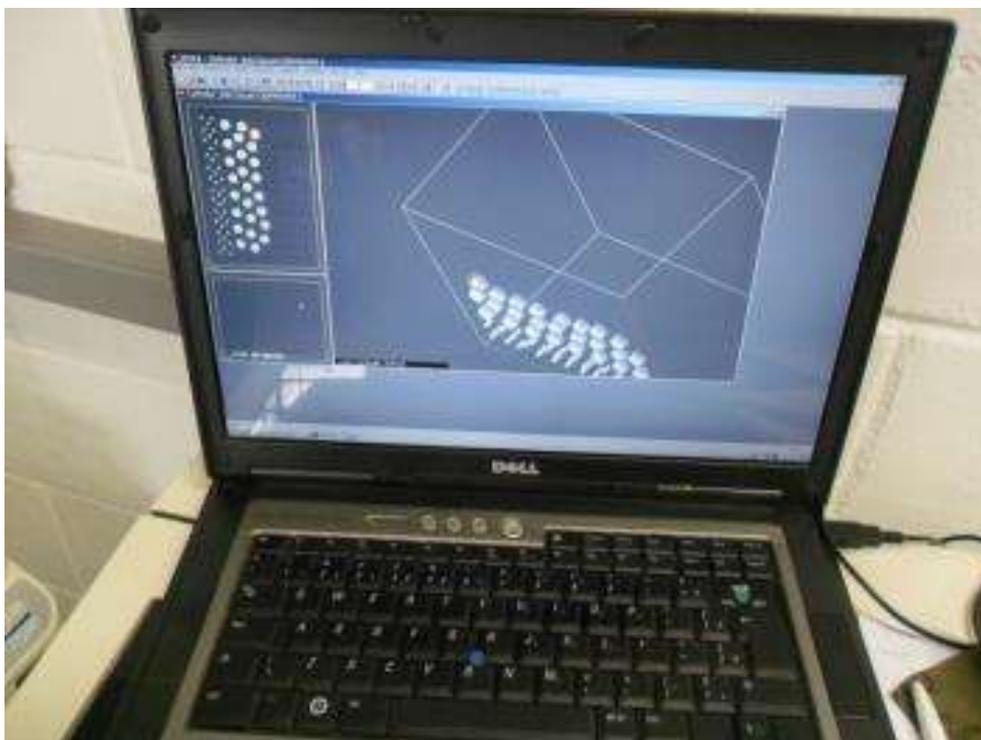


Nenhuma das composições pode ser testada, pois o manual do equipamento indica que somente fluidos com a viscosidade semelhante a da água poderiam ser utilizados. Em uma tentativa de adicionar uma quantidade mínima de alginato de sódio, utilizamos o dobro de água com 5% de Na_2HPO_4 na mistura de 1% de alginato de sódio, tornando-o assim 0,5% de alginato de sódio. Mesmo assim esse fluido obstruiu o sistema de distribuição e como opção final, foi utilizado o acelerador sem a adição de alginato de sódio.

Os testes foram realizados com o alginato de sódio sólido misturado ao CFC na mesa da impressora 3D. Cabe ressaltar que como é um trabalho inédito dispomos de poucos dados bibliográficos ou empíricos para referências sobre a viscosidade máxima admissível pelo sistema de abastecimento da impressora.

As peças foram prototipadas na forma de cilindros de 6 milímetros de diâmetro e 12 milímetros de altura para compressão simples e cilindros com 20 mm de diâmetro e 12 mm de altura para compressão diametral, dispostos em fileiras.

Figura 7 - Computador utilizando o *software* que comanda a impressora 3D.



O primeiro passo foi obter um arquivo no formato STL, que foi gerado pelo programa oferecido pelo fabricante da máquina ZPRINT, que se encontrava instalado em um computador que fazia interface com o equipamento (Figura 7). A quantidade de corpos de prova ficou restrito à quantidade de pó de CFC disponível, 1,5 kg.

Devido às proporções da câmara de construção foi necessário utilizar a quantidade total que dispúnhamos de pó de CFC, que era de 1,5 Kg.

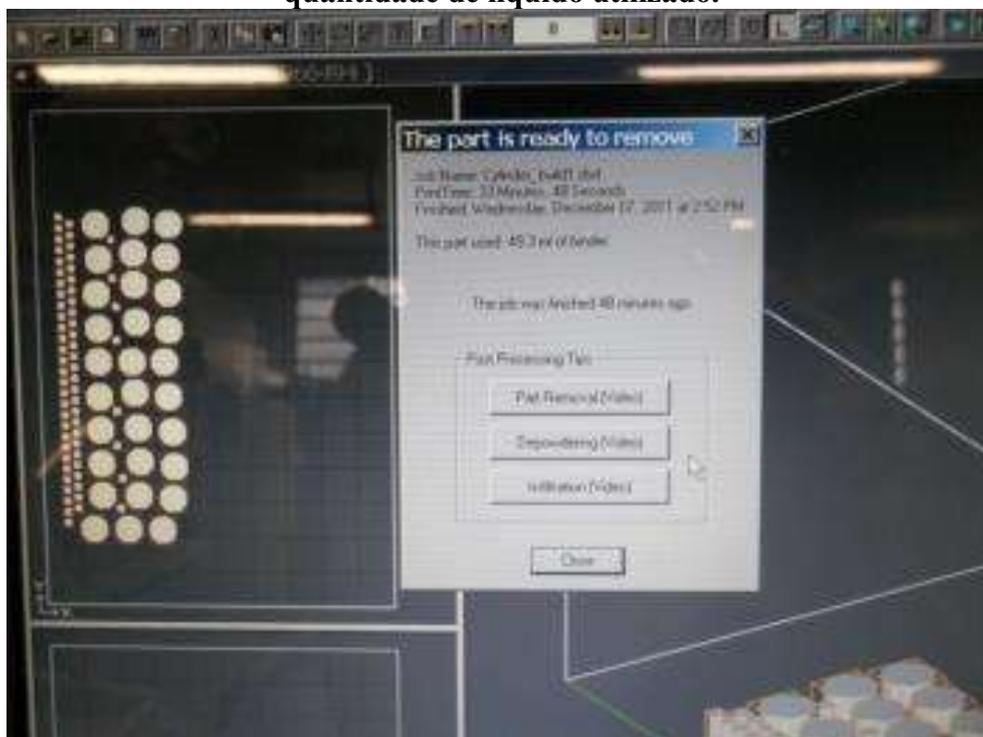
A Figura 8 mostra uma área coberta de 900cm^2 , ou seja, aproximadamente 30 cm por 30 cm, sendo que a camada inferior tem 20 mm e a superior 2 mm.

Utilizou-se em torno de 50 ml para 35 cilindros pequenos e 25 cilindros grandes e aproximadamente 100 g de pó, como pode ser observado na Figura 9. O processo foi executado em 35 minutos.

Figura 8 – Na parte superior está a mesa de suporte das peças da impressora com 20 camadas de CFC. Cada camada de CFC tem 0,1 mm de altura. Na parte inferior encontra-se a mesa de alimentação.



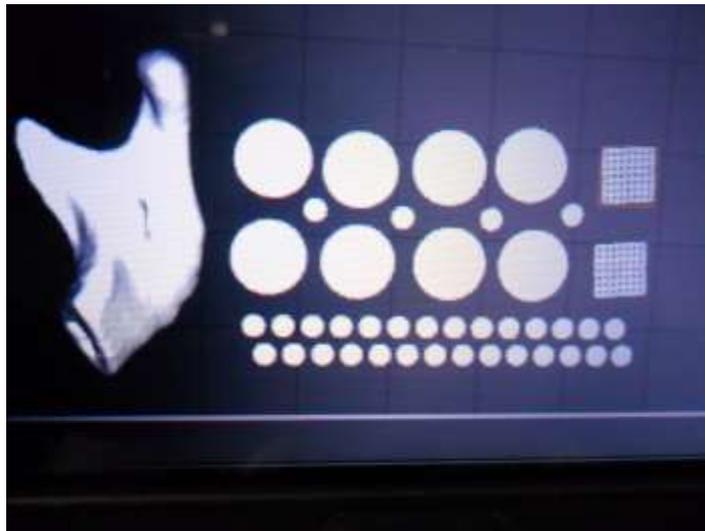
Figura 9 - Tela do *software* da impressora 3D, mostrando o tempo de execução e a quantidade de líquido utilizado.



A máquina necessita de no mínimo duas informações básicas para poder começar a prototipar as peças. O *core* e o *shell* que correspondem à quantidade de líquido que será aspergido durante o processo na parte interna e externa da peça.

Testamos valores de 100%-100%, 150%-150% e 200%-200% para o *core* e o *shell*, respectivamente. Escolheu-se a última combinação por umedecer mais adequadamente o cimento favorecendo sua cura.

Figura 10 - Tela do software com o protótipo da parte superior da mandíbula e outras peças.



Utilizou-se a técnica de prototipagem rápida 3D para obter-se uma mandíbula parcial e cubos de um centímetro de lado vazados (Figura 10).

5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

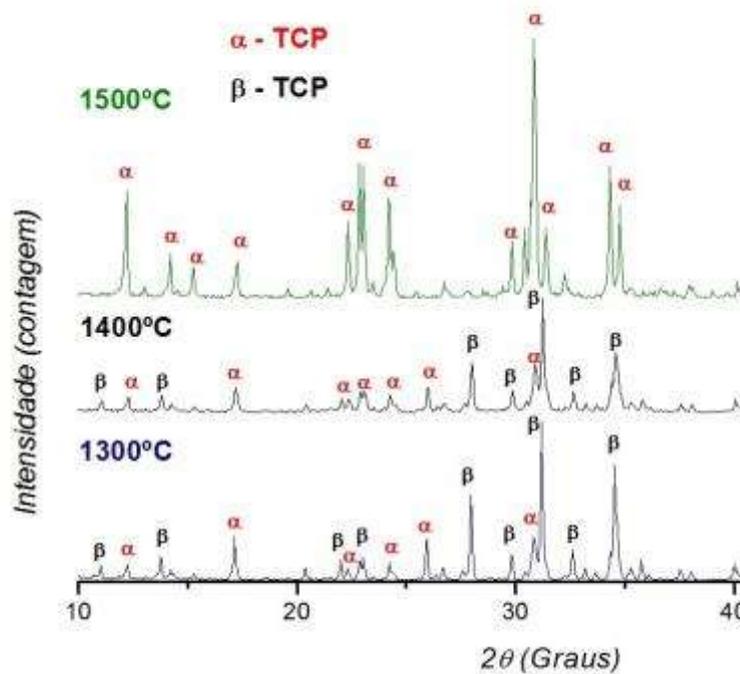
5.1 - Síntese do cimento de fosfato tricálcico

O CFC avaliado foi obtido pelo aquecimento em temperaturas de 1300°C, 1400°C e 1500°C sem passar por resfriamento brusco para atingir a temperatura ambiente. Sua composição química é $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ e apresenta a fase beta estável em baixas temperaturas, transformando em alfa a partir de 1125°C.

5.1.1 - Análise por difração de raios X

Na análise de fase cristalina do pó de cimento de fosfato de cálcio obtido a diferentes temperaturas, como mostra a Figura 11, obtivemos 100% de pureza de fases cristalina na temperatura de calcinação de 1500°C. Para as temperaturas de calcinação de 1400°C e 1300°C obtivemos uma mistura de alfa-TCP com beta-TCP com predominância da fase beta-TCP.

Figura 11 - Difratoograma de raios X das fases cristalinas presentes do fosfato de cálcio.



5.1.2 - Tamanho de partícula

Os valores relacionados ao tamanho médio das partículas, conforme

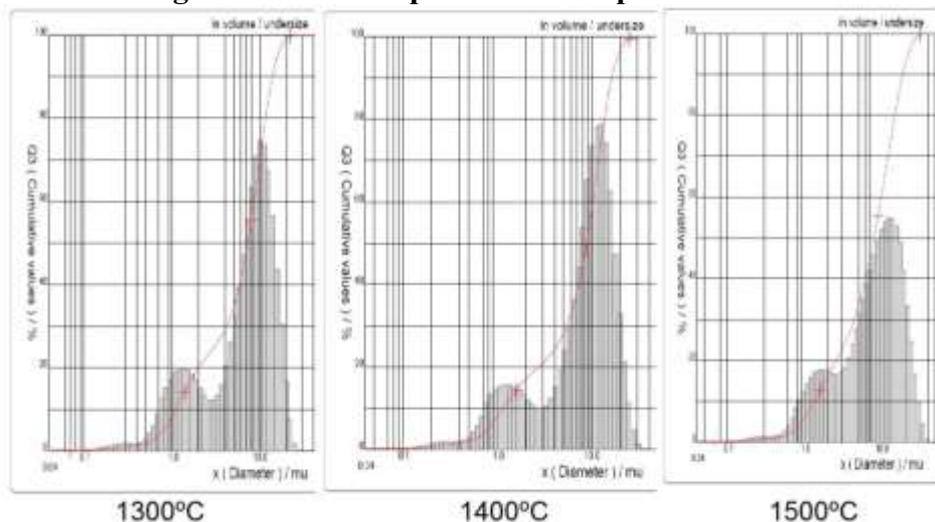
Tabela 5, encontram-se entre 2 a 20 μm , similar aos encontrados em literatura (CHOW *et al*, 1997; VOLKMER, 2011). A distribuição de tamanho de partículas do pó, em todos os tipos de cimentos, é um fator fundamental da razão líquido/pó necessária para produzir uma pasta com a consistência adequada (FUKASE *et al*. 1990; VOLKMER, 2011). A quantidade de líquido com 2,5% de Na_2HPO_4 mínima utilizada para a obtenção de uma pasta com consistência adequada (0,4mL/g), é diferente da reportada pela literatura por Driessens, Fernandes e Santos (DRIESSENS *et al*,1994; FERNANDES,1995; SANTOS,2002) (0,32mL/g). Isso pode ser explicado porque o tamanho de partícula está menor que 2 μm , em avaliação de 10% das mesmas.

Tabela 5 - Distribuição e tamanho médio de partículas do cimento em μm

	10%	50%	90%	Média
1300°C	1,90 μm	7,24 μm	13,92 μm	7,38 μm
1400°C	1,16 μm	8,73 μm	16,18 μm	8,80 μm
1500°C	1,34 μm	8,93 μm	18,78 μm	9,17 μm

Na análise granulométrica do CFC, conforme a Figura 12, as amostras calcinadas a 1300°C e 1400°C apresentam configuração bimodal característica da diferença na friabilidade das fases alfa-CP e beta-TCP.

