

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA - UFU
INFIS - INSTITUTO DE FÍSICA

LEONARDO LEVY DOS SANTOS

**SÍNTESE E PROPRIEDADES DE BIO-VITROCERÂMICAS DOPADAS
COM UMA FASE MAGNÉTICA PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Uberlândia

2022

LEONARDO LEVY DOS SANTOS

SÍNTESE E PROPRIEDADES DE BIO-VITROCERÂMICAS DOPADAS COM UMA FASE MAGNÉTICA PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito para conclusão do curso de
Bacharelado em Física Médica pela Universidade
Federal de Uberlândia.

Orientador: Prof. Dr. José de los Santos Guerra

Uberlândia

2022

Esse trabalho é dedicado à minha mãe, Leila Aparecida Levy, que entre todas as pessoas foi a única que em nenhum momento duvidou que eu seria capaz e acreditou em mim quando até eu mesmo não acreditava mais.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à minha mãe, minha melhor amiga e minha companheira fiel nesses vários anos de graduação, sem ela eu não teria conseguido alcançar meus objetivos. Você merece o mundo! Sou extremamente orgulhoso de você, a senhora venceu sozinha com dois filhos e nada mais que seu conhecimento, nunca deixou que ninguém te dissesse o que poderia e não poderia fazer, não tenho palavra para te agradecer por tudo!

Segundo um agradecimento especial para uma pessoa que já não se encontra mais entre nós, minha querida avó, Aparecida Spereto Romero, a senhora foi uma grande alegria na minha vida, nunca deixou de me motivar, me encorajar, me repreender quando necessário e mostrar não só para mim, mas para seus filhos e netos que mesmo que tenhamos muito pouco, podemos transformar em muito se nos mantivermos unidos. Você mostrou para toda nossa família que uma única pessoa pode sim mudar o destino de muitas, a senhora transformou a vida de seus filhos, nunca deixando eles desistirem da escola e passou esse valor para eles, fazendo com que seus netos também herdassem esse valor. Sim, educação muda vidas!

Gostaria de agradecer meus familiares que de alguma forma acabaram contribuindo para meu crescimento e formação da pessoa que sou, ajudando a fomentar uma base de conhecimentos, respeito e integridade para agir.

Quero deixar aqui também uma mensagem aos meus sobrinhos, que podem não chegar a ler esse texto um dia, mas quero que vocês saibam que vocês são capazes de tudo! Não deixe que ninguém diga nada ao contrário para vocês, vocês são perfeitos do jeito de vocês, e nesses últimos anos vocês foram várias vezes motivos dos meus sorrisos.

Meus tios e minhas tias, meus irmãos, minha prima.

Gostaria de agradecer muitas pessoas em especial, mas talvez essa dedicatória ficasse grande demais, então vou agradecer entidades.

Agradecer ao Curso de Física Médica e seus professores, em especial a professora Ana Paula e o Professor Maurício, que em muitas ocasiões me aconselharam e me orientaram não só como aluno, mas também como pessoa.

Gostaria de agradecer a todos do grupo GFEMM, onde desenvolvi minha pesquisa e meu TCC, em especial ao Dr. Atair Carvalho por todos os ensinamentos e por ser um irmão em toda essa caminhada, não tenho como te agradecer por tudo que me ajudou e me ensinou, fora as vezes que me escutou sendo um bom psicólogo.

Ao meu orientador, José de los Santos Guerra, que superamos várias adversidades e chegamos ao objetivo final.

Agradecer a A. A. A. Exatas, por todos os anos de glória como atleta. Os amigos que fiz através dela. Aos times Kingdom's Cheerleaders e Bravo Cheerleading.

A Luana Rodrigues, quem entrou junto comigo no curso e me acompanhou até o final.

A todos os amigos que fiz nesses anos de graduação.

Aos meus amigos do ensino médio, Leticia, Hudson, Gustavo, Eduardo, Murilo, João Amadeu, detesto vocês, mas amo vocês!

E não poderia deixar de agradecer a Deus também, pois nada seria se esse não me desse forças, energia e saúde para terminar essa caminhada.

Obrigado a todos!