Figura 12 - Análise granulométrica apresentando aspecto bimodal das amostras.



5.1.2 - Análise do pH

A análise das medições de pH das amostras(

Tabela 6) revelou que a calcinação em 1500°C resultou em um valor mais compatível com o pH sanguíneo.

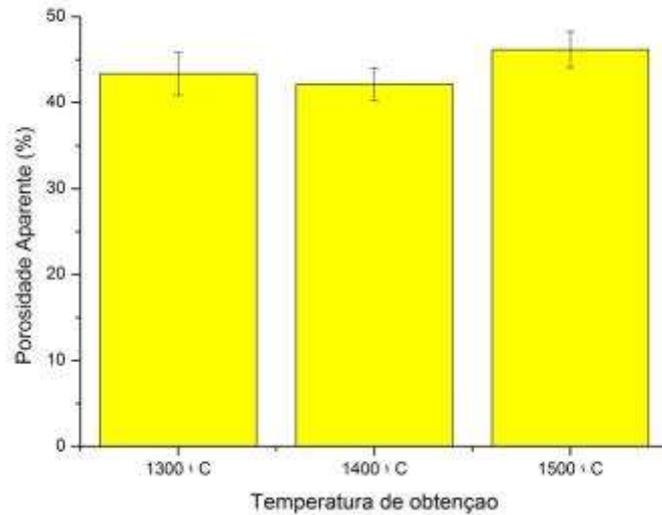
Tabela 6 - Análise do pH das amostras calcinadas a diferentes temperaturas.

Calcinado a	pH 1 hora	pH 24 horas
1300°C	6,45 ± 0,20	7,00 ± 0,15
1400°C	6,65 ± 0,15	7,00 ± 0,15
1500°C	7,00 ± 0,20	7,35 ± 0,15

5.1.3 - Porosidade Aparente, Absorção de água, Densidade Aparente e Densidade Específica.

Para o cimento de cura hidráulica, como obtivemos neste trabalho, a adição de quantidades crescentes de água ao cimento de fosfato de cálcio aumentou a sua porosidade. À medida que aumenta a fração líquida no cimento, a densidade diminui, assim como aumenta a fração de vazios dentro do corpo. Nas amostras obtidas em diferentes temperaturas de calcinação, não se variou a quantidade de líquido, usando-se para todas as amostras a relação de 0,4 mL/g.

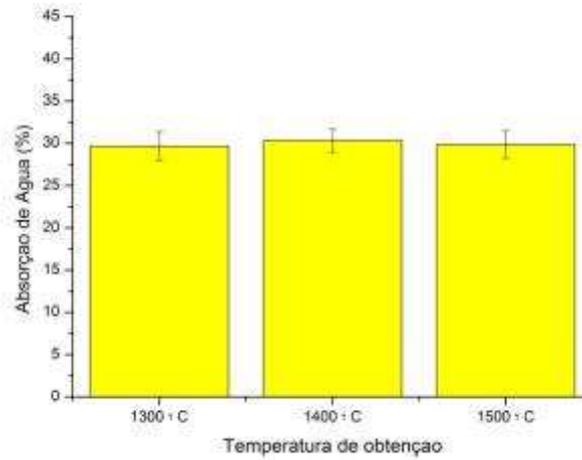
Figura 13 - Porosidade Aparente das amostras de cimento obtidas a diferentes temperaturas.



Pelos valores obtidos na Porosidade Aparente, Figura 13, observa-se que a amostra calcinada a 1500°C apresenta maior valor médio do que as calcinadas em 1300°C ou 1400°C embora todas sejam estatisticamente iguais. Isso deve estar ligado ao fato de que o tamanho médio das partículas desta amostra de 1500°C serem mais elevados em relação às outras duas citadas (por apresentar somente a fase alfa-TCP), gerando maior afastamento médio entre o particulado.

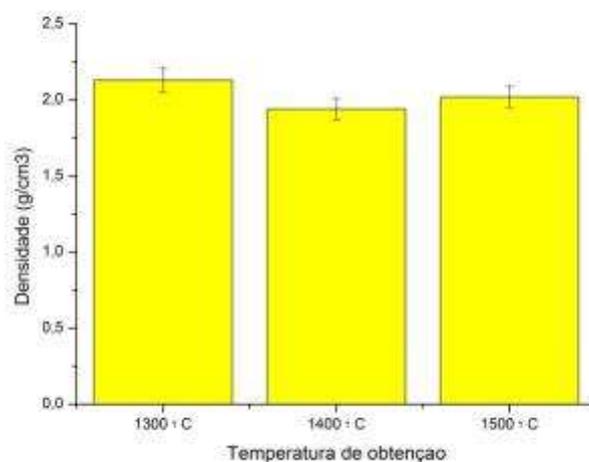
Pela avaliação de Absorção de Água, observa-se na Figura 14 que as amostras calcinadas a diferentes temperaturas não apresentaram uma variação apreciável. Este teste é importante se levarmos em consideração a absorção de fluidos corpóreos após o CFC ser implantado. Os valores de Absorção de Água mostraram-se constantes mesmo com o tamanho médio do particulado variando entre 7,38 µm para a amostra calcinada a 1300°C, 7,80 µm para a amostra calcinada a 1400°C e 9,17 µm na amostra calcinada a 1500°C. O tamanho médio do particulado tem relação direta na compactação do material.

Figura 14 - Absorção de Água das amostras de cimento obtidas a diferentes temperaturas.



Em relação à Densidade Aparente, conforme mostra a Figura 15, como esperado, não há variação significativa. A diferença do tamanho médio de particulado não influenciou nesta propriedade. Observa-se somente uma flutuação em torno do valor médio de 2 g/cm^3 .

Figura 15 - Densidade Aparente das amostras de cimento obtidas a diferentes temperaturas.



5.1.4 - Determinação da reação de cura – tempo de cura

Os resultados das medições dos tempos de cura para as amostras demonstra que a variação de temperatura de calcinação influenciou de forma direta no aumento ou redução deste (Tabela 7). Ocorreu uma diminuição no tempo de início e fim de cura hidráulica conforme o aumento da temperatura de calcinação, que demonstra uma maior reatividade desse pó, possivelmente devido à maior quantidade de fase alfa-TCP nestas composições.

Tabela 7 - Tempo de início e fim de cura.

	1300°C	1400°C	1500°C
Tempo de início de cura (min)	55min ± 3	38min ± 3	30min ± 3
Tempo de fim de cura (min)	125min ± 5	90min ± 5	65min ± 4

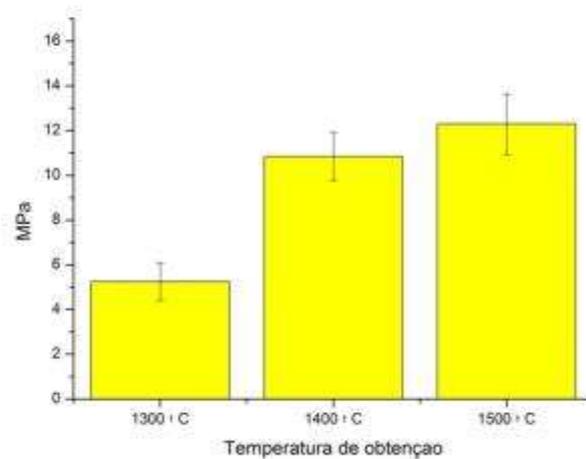
5.1.5 - Resistência mecânica à compressão

Os valores de resistência à compressão são relativamente baixos, comparado com valores descritos por Bareiro (BAREIRO *et al*, 2010), de 30 MPa, em que a síntese do alfa-TCP foi obtida por combustão. Isto se deve, em parte, pela alta porosidade do cimento. Logo, a fase alfa-TCP presente em maior quantidade na amostra de 1500°C, contribuiu significativamente para melhorar a resistência mecânica deste cimento, conforme mostra a Figura 16.

A quantidade de fase líquida, o tamanho médio do particulado, o processo de preparo das amostras e a presença de fase beta-TCP no CFC, mesmo não sendo fase majoritária, contribuem para a baixa resistência mecânica (SANTOS, 2001; VOLKMER, 2011).

A diferença de 60% de resistência mecânica entre o CFC calcinado a 1500°C e o CFC calcinado a 1300°C é significativa. Temos nesse caso, um abismo de valores de resistência mecânica entre os dois métodos de preparação de CFC.

Figura 16 - Resistência mecânica à compressão de CFC obtido a diferentes temperaturas.

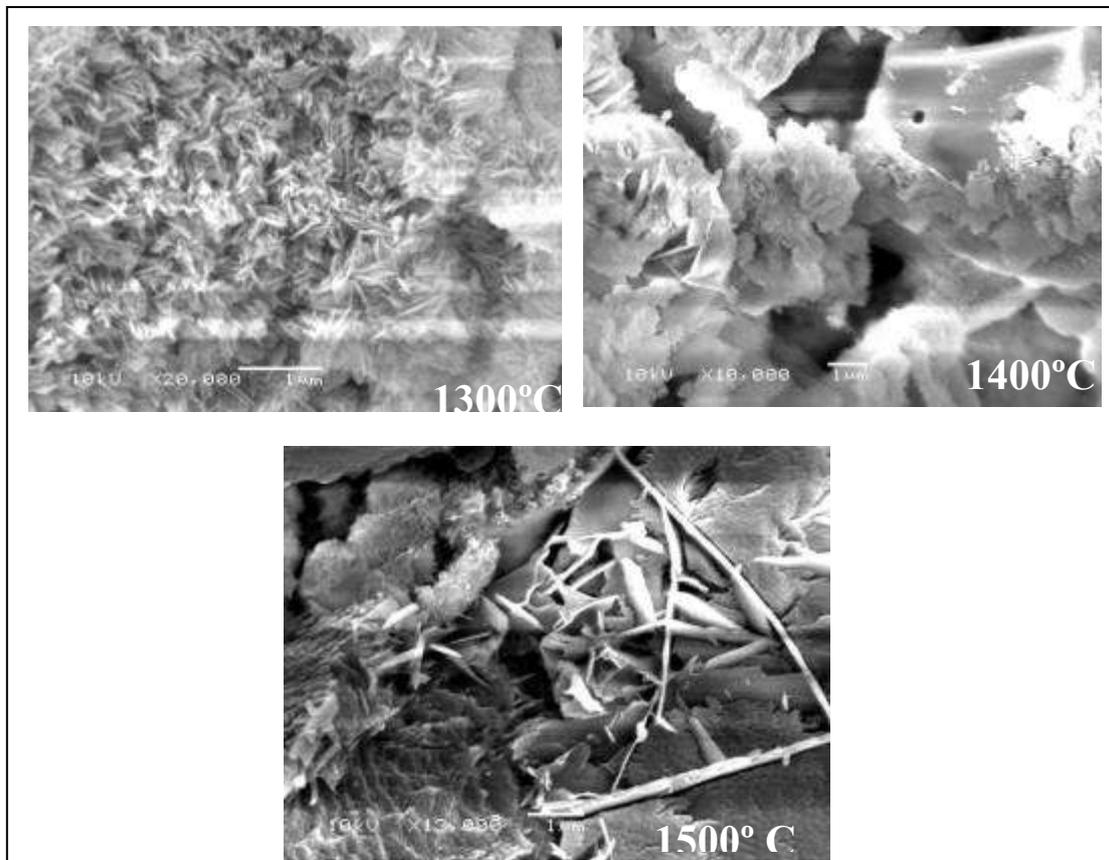


5.1.6 - Microscopia eletrônica de Varredura

Através da microscopia eletrônica de varredura da região fraturada observam-se amostras extremamente porosas. Isso está relacionado diretamente com a síntese deste cimento e devido a esta porosidade temos uma baixa resistência mecânica verificada nos ensaios realizados.

Através da fotomicrografia, Figura 17, percebe-se formação de uma estrutura semelhante à da Hidroxiapatita Deficiente em Cálcio (CDHA) na forma de agulhas, estrutura esta que se origina por precipitação após a cura do cimento, travando a estrutura, o que possibilita o aumento da resistência mecânica da amostra. Isto justifica a maior resistência mecânica da amostra em 1500°C, visto nesta fotomicrografia o maior crescimento (ou maior quantidade) de CDHA em sua estrutura. Esta maior quantidade de CDHA observada parece estar relacionada à maior quantidade de fase alfa-TCP nesta amostra.

Figura 17 - Micrografia obtida por MEV mostrando a estrutura do Cimento de Fosfato de Cálcio calcinado em diferentes temperaturas.



A formação da CDHA é importante por ser um fosfato de cálcio hidratado ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), componente majoritário (cerca de 95%) da fase mineral dos ossos e dentes humanos. Por esta razão é considerada um dos materiais mais biocompatíveis conhecidos, favorecendo o crescimento ósseo através da formação de ligações químicas entre ela e a matriz óssea (osteocondutor), o que favorece a proliferação de fibroblastos, osteoblastos e outras células ósseas. A superfície da HA permite interações do tipo dipolo com moléculas de água, proteínas e colágeno, causando a adsorção destas e consequente regeneração tecidual (PEREIRA *et al*, 2005). Atua no organismo dos vertebrados como reserva de cálcio e fósforo. A hidroxiapatita biológica contém também os íons Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , CO_3^{2-} , em concentrações diversas, permitindo o controle desses íons nos líquidos corpóreos através da sua liberação ou armazenagem (SANTOS, 2001).

5.2 - Adição de alginato de sódio ao CFC

Após os ensaios realizados e descritos nos tópicos anteriores, optou-se por trabalhar com o CFC oriundo da síntese através de calcinação a 1500°C, por apresentar maior resistência mecânica e 100% de fase alfa-TCP, por análise de difração de raios X na sua composição. A este CFC foi adicionado na sua composição 1, 2 e 3% de alginato de sódio.

5.2.1 - Determinação do tempo de cura

A quantidade de líquido, contendo 2,5% Na₂HPO₄ em peso (0,4 ml / g) usado é diferente que o relatado na literatura (DRIESSENS *et al.* 1994 e FERNÁNDEZ *et al.* 1995) para produzir consistência de pasta, como já explicado anteriormente, o que influencia nos tempos de pega do cimento.

Os resultados das medições dos tempos de cura para as amostras (Tabela 8) demonstra que a adição de alginato de sódio diminui o tempo de início e fim de cura hidráulica para os CFCs, conforme literatura (MIYAMOTO *et al.* 1995 e BIGI *et al.* 2004). Estes resultados sugerem que a reação de polimerização do alginato de sódio é responsável pela diminuição do tempo para o aumento da resistência mecânica inicial, sendo isso benéfico, pois controla o tempo de pega adequado a um cimento deste tipo, que possui valores adequados para o uso clínico.

Tabela 8 - Tempo de início e fim de cura.

	0% Alg	1% Alg	2% Alg	3% Alg
Tempo de início de cura (min)	30 ± 3	20 ± 3	20 ± 3	18 ± 3
Tempo de fim de cura (min)	65 ± 5	45 ± 5	47 ± 4	42 ± 5

5.2.2 - Análise do pH

A análise das medições de pH das amostras, conforme Tabela 9, revelou que a adição de alginato de sódio até 3% em peso não alterou significativamente o pH do CFC compósito. Todas as amostras apresentam pH compatíveis com o pH sanguíneo.

Tabela 9 - Análise do pH do CFC compósito com alginato de sódio .

Percentual de alginato de sódio	pH 1 hora	pH 24 horas
Sem	7,00 ± 0,20	7,35 ± 0,15
1%	7,05 ± 0,15	7,40 ± 0,15
2%	6,90 ± 0,15	7,45 ± 0,20
3%	6,95 ± 0,15	7,45 ± 0,20

5.2.3 - Porosidade aparente, densidade aparente e absorção de água.

De acordo com dados obtidos (Figura 18 até Figura 20) pode-se inferir comparando-se com a amostra de controle, que a porosidade aparente apresenta um decréscimo de 25% para amostras com adição de 1, 2 e 3% de alginato de sódio e a densidade aparente decresce discretamente à medida que se adiciona alginato de sódio, confirmando a literatura (BIGI *et al.* 2004, SANTOS *et al.* 1999 e TAJIMA *et al.* 2004). Ao introduzirmos o alginato de sódio na composição do CFC, aumenta-se a viscosidade da solução, conseqüentemente ocorre o aumento da distância do particulado, se compararmos com a amostra de controle, que possui somente o acelerador de baixa viscosidade, levando à redução na densidade.

Os resultados da Porosidade Aparente e de Absorção de Água estão coerentes para um material adicionado de alginato de sódio, que se reduz pela entrada de água neste hidrogel que envolve o cimento.

Figura 18 - Porosidade aparente em CFC adicionado de alginato de sódio.

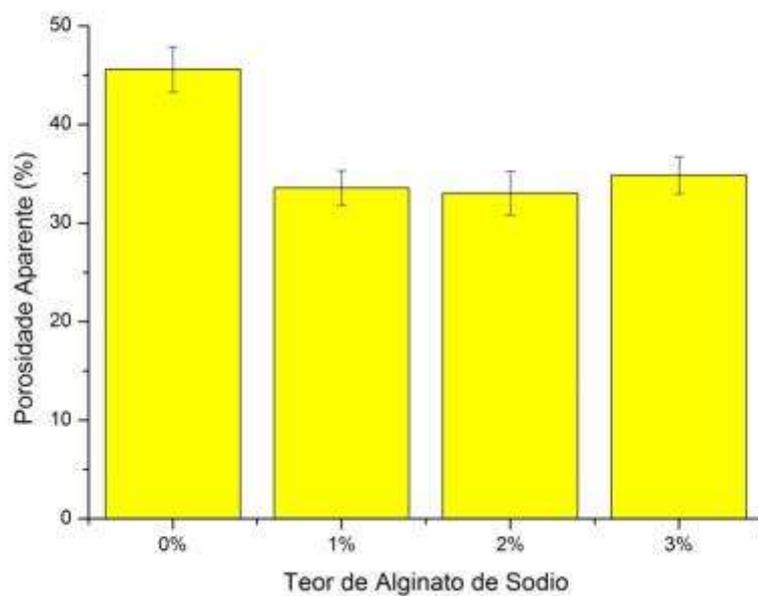


Figura 19 - Densidade aparente do CFC adicionado de alginato de sódio .

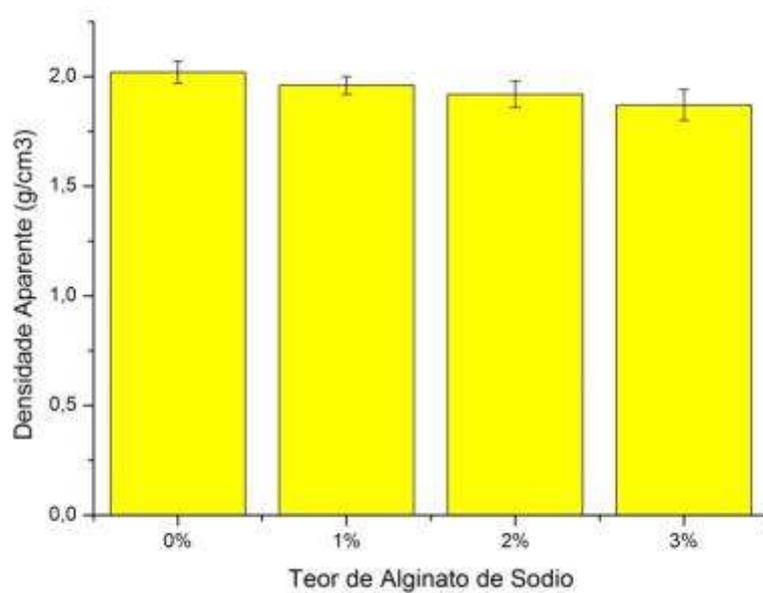
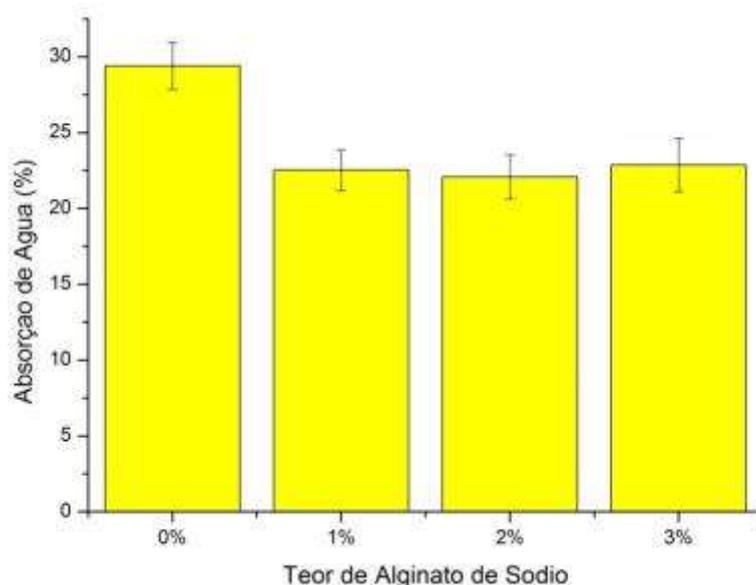


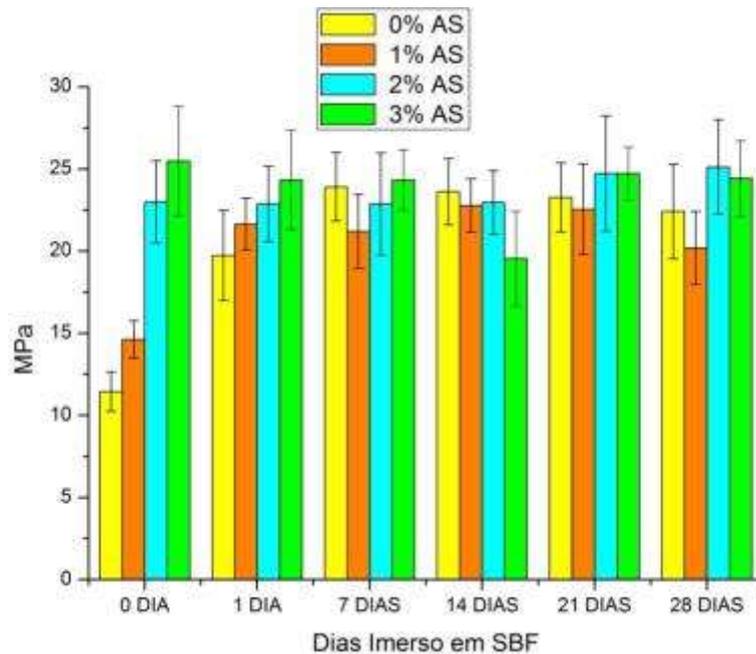
Figura 20 - Absorção de água do CFC adicionado de alginato de sódio .



5.2.4 - Resistência mecânica à compressão

No ensaio de compressão foi possível verificar que a composição com CFC com 3% de alginato de sódio na sua composição demonstrou o maior valor de resistência mecânica à compressão, 26,50 MPa (Figura 21). Baseando-se na amostra sem adição de alginato de sódio como 100%, 12 MPa, o valor de resistência mecânica foi compatível com a literatura (SANTOS 2001, ALVES 2006, FUJISHIRO e TAKAHASHI 2001, BIGI *et al.* 2004 e YANG *et al.* 2002). A amostra com 3% de alginato de sódio apresentou uma resistência à compressão 120% superior e a amostra com 2% de alginato de sódio apresentou um aumento de 90% e a amostra com 1% de alginato de sódio apresentou um incremento de 25%. À medida que se adiciona o alginato de sódio à solução de mistura do cimento, ocorre o afastamento do particulado, que pode ser verificado nas respectivas porosidades aparentes. Provavelmente a adição de 3% de alginato de sódio seria a composição que otimizou este afastamento, propiciando um melhor travamento microestrutural devido ao surgimento do CDHA, que surge na forma acicular. As amostras ensaiadas foram sem imersão em SBF (zero dia) e imersas em SBF por um, sete, catorze, vinte e um e vinte e oito dias.

Figura 21 - Resistência à compressão em função da adição de alginato de sódio e tempo de imersão em SBF.

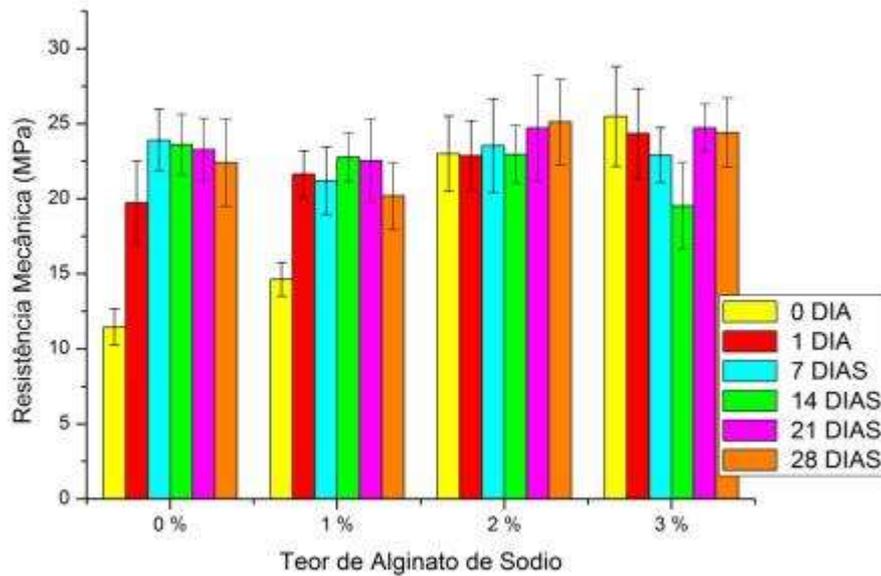


Em função de variáveis do processo cerâmico, como tipo de moagem das matérias primas, pH da suspensão cerâmica, agentes de compactação, tipo de conformação do corpo cerâmico, pressão de conformação, entre outras, obteve-se um valor de desvio padrão compatível para amostras de CFC, que são preparadas, na maioria das vezes, *in situ* (DRIESSENS *et al.* 1994).

Para modificar a perspectiva do gráfico anterior e propiciar uma nova visão sobre a comparação dos resultados obtidos nos ensaios de resistência mecânica à compressão em função do teor de alginato de sódio adicionado e em função dos dias imersos em SBF na Figura 22.

Se tomarmos as amostras sem a adição de alginato de sódio no CFC e imersas 1 dia em ambiente com 100% de umidade sem SBF, como um referencial de resistência mecânica (100%), a amostra com 3% de alginato de sódio apresentou uma resistência à compressão 120% superior e a amostra com 2% de alginato de sódio apresentou um aumento de 90% e a amostra com 1% de alginato de sódio apresentou um incremento de 25% na resistência mecânica.

Figura 22 – Resistência à compressão em função de teor de alginato de sódio.

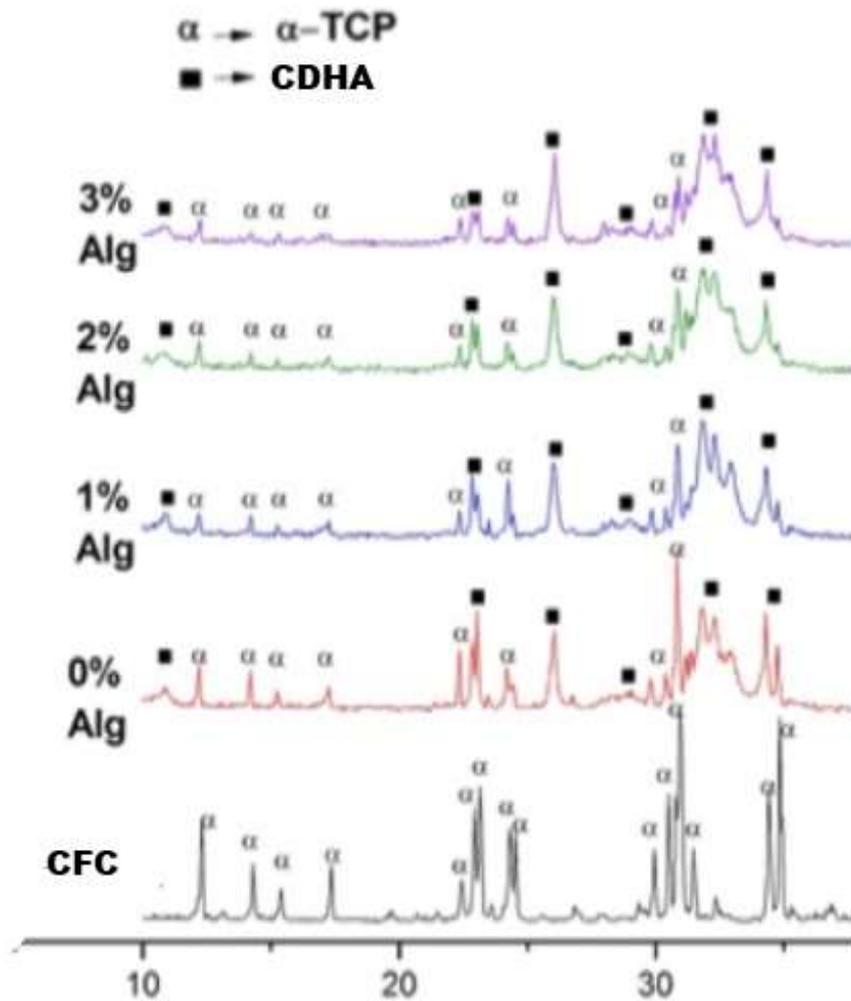


5.2.5 - Análise de difração raios X

Com a obtenção dos difratogramas foi possível identificar a presença de Hidroxiapatita Deficiente em Cálcio (CDHA) nas amostras que foram processadas com o hidrogenofosfato disódico, com ou sem alginato de sódio.