Resumo

Vitrocerâmicas com propriedades biocompatíveis têm sido intensamente estudadas para aplicações biomédicas. O uso desses materiais na área da medicina permite agregar propriedades tanto mecânicas quanto biológicas que são exclusivas de sistemas vitrocerâmicos. O objetivo do presente trabalho é estudar as propriedades físicas do sistema vítreo $45\text{SiO}_2\text{-}24.5\text{Na}_2\text{O-}24.5\text{CaO-}6\text{P}_2\text{O}_5$ dopado com uma fase magnética, agregando uma fase bioativa na matriz vítrea. O intuito é promover a formação de um compósito vitrocerâmico que comporte simultaneamente as propriedades mecânicas, químicas e físicas da vitrocerâmica, bem como agregar as propriedades características de uma fase magnética promovidas pelo dopante. A síntese da fase magnética usada como dopante foi realizada pelo método de reação de estado sólido. O sistema vítreo, por outro lado, foi obtido pelo método de resfriamento rápido (*quenching*), enquanto as vitrocerâmicas foram obtidas pelo método de incorporação modificado. Os materiais obtidos foram submetidos a um processo submersão em glicerina, usada como fluido de simulação corporal (SBF), no intuito de verificar a formação de uma camada de hidroxiapatita, que serve como ligação entre o material e o tecido conjuntivo. As propriedades estruturais e óticas foram investigadas pelas técnicas de difração de raios-X, microscopia Raman e absorção óptica, respectivamente. Os resultados obtidos serão comparados com os reportados na literatura para outros sistemas no intuito de avaliar a possibilidade de aplicação do material proposto na área de biomedicina.

Palavras-chave: Vitrocerâmicas; Biocompatibilidade; Aplicações Biomédicas.

Abstract

Glass-ceramics with biocompatible properties have been intensively studied for biomedical applications. The use of those materials in the medicine area allows the addition of both mechanical and biological properties that are unique to glass-ceramic systems. The objective of the present work is to study physical properties of the $45\text{SiO}_2\text{-}24.5\text{Na}_2\text{O-}24.5\text{CaO-}6\text{P}_2\text{O}_5$ glass system doped with a magnetic phase, by adding a bioactive phase to the glassy matrix. The aim is to promote the formation of a glass-ceramic composite with the mechanical, chemical and physical properties of the glass-ceramic, as well as adding the characteristic properties of a magnetic phase promoted by the dopant. The synthesis of the magnetic phase used as dopant was carried out by the solid-state reaction method. The vitreous system was obtained by the rapid cooling method (quenching), while the glass-ceramics were obtained by the modified incorporation method. The obtained materials were subjected to a submersion process in glycerin, commonly used as a Simulation Body Fluid (SBF), in order to verify the formation of a hydroxyapatite layer, which serves as a link between the material and the connective tissue. The structural and optical properties were investigated by the X-ray diffraction, Raman microscopy and optical absorption techniques, respectively. The obtained results have been compared with those reported in the literature for other systems, in order to evaluate the capability of the proposed material for application in the biomedicine area.

Keywords: Glass-ceramics; Biocompatibility; Biomedical Applications.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Variação do volume específico em função da temperatura. Fonte: (BUENO, 2003).	12
Figura 2: Processo de cristalização vítrea: (a) formação de núcleos; (b) Crescimento cristalino a partir dos núcleos; (c) microestrutura de uma vitrocerâmica. Fonte: (HERCZOG, 1964)	14
Figura 3: Diagrama do processo de cristalização. Fonte: Adaptado de (QUEIROZ, 2005).....	14
Figura 4: Representação esquemática do mecanismo de formação da HA na superfície de um vidro bioativo do sistema $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$. Fonte: (SIQUEIRA, et al., 2011).	19
Figura 5: Estrutura do OCP de acordo com Brown et al. [1962].....	21
Figura 6: Fluxograma do processo de síntese.	24
Figura 8: Comparação do padrão de DRX experimental com a carta teórica da ferrita de bário (BAM).	28
Figura 9: Comparação do padrão de DRX experimental com a carta teórica da ferrita de estrôncio (SFO).	29
Figura 10: Estrutura hexagonal das ferritas de bário (a) e de estrôncio (b).....	30
Figura 11: Padrão de DRX da matriz vítrea de 45S5.	31
Figura 12: Padrões de DRX das vitrocerâmicas de 45S5-BAM.	32
Figura 13: Padrões de DRX das vitrocerâmicas de 45S5-SFO.....	32
Figura 14: Espectros Raman das vitrocerâmicas de 45S5-BAM.	34
Figura 15: Espectros Raman das vitrocerâmicas de 45S5-SFO.....	34
Figura 16: Respostas de DTA das vitrocerâmicas de 45S5-BAM (a) e 45S5-SFO (b).....	35