O difratograma (Figura 23) demonstra a formação de CDHA em CFC após cura em atmosfera com 100% de umidade pelo período de 24h e está de acordo com a literatura (SANTOS 2001, ALVES 2006, MING-YOU *et al.* 2008 e ATSURO *et al.* 2002). Verifica-se no difratograma que devido ao tempo de confinamento do material restringir-se às 24h em meio com 100% de umidade, ocorreu somente uma transformação parcial do alfa-TCP em CDHA, reação essa influenciada pelo tempo e pela umidade. Não foi possível detectar diferenças entre as amostras analisadas.

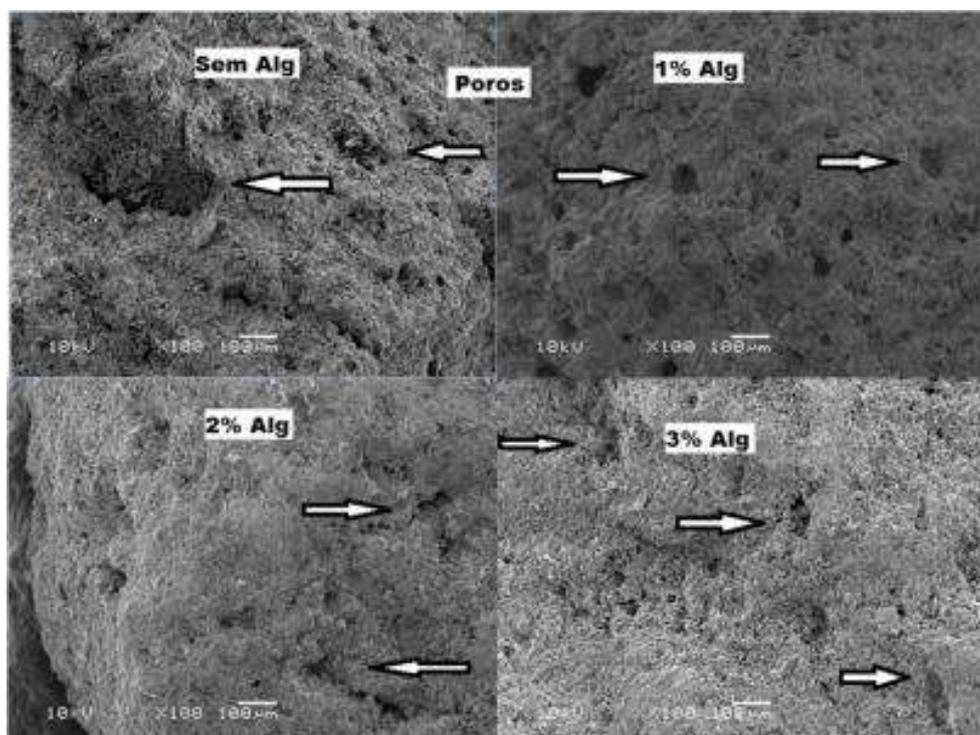
Figura 23 - Identificação das fases cristalinas para a amostra de controle e com adição de 1, 2 e 3% de alginato de sódio.



5.2.6 - Microscopia Eletrônica de Varredura

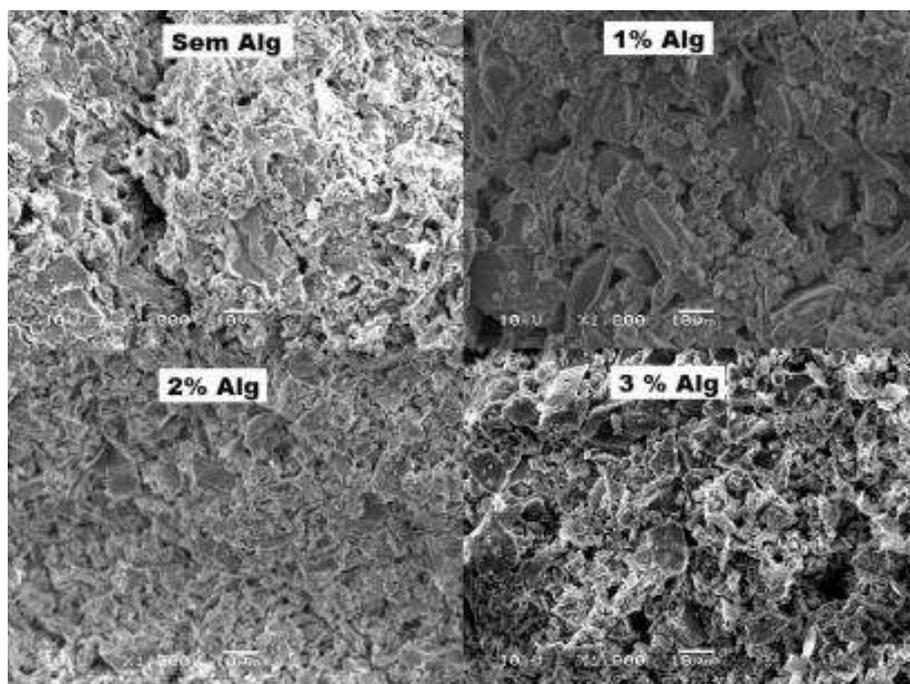
Verifica-se na Figura 24 a porosidade característica nos CFCs, realçada por setas, fator esse determinante da sua baixa resistência mecânica e qualitativamente compatível com a porosidade aparente apresentada anteriormente.

Figura 24 – Micrografia obtida por MEV na superfície de fratura da amostra de controle e com 1, 2 e 3% de alginato de sódio .



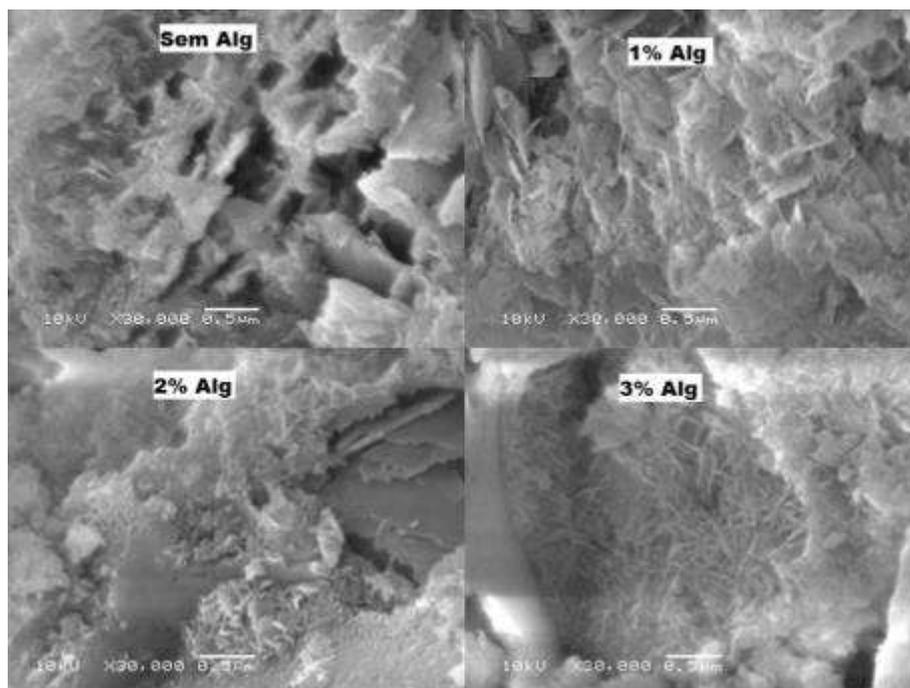
Nas Figura 25 e Figura 26 pode-se verificar através da micrografia obtida por MEV na superfície de fratura da amostra de controle e com 1, 2 e 3% de alginato de sódio a confirmação da distribuição uniforme de cristais de CDHA, de cor clara, espalhados sobre um fundo escuro, matriz de CFC, confirmando os difratogramas obtidos das amostras estudadas. A presença de CDHA é o fator imprescindível para o aumento de resistência mecânica nos CFCs (SANTOS 2001, ALVES 2006, MING-YOU *et al.* 2008 e ATSURO *et al.* 2002).

Figura 25 – Micrografia obtida por MEV na superfície de fratura da amostra de controle e com 1, 2 e 3% de alginato de sódio.



Não foi possível identificar diferenças entre as amostras analisadas, somente a redução do tamanho dos cristais de CDHA precipitados com relação à amostra isenta de alginato de sódio, Figura 26.

Figura 26 – Micrografia obtida por MEV na superfície de fratura da amostra de controle e com 1, 2 e 3% de alginato de sódio evidenciando CDHA.



5.3 - Prototipagem rápida

5.3.1 - Viscosidades dos líquidos para a cura do CFC

Para mensurar a viscosidade das composições de acelerador com alginato de sódio efetuamos os testes para as composições de 1, 2 e 3% e obtivemos os dados de viscosidade esboçados na Tabela 10.

Tabela 10 - Valores de viscosidade para líquidos com diferentes percentuais de alginato de sódio adicionado.

Teor de Alg. de Sódio em	Temperatura	Viscosidade
H ₂ O + 5% Na ₂ HPO ₄		CP 52 – 100 RPM
1%	25° C	920
2%	26° C	3963
3%	27° C	4352

Estes valores de viscosidade sugerem que o acelerador diluído em água, associado ao alginato de sódio não passará pelo cano de distribuição que liga o reservatório ao cabeçote de impressão, sendo que o fluido deve descer somente pela ação da gravidade. Utilizou-se um acelerador para a cura do cimento com 95% de água e 5% de Na₂ HPO₄.

5.3.2 - Avaliação de *shell - core*

A máquina necessita de no mínimo duas informações básicas para poder começar a prototipar as peças. O *core* e o *shell* que correspondem a quantidade de líquido que será utilizado durante o processo.

Escolheu-se primeiramente o *default* da máquina que é 100% para o *core* e 100% para o *shell*. A peça desagregou, não houve cura, aparentando falta de água (líquido) para endurecer o cimento.

Testou-se 200% para o *shell* e 200% para o *core*. Notou-se excesso de líquido com uma razão de líquido/pó muito grande ocorre a contaminação do cilindro distribuidor e conseqüentemente não há um espalhamento uniforme de pó. Além disso, o corre uma cura atrasada, pois após uma hora as peças ainda estavam desagregando e muito úmidas.

Escolhendo-se 150% para o *core* e 150% para o *shell*, obteve-se uma vazão compatível com a necessidade do cimento para curar rapidamente e não umedecer os rolos de distribuição. As peças estavam manuseáveis após 30 min do fim da impressão.

Na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Figura 27 observa-se a diferença de umidade nos locais designados pelo programa para aspersão do líquido de cura, apesar do líquido ser translúcido. As dimensões das partes a serem prototipadas dependem do tamanho da mesa da impressora 3D.

Figura 27 - Foto de uma camada aspergida nos locais das peças.



Utilizou-se a técnica de prototipagem rápida 3D para obter-se uma mandíbula parcial e cubos de um cm de lado vazados (Figura 28). A mandíbula parcial apresentou precisão dimensional, porém os cubos não mantiveram a fidelidade com o projeto 3D, pois os interstícios ficaram preenchidos com cimento endurecido.

Figura 28 - Foto da parte superior da mandíbula recém prototipada.



5.3.3 - Adequação das amostras

Após cinco dias da prototipagem, iniciou-se o processo de retirada de excesso do pó de cimento da superfície das peças. Observa-se na Figura 29 a facilidade em retirar a camada de cimento externa não aspergida.

Figura 29 - Retirada da camada de cimento externa.



Na sequência das Figura 30 até a Figura 34, observa-se o aspecto das peças com 0, 1, 2 e 3% de alginato de sódio, respectivamente. A adição de 2% de alginato de sódio não afetou a estabilidade dimensional das peças. Com 3% houve desagregação do material devido ao inchamento excessivo do alginato de sódio ocasionando um esforço de dentro para fora no material.

Figura 30 - Peças prototipadas em impressora 3D sem alginato de sódio e que ficaram em 100% de umidade por um dia.



Figura 31 - Peças prototipadas em impressora 3D com 1% de alginato de sódio e que ficaram em 100% de umidade por um dia.



Figura 32 - Peças prototipadas em impressora 3D com 2% de alginato de sódio e que ficaram em 100% de umidade por um dia.



Figura 33 - Peças prototipadas em impressora 3D com 3% de alginato de sódio e que ficaram em 100% de umidade por um dia.



Figura 34 - Ampliação em uma peça prototipada em impressora 3D com 3% de alginato de sódio e que ficou em 100% de umidade por um dia.

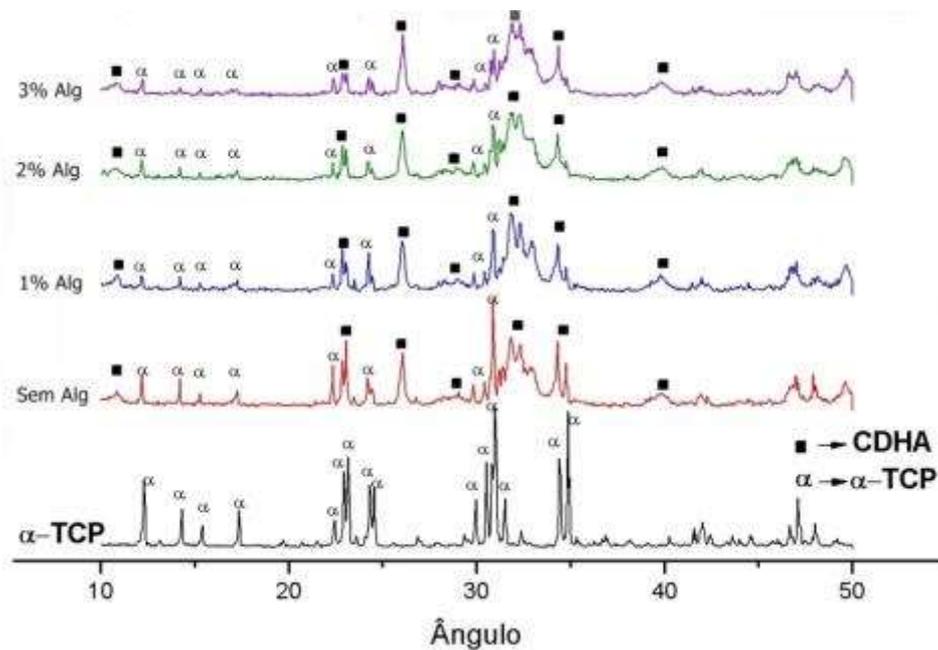


As peças exibidas foram mantidas um dia em 100% de umidade. As peças que foram imersas somente em SBF, não apresentaram a desagregação inclusive para a composição com 3% de alginato de sódio.

5.3.4 - Difração de Raios X

O padrão de difração de raios X (DRX) para as peças que ficaram sete dias imersas em SBF (Figura 35) apresentaram, sem exceção, a presença de CDHA. A presença de alginato de sódio nas proporções sugeridas neste trabalho não interferiu negativamente na formação de CDHA. Estes resultados estão compatíveis com os resultados obtidos com o alginato de sódio dissolvido em solução aquosa e adicionado ao CFC.

Figura 35 - DRX de CFC com 0, 1, 2 e 3% de alginato de sódio imersos sete dias em SBF.

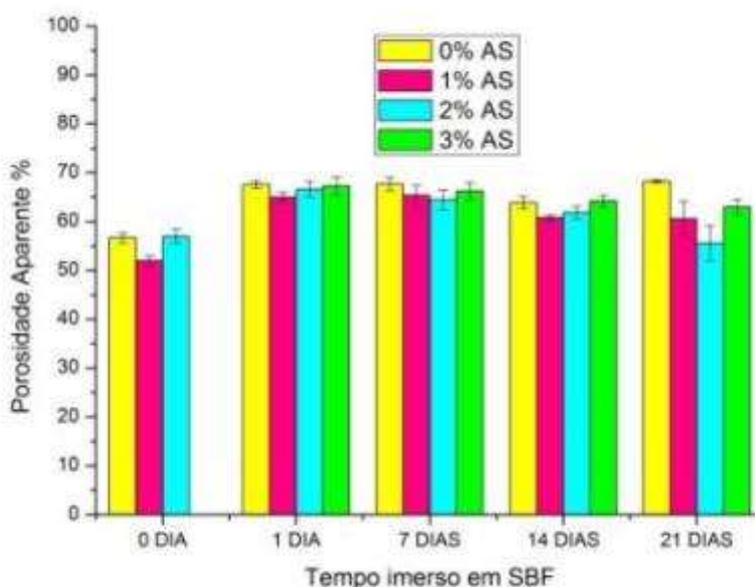


5.3.5 - Porosidade aparente, Densidade Aparente e Absorção de água.

A Figura 36 apresenta os resultados de porosidade aparente das amostras obtidas. Devido ao processo de fabricação obteve-se um valor médio de 55% na porosidade aparente, mas isto somente para a amostra recém-fabricada. Após permanecer um dia imersa em SBF houve aumento para 65% de porosidade aparente. O máximo ocorreu na peça de 2% de alginato de sódio imersa 21 dias em SBF apresentando uma média de 70% de porosidade aparente.

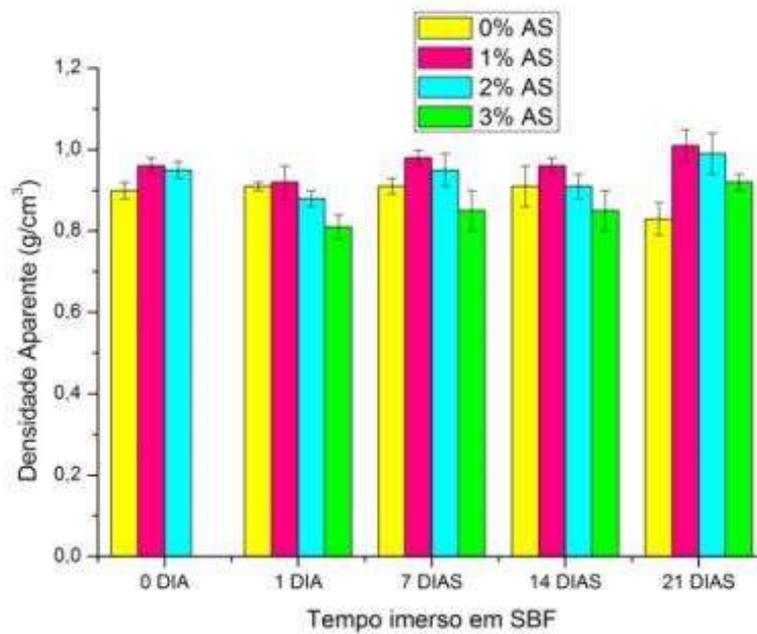
Este resultado merece destaque, pois um substituto ósseo deve ter alta porosidade aparente, o que facilita o crescimento ósseo em direção ao enxerto.

Figura 36 - Porosidade aparente das peças confeccionadas na impressora 3D com diferentes percentuais de alginato de sódio e imersas em SBF por diferentes períodos.



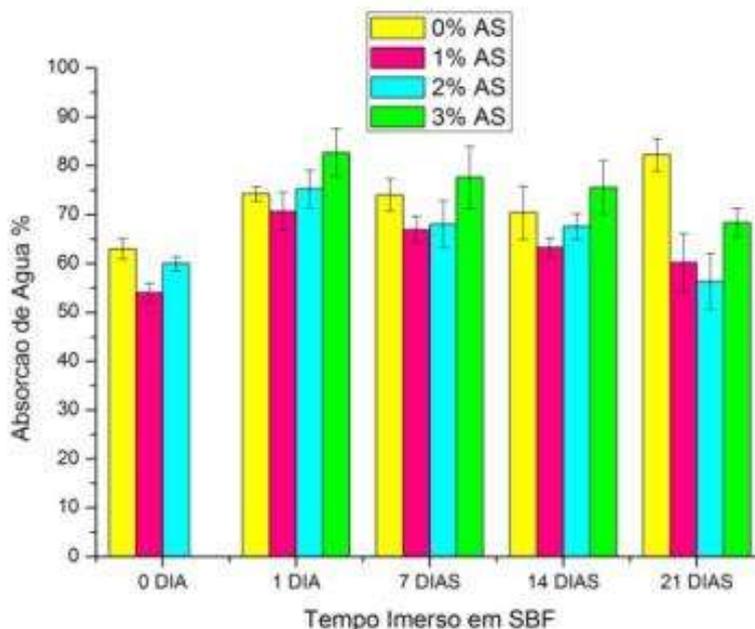
Os resultados para densidade aparente (Figura 37) apresentaram um valor médio de $0,9 \text{ g/cm}^3$ após prototipagem e permanência por 24 h em 100% de umidade relativa. Há uma discrepância no valor da densidade aparente para as peças com 3% de alginato de sódio, pois há uma diminuição no valor para 21 dias de imersão em SBF, que pode ser interpretada como um inchamento do material, desagregação, solubilização ou o somatório destes. As outras composições apresentaram aumento de densidade aparente para o tempo de 21 dias de imersão em SBF. Este incremento da densidade aparente das peças com 1, 2 e 3% de alginato de sódio pode ser atribuído à transformação do CFC, com densidade de $2,81 \text{ g/cm}^3$ (*International Center for Diffraction Data – ICDD*, ficha 9-0169) em CDHA, densidade de $2,97 \text{ g/cm}^3$ (ICDD ficha 46-0905).

Figura 37 - Densidade Aparente das peças confeccionadas na impressora 3D com diferentes percentuais de alginato de sódio e imersas em SBF por períodos pré-determinados.



O elevado valor nos resultados dos ensaios de absorção de água (Figura 38) obtido nas peças imersas em SBF desde 1 até 21 dias é significativo, pois demonstra que um enxerto produzido de CFC em impressão 3D deve favorecer a absorção dos fluidos corpóreos, fator este que beneficia a osteocondução.

Figura 38 - Absorção de Água das peças confeccionadas na impressora 3D com diferentes percentuais de alginato de sódio e imersas em SBF por períodos pré-determinados.

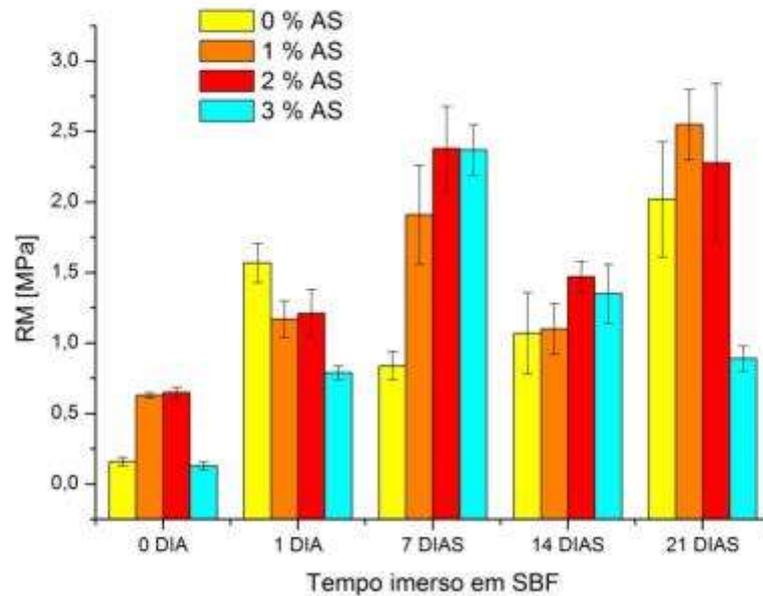


5.3.6 - Resistência mecânica

No geral, os valores de resistência mecânica apresentaram um valor máximo em 7 dias imerso em SBF, sucedido por uma queda em 14 dias de imersão em SBF e o posteriormente o aumento de resistência mecânica aos 21 dias (Figura 39), confirmando a literatura (SANTOS, 2001).

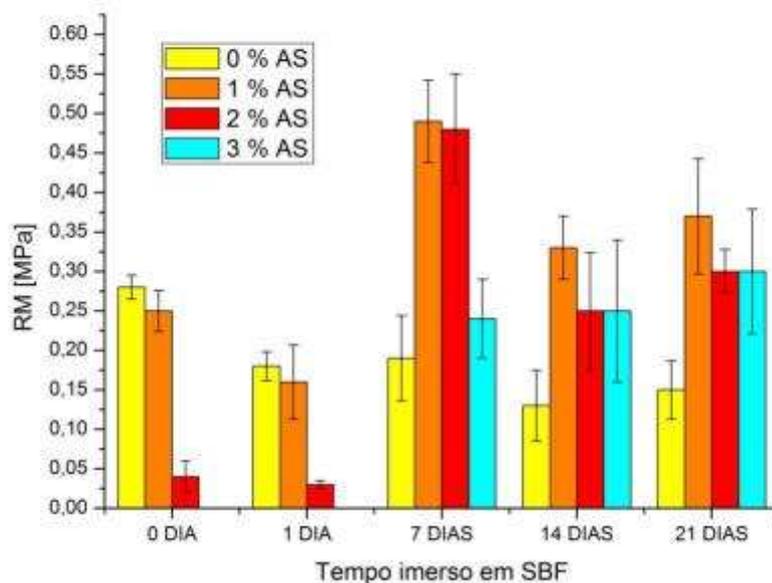
A composição com 3% de alginato de sódio não correspondeu às expectativas sobre sua resistência mecânica ao se contrastar com as demais composições. A diminuição da resistência mecânica pode ser devido a uma saturação e inchamento do alginato de sódio com água na composição do CFC. Os valores obtidos não devem ser comparados com os resultados obtidos com corpos de prova manufacturados.

Figura 39 - Ensaio de compressão das peças confeccionadas na impressora 3D com diferentes percentuais de alginato de sódio e imersas em SBF por períodos pré-determinados.



O processamento alterou os resultados de forma significativa, mas pode-se comparar os valores obtidos aos valores referenciados na Tabela 4 que relata os valores para o tecido ósseo esponjoso. Exceto para Kuhn (KUHNS *et al*, 1989), temos a variação entre 1,86 MPa a 2,54 MPa (Figura 40), para a resistência à compressão do tecido ósseo esponjoso. Nos testes realizados com o CFC prototipado com e sem alginato de sódio obtivemos valores que compreendem esta faixa de resistência mecânica, exceto para as amostras recém-fabricadas.

Figura 40 - Resistência mecânica a compressão diametral das peças confeccionadas na impressora 3D com diferentes percentuais de alginato de sódio e imersas em SBF por diferentes períodos.

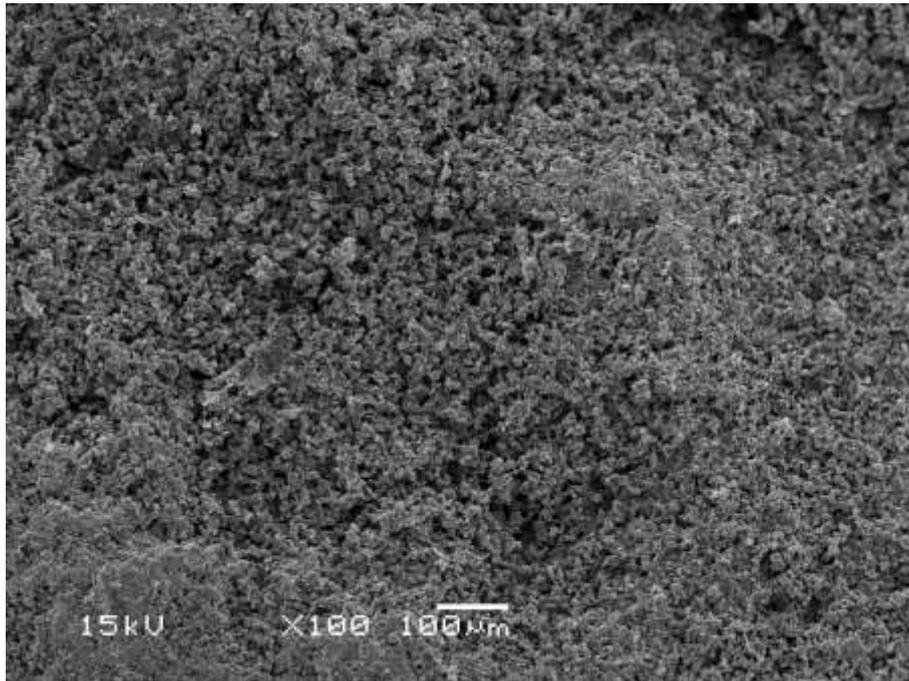


Os resultados dos testes de compressão diametral confirmaram a variação dos valores de resistência mecânica em função dos dias em que os corpos de prova ficaram imersos em SBF sinalizando que o mecanismo que rege a resistência à tração estimada varia conforme a resistência à compressão ensaiada.

5.3.7 - Análise por MEV

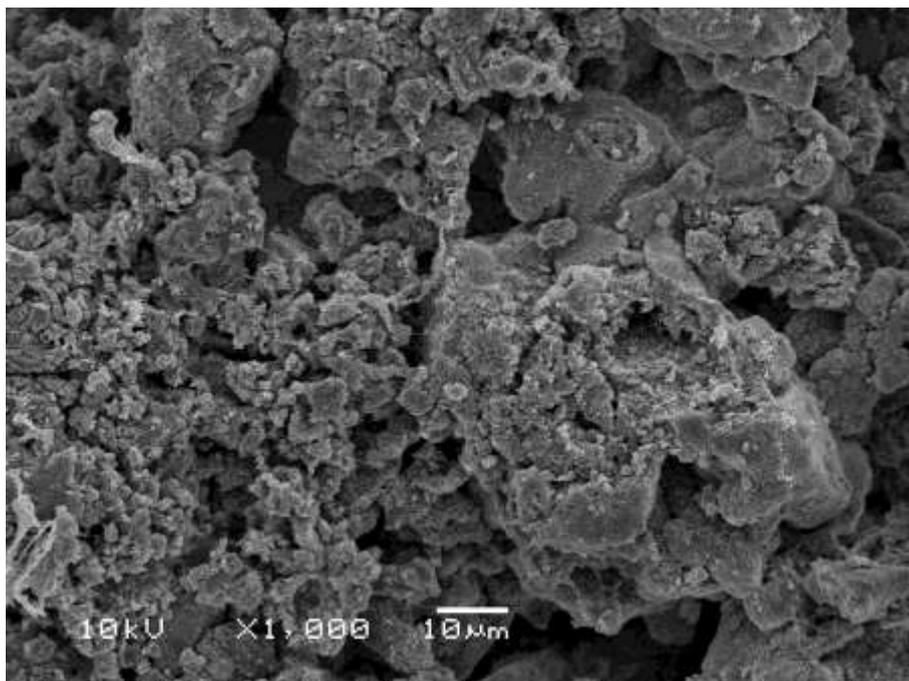
Após ensaios de resistência mecânica os corpos de prova foram preparados para análise por MEV com o objetivo de observar a superfície de fratura e também a superfície dos corpos de prova. As micrografias apresentadas referem-se ao grupo de amostras de CFC prototipado com adição de 2% de alginato de sódio e imersos 7 dias em SBF. Esta escolha recaiu sobre um grupo representativo, pois as micrografias dos outros grupos apresentaram as mesmas características não havendo a necessidade de repetição de resultados.

Figura 41 – Micrografia obtida por MEV da região da fratura com ampliação de 100 vezes.



Nas micrografias com 100 e 1.000 vezes de ampliação (Figura 41 e Figura 42) verificamos a textura bastante uniforme do material e podemos observar microporos em toda extensão distribuídos uniformemente.

Figura 42 - Micrografia obtida por MEV da região da fratura com ampliação de 1.000 vezes.



Nas micrografias obtidas com ampliações de 10.000 vezes (Figura 43 e Figura 44), a superfície de fratura e a superfície externa do corpo de prova apresentam nitidamente cristais de CDHA de tamanhos variados e com crescimento orientado.

Figura 43 - Micrografia obtida por MEV da região da fratura.

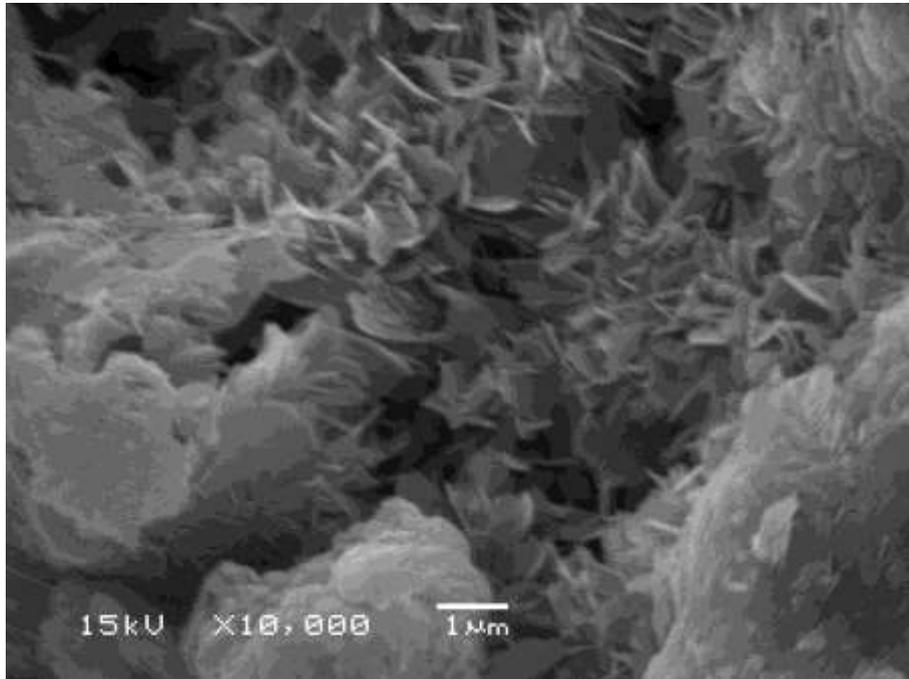
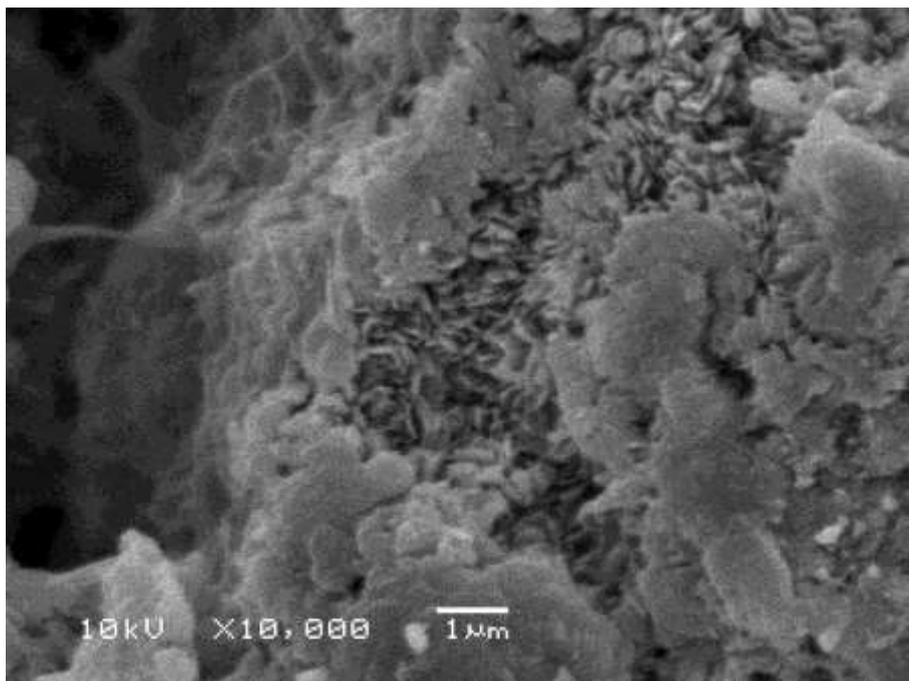


Figura 44 - Micrografia obtida por MEV da superfície da amostra.



As micrografias realizadas confirmam a alta porosidade apresentada pelas amostras. Demonstram de forma clara os cristais de CDHA, que foram reveladas no difratograma. E finalmente elucidam a causa da resistência mecânica deste CFC, com ou sem adição de alginato de sódio.

6 - CONCLUSÕES

O estudo da síntese do pó de cimento de fosfato de cálcio de alfa-fosfato tricálcico permitiu propiciar o aumento da resistência do cimento devido à formação de fase alfa-fosfato tricálcico puro por difração de raios X, não reportado em literatura. A adição de alginato de sódio ao cimento possibilitou o aumento da resistência mecânica a compressão. A adição de alginato de sódio ao pó de cimento permitiu a prototipagem rápida por impressão 3D.

Nas diversas etapas do desenvolvimento do trabalho, observou-se ainda que:

Na síntese do CFC:

- ✓ Amostras que foram calcinadas a 1500°C apresentaram majoritariamente a fase alfa-TCP.
- ✓ A granulometria obtida da amostra que foi calcinada a 1500°C ficou 25% maior se comparada à amostra calcinada a 1300°C. Mesmo assim observa-se o aspecto bimodal do particulado.
- ✓ O menor tempo de cura foi observado para as amostras calcinadas a 1500°C.
- ✓ Os resultados de Porosidade Aparente, Absorção de Água e Densidade Aparente apresentarem valores semelhantes para todas as amostras.
- ✓ Ocorreu uma diferença de 60% na resistência mecânica a compressão entre o CFC calcinado a 1500°C e o CFC calcinado a 1300°C, em virtude da maior presença da fase alfa-TCP na temperatura de 1500° C.

No CFC adicionado de alginato de sódio:

- ✓ Conforme se adiciona alginato de sódio ao CFC ocorre a diminuição do tempo de cura. Constatou-se uma diferença de 40% para as amostras com adição de 3% de alginato de sódio com relação às amostras sem adição.
- ✓ A Porosidade Aparente apresentou uma redução de 25% ao se adicionar alginato de sódio em qualquer quantidade. A Densidade Aparente permaneceu praticamente constante, com pequena diminuição. A Absorção de Água foi reduzida em 20% para qualquer adição de alginato de sódio.

- ✓ Todas as composições contendo alginato de sódio apresentaram aumento de resistência mecânica, variando de 25 a 120%.
- ✓ As amostras de CFC sem alginato de sódio e com 1% demonstraram um aumento expressivo na resistência mecânica ao serem imersas por 1 dia em SBF. As amostras de CFC com 2 e 3% de alginato de sódio não apresentaram um aumento expressivo na resistência mecânica após serem imersas em SBF pelos tempos de 1, 7, 14, 21 e 28 dias.
- ✓ Observou-se uma diminuição de 20% no valor de resistência mecânica para o CFC com 3% de alginato de sódio no tempo de 14 dias de imersão em SBF.
- ✓ Nos difratogramas verificou-se a formação de CDHA para todas as adições de alginato de sódio, constatando-se que o alginato de sódio adicionado ao CFC não impediu a formação de CDHA, observando-se a presença de cristais de CDHA em todas as amostras.
- ✓ A principal função do alginato de sódio é acelerar o processo de transformação de fase alfa-TCP em CDHA, aumentando a resistência mecânica rapidamente.

No CFC prototipado:

- ✓ Não foi possível utilizar o alginato de sódio dissolvido em água com o acelerador nas peças prototipadas na impressora 3D devido a alta viscosidade.
- ✓ Foi possível a obtenção de peças prototipadas de CFC adicionado de alginato de sódio ao pó.
- ✓ As peças prototipadas apresentaram boa manuseabilidade depois de retiradas da impressora.
- ✓ A exposição a um ambiente com 100% de umidade foi prejudicial para a amostra contendo adição de 3% de alginato de sódio no CFC.
- ✓ Nos difratogramas evidencia-se que a presença de alginato de sódio em pó não interferiu na formação de CDHA nas peças depois de imersas em SBF.
- ✓ O CFC adicionado de 2% de alginato de sódio em pó apresentou o maior valor de Porosidade Aparente, 70%, depois de imerso 21 dias em SBF.
- ✓ As peças de CFC adicionadas com 1 e 2% de alginato de sódio comportaram-se de forma semelhante quanto à resistência mecânica em função do tempo imersas em SBF.

- ✓ O maior valor de resistência à compressão foi obtido para a composição com 1% de adição de alginato de sódio imersa 21 dias em SBF (2,5 MPa).
- ✓ Os valores de resistência mecânica obtidos são compatíveis com os valores tabelados para o tecido ósseo esponjoso.

7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- ✓ Adição de fármacos no CFC com alginato de sódio e a realização de testes de resistência mecânica, porosidade, absorção de água, difratogramas e MEV.
- ✓ Testes *in vivo* com as composições descritas neste trabalho.
- ✓ Testes *in vivo* com peças prototipadas em impressora 3D.
- ✓ Adição de maiores quantidades de alginato de sódio no CFC.

8. REFERÊNCIAS

- 1) 6TH ANNUAL INTERNATIONAL BIOMATERIALS SYMPOSIUM HELD AT CLEMSON UNIV., Clemson, S.C., April 20 - 24, 1974
- 2) AHMAD, Z.; SHARMA, S. & KHULLER, G. K. - Int. J. Antimicrob. Agents, 4, p.298 (2005).
- 3) ALVES A. K.; Análise de Distribuição de Tamanho de Partícula por Difração de Laser. Aula de Análise Instrumental. LACER, PPGEM, UFRGS, 2011.
- 4) ALVES, H. L. R. Influência de aditivos na injetabilidade de cimento ósseo de fosfato tricálcico (2006). Dissertação de Mestrado.
- 5) ANDERSSON, O. H.; DAHL, J. E. Aluminium release from glass ionomer cements during early water exposure in vitro. Biomaterials, v. 15 (11), p. 882-888, 1994.
- 6) ANDRESEN, I. L. & SMIDSRØD, O. (1977). Carbohydr. Res., 58, 271.
- 7) ANGSHUMAN, B.; BHADTTACHARJEE, S. K.; MAHANTA, R.; BISWANATH, M. & BANDYOPADHAYAY, S. K. - J. Glob. Pharma. Techn., 2, p.126 (2010).
- 8) ASTM C20-00(2010) Standard Test Methods for Apparent Porosity, Water Absorption, Apparent Specific Gravity, and Bulk Density of Burned Refractory Brick and Shapes by Boiling Water.
- 9) ASTM C266-08 Standard Test Method for Time of Setting of Hydraulic-Cement Paste by Gillmore Needles
- 10) ASTM C373-88 (Standard test method for water absorption, bulk density, apparent porosity and apparent specific gravity of fired whiteware products);
- 11) ASTM F 451-95 (Standard specification for acrylic bone cement);

- 12) ATSURO Y.; SATORU Y.; TAKAO K.; TAKAO K.; MASANORI NAKASU,
Development of calcium phosphate cement using chitosan and citric acid for
bone substitute materials, *Biomaterials*, Volume 23, Issue 4, 15 February 2002,
Pages 1091-1101.
- 13) AUGUST, A. D.; KONG, H. J. & MOONEY, D. J. - *Macromolecular
Bioscience* 6, p.623 (2006). <http://dx.doi.org/10.1002/mabi.200600069>
- 14) BARREIRO, O.; VOLKMER, T.; CALDAS, V.; SANTOS L. A. Avaliação "In
Vitro" de Cimento de Fosfato de Cálcio Obtido Via Reação de Combustão. 6°
COLAOB (The 6th Latin American Congress of Artificial Organs and
Biomaterials);
- 15) BARTEL, D., DAVY, D., KEAVENY, T.; *Orthopaedic Biomechanics,
Mechanics and Design in Musculoskeletal Systems*, Pearson Prentice Hall, 2006.
- 16) BEER, F.; JOHNSTON, E. R.; WOLF, J.; MAZUREK, D.; *Mechanics of
Materials*, 5th Edition, Mc Graw Hill, 2009
- 17) BEN-NISSAN, B. Natural bioceramics: from coral to bone and beyond. *Current
Opinion in Solid State and Materials Science*, v.7, p.283-288, 2003
- 18) BERMUDEZ, O.; BOLTONG, M. G.; DRIESSENS, F. C. M.; PLANELL, J. A.
Compressive strength and diametral tensile strength of some calcium -
orthophosphate cements: a pilot study. *Journal of Materials Science: Materials in
Medicine*, v.4, p. 389-393, 1993.
- 19) BERMUDEZ, O.; BOLTONG, M. G.; DRIESSENS, F. C. M.; PLANELL, J. A.
Development of some calcium phosphate cements from combinations of alpha-
TCP, MCPM and CaO. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* V.
5, p. 160-163, 1994.

- 20) BERTOL, LICIANE SABADIN; Laboratório de Design e Seleção de Materiais (LdSM)/UFRGS; Digitalização tridimensional a laser como ferramenta para a avaliação de biomodelos fabricados por usinagem CNC e prototipagem rápida.
- 21) BIGI, A.; BRACCI, B.; PANZA, S. Effect of added gelatin on the properties of calcium phosphate cement, *Biomaterials*, Volume 25, Issue 14, June 2004, Pages 2893-2899.
- 22) BOHNER, M.; LEMAITRE, J.; RING, T.A. Effects of sulfate, pyrophosphate, and citrate ions on the physicochemical properties of cements made of á-tricalcium phosphatephosphoric acid-water mixtures. *J. Am. Ceram. Soc.*, v. 79 (6), p. 1427-1434, 1996.
- 23) BROWN WE; CHOW L. C. New Calcium Phosphate Setting Cement. *J Dent Res* 62, 672, 1983;
- 24) BROWN, W. E.; CHOW, L. C. U. S. Patent 4, 518, 430, 1985.
- 25) CARNEIRO, F. L. (1943) Um Novo Método para Determinação da Resistência à Tração dos Concretos. Comunicação, 5ª. Reunião Associação Brasileira de Normas Técnicas, Publ. Inst. Nac. Tecnol., Rio De Janeiro.
- 26) CARRODEGUAS, R. G., *et al.* New approach to polymorphic transformation in magnesium-substituted tricalcium phosphates and its practical implications. *Journal of the American Ceramic Society*. 2008, Vol. 91.
- 27) CENPRA, Sistema InVesalius. <http://www.cenpra.gov.br/promed>
- 28) CHAPMAN, V. J. & CHAPMAN, D. J. (1980). *Seaweeds and Their Uses*, Chapman & Hall, London, p. 194.
- 29) CHOW, L. C. Development of self-setting calcium phosphate cements. *J. Ceram. Soc. Jap. (The Centennial Memorial Issue)*, v. 99(10), p. 954-964, 1991

- 30) CHOW, L. C.; MARKOVIC, M.; TAGAKI, S.; CHERNG, M. Injectable calcium phosphate cements: effects of cement liquid on the physical properties of the cement. *Innov Tech Med* 18, 1997.
- 31) CIMATTI, BRUNO. Desenvolvimento e caracterização de um cimento ósseo esponjoso para preenchimento de falhas ósseas. Análise morfométrica e ensaio mecânico. 2012. Dissertação (Mestrado em Ortopedia, Traumatologia e Reabilitação) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17142/tde-13092012-095904/>>. Acesso em: 2012-11-19.
- 32) CONSTANTINO, P. D.; FRIEDMAN, C. D.; JONES, K.; CHOW, L. C.; PELZER, H. J.; SISSON, G. A. Hydroxyapatite cement: I. Basic chemistry and histologic properties. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 117, p. 379-384, 1991.
- 33) COWIN, S. C.; *Bone Mechanics Handbook*, 2nd Edition, CRC Press, 2001
- 34) CZERNIN, W. *La química del cemento*, Barcelona: Ediciones Palestra, 1963.
- 35) D'URSO, P. S., *et al.* Stereolithographic (SL) biomodelling in craniofacial surgery. *British Journal of Plastic Surgery*, Edinburgh, v. 51, n. 7, p. 522-530, Oct. 1998.
- 36) DAVIDOVICH-PINHAS, M. & BIANCO-PELED, H. - *Acta Biomat.*, 7, p. 625 (2011). <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2010.09.021>
- 37) DOROZHKIN, S. Calcium Orthophosphates *J Mater Sci*, 42, pp. 1061–1095, 2007
- 38) DRAGET, K. & TAYLOR, C. - *Food Hydrocoll.*, 23, p.1 (2009).

- 39) DRIESSENS, F. C. M., VAN LOON, J. A., VAN SLIEDREGT, A., PLANELL, J. A. In: 11TH EUR. CONF. ON BIOMATERIALS, 1994, Pisa, Itália.
- 40) DRIESSENS, F. C. M.; BOLTONG, M. G.; BERMÚDEZ, O.; PLANELL, J. A. Formulation and setting times of some calcium orthophosphate cements: a pilot study. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 4, p. 503-508, 1993.
- 41) DRIESSENS, F. C. M.; BOLTONG, M. G.; BERMUDEZ, O.; PLANELL, J. Efective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 5, 164-170, 1994.
- 42) DRIESSENS, F. C. M.; BOLTONG, M. G.; ZAPATERO, M. I.; VERBEECK, R. M. H.; BONFIELD, W.; BERMUDEZ, O.; FERNÁNDEZ, E.; GINEBRA, M. P.; PLANELL, J. A. In vivo behaviour of three calcium phosphate cements and a magnesium phosphate cement. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 6, p. 272-278, 1995.
- 43) DRIESSENS, F. C. M.; FERNÁNDEZ, E.; GINEBRA, M. P.; BOLTONG, M. G.; PLANELL, J. A. Calcium phosphates and ceramic bone cements vs. acrylic cements. *Anal. Quim. Int. Ed.*, vol. 93, p. S38 - S43, 1997.
- 44) ENDERLE, R., *et al.* Influence of Magnesium Doping on the Phase Transformation Temperature of β -TCP Ceramics Examined by Rietveld Refinement. *Biomaterials*. 2005, Vol. 26.
- 45) FERNÁNDEZ, E.; BEST, S. M., GIL, F. J.; GINEBRA, M. P.; DRIESSENS, F. C. M.; PLANELL, J. A.; BONFIELD, W. Influence of reaction kinetics on the setting and hardening properties of DCPD- α -TCP bone cements. *Bioceramics*, v. 11, p. 239-242, 1998.

- 46) FERNÁNDEZ, E.; GIL, J. F.; GINEBRA, M. P.; DRIESSENS, F. C. M.; PLANELL, J. A. Production and characterization of new calcium phosphate bone cements in the CaHPO_4 - α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ system: pH, workability and setting times. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 10, p. 223-230, 1999.
- 47) FERNÁNDEZ, E.; GINEBRA, M. P.; BERMÚDEZ, O.; BOLTONG, M. G.; DRIESSENS, F. C. M.; PLANELL, J. A. Dimensional and thermal behaviour of calcium phosphate cements during setting compared to PMMA bone cements. *Journal of Materials Science Letters*, v. 4-5, p. 503-508, 1995.
- 48) FERNANDEZ, E.; GINEBRA, M. P.; BOLTONG, M. G.; VERBEECK, R. M. H.; PLANELL, J. A. Kinetic study of the setting reaction of a calcium phosphate bone cement. *J. Biomed. Mater. Res.*, v. 32, p. 367-374, 1996.
- 49) FERNÁNDEZ, E.; PLANELL, J. A.; BEST, S. M. Precipitation of carbonated apatite in the cement system - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ - CaCO_3 . *Journal of Biomedical Materials Research*, v. 47, p. 466-471, 1999.
- 50) FERNANDEZ, E.; VLAD, M. D.; MONTSERRAT, M.; LOPEZ, J.; TORRES, R.; CAUICH, J.; BOHNER, M. Modulation of porosity in apatitic cements by the use of α -tricalcium phosphate--calcium sulphate dihydrate mixtures, *Biomaterials*, Volume 26, Issue 17, June 2005, Pages 3395-3404.
- 51) FINOTELLI, P. V.; SAMPAIO, D. A.; MORALES, M. A.; ROSSI, A. M. & ROCHA- LEÃO, M. H. - *BRAZ. J. Chem. Eng.*, 25, p.443 (2008).
- 52) FRIEDMAN, C. D.; CONSTANTINO, P. D.; JONES, K.; CHOW, L. C.; PELZER, H. J.; SISSON, G. A. Hydroxyapatite cement: II. Obliteration and reconstruction of the cat frontal sinus. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 117, p. 385-389, 1991.

- 53) FUJISHIRO Y.; TAKAHASHI K, S. T. Preparation and compressive strength of α -tricalcium phosphate/gelatin gel composite cement. *J.Biomed Mater Res* 2001;54:525–30.
- 54) FUKASE, Y.; EANES, E. D.; TAKAGI, S.; CHOW, L.C.; BROWN W. E. Setting reactions and compressive strengths of calcium phosphate cements. *Journal of Dentistry Research*, v. 69 n. 12, p. 1852-1856, 1990.
- 55) GACESA, P.; Alginates, *Carbohydrate Polymers* 8 (1988) 161-182
- 56) GINEBRA M.P.; DRIESSENS F.C.M.; PLANELL J.A. Effect of the particle size on the micro and nanostructural features of a calcium phosphate cement: a kinetic analysis, *Biomaterials*, Volume 25, Issue 17, August 2004, Pages 3453-3462.
- 57) GINEBRA, M. P.; BOLTONG, M. G.; FERNÁNDEZ, E.; PLANELL, J. A.; DRIESSENS, F C. M. Effect of various additives and temperature on some properties of an apatitic calcium phosphate cement. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 6, p. 612-616, 1995-A
- 58) GINEBRA, M. P.; BOLTONG, M. G.; FERNÁNDEZ, E.; PLANELL, J. A.; DRIESSENS, F. C. M. Properties profile of Biocement H. In: 21ST ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR BIOMATERIALS, 1995, San Francisco/EUA. Anais... San Francisco: Society for Biomaterials, 1995-B.
- 59) GINEBRA, M. P.; FERNÁNDEZ, E.; DRIESSENS, F. C. M.; PLANELL, J. A. The effect of Na_2HPO_4 addition on the setting reaction kinetics of an α -TCP cement. *Bioceramics*, v. 11, p. 243-246, 1998.
- 60) GINEBRA, M.P.; FERNÁNDEZ, E.; DEMAUYER E. A. P.; VERBEECK R. M. H.; BOLTONG, M. G.; GINEBRA, J.; DRIESSENS, F. C. M.; PLANELL,

- J. A. Setting reaction and hardening of an apatitic calcium phosphate cement. *Journal of Dental Research*, v. 76(4), p. 905-912, 1997.
- 61) GRANT, G. T., MORRIS, E. R., REES, D. A., SMITH, E J. C. & THORN, D. (1973). *FEBS Lett.*, 32,195.
- 62) GRUNINGER, S. E.; SIEW, C.; CHOW, L. C.; O'YUNG A.; TS'AO, N. K.; BROWN, W. E. Evaluation of the biocompatibility of a new calcium-phosphate setting cement. *J. Dent. Res.*, v,63, p. 200, 1984;
- 63) HAUG, A., MYKLESTAD, S., LARSEN, B. & SMIDSROD, O. (1967b). *Acta Chem. Scand.*, 21,768.
- 64) HAWKES, I. & MELLOR, M. (1970) *Uniaxial Test in Rock Mechanics Laboratories. Engng Geology* 4.
- 65) HENCH, L. L.; WEST, J. K.; *Life Chem. Reports* 1996, 13, 187.
- 66) HENCH, L. L.; WILSON, J. *An Introduction to Bioceramics*. Singapore: World Scientific Publish Co. Ptde. Ltd., 1999.
- 67) HENCH, L. L.; WILSON, J. *Introduction to bioceramics*. Singapore:Word Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 1993, p. 1-15.
- 68) HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R.; *Princípios de Análise Instrumental*. Tradução: Celio Pasquini [coordenação]; Rohwedder, J. J. R [*et al.*]. 6 ed. Porto Alegre: Bookman, 2009; 1056p.
- 69) HONG, Y. C.; WANG, J. T.; HONG, C. Y.; BROWN, W. E.; CHOW, L. C. The periapical tissue reactions to a calcium phosphate cement in the teeth of monkeys. *J. Biomed. Mater. Res.*, v. 25, p. 485-498, 1991.
- 70) ISHIKAWA, K.; ASAOKA, K. Estimation of ideal mechanical strength and critical porosity of calcium phosphate cement. *Journal of Biomedical Materials Research*, v. 29, p. 1537- 1543, 1995.

- 71) ISHIKAWA, K.; TAKAGI, S.; CHOW, L. C.; ISHIKAWA, Y.; EANES, E. D.; ASAOKA, K. Behaviour of a calcium phosphate cement in simulated blood plasma in vitro. *Dent. Mater.*, v. 10, p. 26-32, 1994
- 72) ISO 5833:2002 Implants for surgery - Acrylic resin cements.
- 73) JAMES, W. J. *et al.* Correction of congenital malar hypoplasia using stereolithography for presurgical planning. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Philadelphia, PA., v. 56, n. 4, p. 512-517, Apr. 1998.
- 74) JANSEN, J. A.; DE RUIJTER, J. E.; SCHAEKEN, H. G.; VAN DER WAERDEN, J. P. C. M.; PLANELL, J. A.; DRIESSENS, F. C. M. Evaluation of tricalcium phosphate/hydroxyapatite cement for tooth replacement: an experimental animal study. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 6, p. 653-657, 1995.
- 75) KENNEDY, J. F., GRIFFITHS, A. J. & ATKINS, D. P. (1984). In *Gums and Stabilizers in the Food Industry 2*, eds, G. O. Phillips, D. J. Wedlock and P. A. Williams, Pergamon Press, Oxford, p. 417.
- 76) KUEHN, K.; EGE, W.; GOPP, U. Acrylic Bone Cements: Composition and Properties. *Orthopedic Clinics of orth America*, v.36, n.1, p.17-28, 2005.
- 77) KING, A. H. (1983). In *Food Hydrocolloids 2*, ed., M. Glicksman, CRC Press, Boca Raton, Florida, p. 115.
- 78) KOKUBO, T.; KUSHITANI, H.; SAKKA, S.; KITSUGI, T.; YAMAMURO, T.; *J. Biomed. Mater. Res.* 1990, 24, 721.
- 79) KUNIO I.; YOUJI M.; MASA Y.; MASARU NAGAYAMA; KENZO A. Non-decay type fast-setting calcium phosphate cement: composite with sodium alginate, *Biomaterials*, Volume 16, Issue 7, May 1995, Pages 527-532.

- 80) LAMA, R. D. & VUTUKURI, V. S. (1978) Handbook on Mechanical Properties of Rock. Transportation Technology Publication, Vol. 1.
- 81) LAMBRECHT, J. T. 3-D modeling technology in oral and maxillofacial surgery. Illinois: Quintessence Publishing, 1995.
- 82) LEA, F. M.; KT, C. B. The chemistry of cement and concrete, New York: Edward Arnold Ltd., 1970.
- 83) LEE, K. Y.; NISHISHITA, N.; HIRANO, Y. & MOONEY, D. - Key Eng. Mat., 342-343, p.517 (2007). <http://dx.doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.342-343.517>
- 84) LEGEROS R; CHOHAYEB A; SHULMAN A. Apatitic Calcium Phosphates: possible dental restorative materials. J Dent Res 61:343, 1982;
- 85) LEGEROS, R. Z. Calcium Phosphates in Oral Biology and Medicine. Nova Iorque: Karger, 1991. 3-8055-5236-X.
- 86) LEMAITRE, J.; MIRTCHI, A.; MORTIER, A. Calcium phosphate cement for medical use: state of the art and perspectives of development. Sil. Ind. Ceram. Sci. Technol., v. 52, p. 141-146, 1987.
- 87) LEMAITRE, J.; MUNTING, E.; MIRTCHI, A. Setting, hardening and resorption of calcium phosphate hydraulic cements. Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. V. 93(3), p. 163-165, 1992.
- 88) LERTSUTTHIWONG, P.; NOOMUN, K.; JONGAROONNGAMSANG, N.; ROJSITTHISAK, P. & NIMMANNIT, U. - Carbohy. Pol., 74, p.209 (2008). <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.02.009>
- 89) LICIANE SABADIN BERTOL; Contribuição Ao Estudo Da Prototipagem Rápida, Digitalização Tridimensional E Seleção De Materiais No Design De

- Implantes Personalizados; Dissertação para obtenção do título de Mestre em Engenharia; Porto Alegre; 2008.
- 90) LIU, SHU Q.; Bioregenerative engineering: principles and applications; 2007.
- 91) LIU, W.; GRIFFITH, M. & LI, F. - J. Mater. Sci: Mater. Med., 19, p.3365 (2008). <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-008-3486-2>
- 92) LUONG, M. P. (1990) Tensile and Shear Strengths of Concrete and Rock. Engineering Fracture Mechanics, Vol. 35, Nos. 1/2/3
- 93) MACHADO, J. L.M. Desenvolvimento de Cimento Ósseo de Fosfato de Cálcio como Suporte para o Crescimento de Tecido. Dissertação para obtenção do título de Mestre em Engenharia. Programa de Pós Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e Materiais (PPGEM – UFRGS), Porto Alegre, 2007.
- 94) MARTIN, R. B., BURR, D B., SHARKEY, N. A., SPRINGER V, Skeletal Tissue Mechanics,-1998.
- 95) MARTIN, R.B. AND BURR D.B.; Structure, Function, and Adaptation of Compact Bone, Raven Press: New York, NY, 1989.
- 96) MEURER, MARIA INÊS *et al.* Aquisição e manipulação de imagens por tomografia computadorizada da região maxilofacial visando à obtenção de protótipos biomédicos. Radiol Bras [online]. 2008, vol.41, n.1, pp. 49-54. ISSN 0100-3984.
- 97) MING-YOU S.; DAVID C. C.; CHUAN-YEH WANG; TING-YI C.; SHIN-JYH DING. Immersion behavior of gelatin-containing calcium phosphate cement, Acta Biomaterialia, Volume 4, Issue 3, May 2008, Pages 646-655.
- 98) MIRTCHI, A.; LEMAITRE, J.; MUNTING, E. Calcium phosphate cements: study of the alfa-TCP – DCPD – CC cements. Biomaterials, v. 11, p. 83 – 88, 1990;

- 99) MIRTCHI, A.; LEMAITRE, J.; MUNTING, E. Calcium phosphate cements: action of setting regulators on the properties of alpha-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements. *Biomaterials*, v. 10, p. 634-638, 1989-A.
- 100) MIRTCHI, A.; LEMAITRE, J.; MUNTING, E. Calcium phosphate cements: effect of fluorides on the setting and hardening of alpha-TCP - DCPD - CC cements. *Biomaterials*, v. 12, p. 505-510, 1991.
- 101) MIRTCHI, A.; LEMAITRE, J.; MUNTING, E. Calcium phosphate cements: study of the alpha- TCP - DCPD - CC cements. *Biomaterials*, v. 11, p. 83-88, 1990-A.
- 102) MIRTCHI, A.; LEMAITRE, J.; MUNTING, E. Microstructure and strength development in calcium phosphate biocements. *Advanced Materials and Processes*, v. 2, p. 797-802, 1990-B.
- 103) MIRTCHI, A.; LEMAITRE, J.; TERAQ, N. Calcium phosphate cements: study of the alpha-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate system. *Biomaterials*, v. 10, p. 475-480, 1989-B.
- 104) MIYAMOTO, Y.; ISHIKAWA, K.; FUKAO, H.; SAWADA, M.; MASARU NAGAYAMA; KON, M. Y.; ASAOKA, K. In vivo setting behaviour of fast-setting calcium phosphate cement, *Biomaterials*, Volume 16, Issue 11, July 1995, Pages 855-860.
- 105) MOREJÓN, L. E.; MENDIZÁBEL, J. A.; DELGADO, N.; DAVIDENKO, F.;DELLAMARY L. R.; MANRÍQUEZ, M. P.; GINEBRA, F. J. Síntese e caracterização de grânulos poliméricos de poli (estireno – metacrilato de metila) para cimentos ósseos. *Latino Americano de Investigação Aplicada*, n.35, p.175 182, 2005.

- 106) MOTISUKE, M., CARRODEGUAS, R. G. E ZAVAGLIA, C. A. C. Mg-free precursors for the synthesis of pure phase Si-doped α -Ca₃(PO₄)₂. Key Engineering Materials. 2008. 2008, Vols. 361-363.
- 107) MOUNT, G.J. Atlas de cimentos de ionômero de vidro, São Paulo: Livraria Santos Editora Ltda., 1996.
- 108) MULLER, J. M. *et al.* - Produção de alginato por microrganismos. Polímeros, vol. 21, nº 4, p. 305-310, 2011
- 109) MUNTING, E.; MIRTCHI, A.; LEMAITRE, J. Bone repair of defects filled with phosphocalcic hydraulic cement: an in vivo study. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, v. 4, p. 337-344, 1993.
- 110) OOMS, E. M., *et al.* Soft-tissue response to injectable calcium phosphate cements. Biomaterials, v. 24, (2003), p. 749-757.
- 111) OVEREEM, A. (1984). In Gums and Stabilizers for the Food Industry 2, eds, G. O. Phillips, D. J. Wedlock and P. A. Williams, Pergamon Press, Oxford, p. 369.
- 112) PASCUAL, B.; VÁZQUEZ, B.; GURRUCHAGA, M.; GONI, I.; GINEBRA, M.P.; GIL, F.J.; PLANELL, J.A.; LEVENFELD, B.; SAN ROMÁN, J. New aspects of the effect of size and size distribution on the setting parameters and mechanical properties of acrylic bone cements. Biomaterials, v. 17 (5), p. 509-516, 1996.
- 113) PECKITT, N. S. Stereoscopic lithography: customized titanium implants in orofacial reconstruction. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Edinburgh, v. 37, n. 5, p. 353-369, Oct. 1999.
- 114) PENMAN, A. & SANDERSON, G. R. (1972). Carbohydr. Res., 25,273.

- 115) PEREIRA, M. M.; VASCONCELOS, W. L.; ZAVAGLIA, C. A. C. Materiais Cerâmicos – Ciência e aplicação como biomateriais. Cap 3 Biomateriais: Fundamentos e Aplicações. Editora Cultura Médica, Rio de Janeiro, RJ – Novembro de 2005;
- 116) PLANELL, J. A. Calcium phosphates and ceramic bone cements vs. acrylic cements. *Anal. Quim. Int. Ed.*, v. 93, p. S38 - S43, 1997.
- 117) PURCELL, E. K.; SINGH, A. & KIPKE, D. R. - *Tissue Eng.*, 15, p.541 (2009).
- 118) RAVAGLIOLI, A.; KRAJEWSKI, A. *Bioceramics: materials, properties, applications*. New York: Chapman & Hall, 1992.
- 119) REES, D. A. (1972). *Biochem. J.*, 126,257.
- 120) REID, J. W., *et al.* The Influence of Trace Magnesium Content on the Phase Composition of Silicon-Stabilized Calcium Phosphate Powders. *Materials Letters*. 18, 2007, Vol. 61.
- 121) ROBERTS, A. (1977) *Geotechnology-An Introductory Text for Estudents and Engineers*. Pergamon Press, Oxford.
- 122) SABRA, W.; ZENG, A. P. & DECKWER, W. D. - *Appl. Microbiol. Biotechnology*, 56, p.315 (2001). <http://dx.doi.org/10.1007/s002530100699>
- 123) SADER, M. S., LEGEROS, R. Z. E SOARES, G. A. Human Osteoblast Adhesion and Proliferation on Magnesium-substituted tricalcium phosphate. V Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais. 2008.
- 124) SANTOS, L. A., *Desenvolvimento de Cimento de Fosfato de Cálcio Reforçado por Fibras para Uso na Área Médico-Odontológica.*, Campinas: Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, 2001. 249 p. Tese (Doutorado).

- 125) SANTOS, L. A.; OLIVEIRA, L. C.; RIGO, E. C. S.; CARRODEGUAS, R. G.; BOSCHI, A. O.; ARRUDA A. C. F. Influence of polymeric additives on the mechanical properties of α -tricalcium phosphate cement Original Research Article Bone, Volume 25, Issue 2, Supplement 1, August 1999, Pages 99S-102S
- 126) SARMENTO, B.; RIBEIRO, A. J.; VEIGA, F.; FERREIRA, D. C. & NEUFELD, R. J. - J. Nanosc. Nanotechnology 7, p.2833 (2007).
<http://dx.doi.org/10.1166/jnn.2007.609>
- 127) SHIE, M.Y.; CHEN, D.C. H.; WANG, C.Y.; CHIANG, T.Y.; DING, S.J. Immersion behavior of gelatin-containing calcium phosphate cement.(2008) Acta Biomaterialia, 4 (3), pp. 646-655
- 128) SHINDO, M. L.; CONSTANTINO, P. D.; FRIEDMAN, C. D.; CHOW, L. C. Facial skeletal augmentation using hydroxyapatite cement. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., v. 119, p. 185-190, 1993.
- 129) STANFORD, E. C. C. (1881). British Patent 142.
- 130) TAJIMA S; NISHIMOTO N; KISHI Y; MATSUYA S; ISHIKAWA K. Effects of added sodium alginate on mechanical strength of apatite cement. Dent Mater J 2004; 23:329–34.
- 131) TAKECHI, M.; MIYAMOTO, Y.; ISHIKAWA, K.; YUASA, M.; NAGAYAMA, M.; KON, M.; ASAOKA, K. Non-decay type fast-setting calcium phosphate cement using chitosan. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, v. 7, p.317-322, 1996.
- 132) TENHUISEN, K. S.; BROWN, P. W. The kinetics of calcium deficient and stoichiometric hydroxyapatite formation from $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, v. 7, p. 309-316, 1996.

- 133) TOFT, K. (1982). In Progress in Food and Nutrition Science, 6 eds, G. O. Phillips, D. J. Wedlock and P. A. Williams, Pergamon Press, Oxford, p. 89.
- 134) TONIOLO, J. C. Síntese de pós de alumina nanocristalina por combustão em solução. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 61p, 2004.
- 135) VOLKMER, T. M.; Obtenção e caracterização de α -fosfato tricálcico por síntese de combustão e aplicação em cimentos ósseos e arcabouços de criogéis - Tese para obtenção do título de Doutor em Engenharia -2011.
- 136) WILLIAMS, D.F. Definitions in biomaterials, Progress in Biomedical Engineering, v.4, 1987.
- 137) WILLIAMS, J.A.; BILLINGTON, R.W.; PEARSON, G.J. Zinc phosphate cements: an evaluation of some factors influencing the lactic acid jet test erosion. Biomaterials, v. 15 (12), p. 1008-1012, 1994.
- 138) YACUBIAN-FERNANDES, Adriano *et al.* Prototipagem como forma alternativa para realização de cranioplastia com metilmetacrilato: nota técnica. Arq. Neuro-Psiquiatr. [online]. 2004, vol.62, n.3b, pp. 865-868. ISSN 0004-282X.
- 139) YANG, Q.; TROCZYNSKI, T.; LIU, D. Influence of apatite seeds on the synthesis of calcium phosphate cement, Biomaterials, Volume 23, Issue 13, July 2002, Pages 2751-2760.
- 140) ZAIDAN, D. S. O uso da prototipagem na odontologia. UNICAMP. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Monografia para obtenção do diploma de Cirurgião-Dentista. 43 pg. 2010