Lista de Tabelas

Tabela 1: Materiais bio-vitrocêramicos reportados em forma de porcentagem e suas respectivas aplicações biomédicas (HÖLAND, et al., 1990) (HÖLAND , et al., 1991).	16
Tabela 2: Vitrocêramicas comercializadas (HÖLAND, et al., 1990) (HÖLAND , et al., 1991).	17
Tabela 3: Reagentes precursores usados para a preparação das ferritas de bário e estrôncio.....	25
Tabela 4: Reagentes precursores usados para a preparação da matriz vítrea (45S5).....	26
Tabela 5: Composições das amostras vitrocêramicas obtidas.	27
Tabela 6: Classificação das amostras.....	27

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 VIDROS	11
1.2 - VITROCERÂMICAS	13
1.3 - VITROCERÂMICAS PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS	15
<i>1.3.1 Surgimento do bioglass 45s5 – vidros bioativos por hench</i>	17
<i>1.3.2 Processos in-vitro</i>	19
1.4 MAGNETISMO	22
<i>1.4.1 Hipertermia magnética e tratamento de câncer</i>	23
2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	24
2.1 SÍNTESE DAS AMOSTRAS	24
2.2 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	27
3. RESULTADOS E ANÁLISES	28
4. CONCLUSÕES	36
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
Apêndice A – Artigo Publicado I	42
Apêndice B – Artigo Publicado II	48

1. INTRODUÇÃO

1.1 VIDROS

Sistemas vítreos (ou vidros) vêm sendo “fabricados” desde muitos anos, datando-se sua fabricação desde 7000a.C. a 4000a.C, e têm sido objeto de intensos estudos muitas vezes controversos em associação à sua definição (HUSBAND, 2014).

Para uma parte da comunidade científica, a definição mais aceita de um vidro é que este é um material sólido não-cristalino, com estrutura amorfa (QUEIROZ, 2005). Por outro lado, afirmar que o vidro é um sólido não-cristalino não é a definição mais aceitável, pois, além de apresentar tal característica, ele deve exibir o processo de transição vítrea (QUEIROZ, 2005). Assim, um sólido não-cristalino, só vai ser um vidro quando ele apresentar a ocorrência do fenômeno de transição vítrea. Em qualquer outra situação, ele será definido como um sólido amorfo.

Materiais sólidos amorfos e sólidos não cristalinos, muitas vezes são citados como se possuíssem a mesma analogia, o que de acordo com Gupta, isso não é correto (GUPTA, 1996). Desta forma, observa-se uma tendência na literatura de generalizar o fato de que sólidos não-cristalinos são todos aqueles materiais que não apresentam simetria e periodicidade translacional, ou seja, apresentam uma rede tridimensional estendida e aleatória (QUEIROZ, 2005). Baseado em conceitos termodinâmicos, Gupta argumenta que sólidos não-cristalinos podem ser separados em duas classes: vidros e sólidos amorfos.

Os vidros podem ser classificados como estrutural e operacional:

Estrutural: Um sólido não-cristalino, que apresenta o fenômeno de transição vítrea é chamado de vidro.

Operacional: Um sólido obtido pelo resfriamento de um líquido sem a ocorrência de cristalização em seu processo é chamado de vidro.

A obtenção de vidros se dá comumente a partir do método de fusão-resfriamento, que consiste em aquecer uma mistura, contendo os elementos que formarão o vidro, até sua temperatura de fusão (ARAÚJO, 1997). Posteriormente, esse composto é sujeito a um processo de rápido resfriamento, onde o material pode passar por dois processos diferentes: transição vítrea ou cristalização. Nesse procedimento uma lenta diminuição da temperatura (resfriando até a temperatura ambiente) induz a formação de uma fase cristalina, enquanto com um rápido resfriamento (diminuição rápida da temperatura), ocorrerá a formação de um vidro.

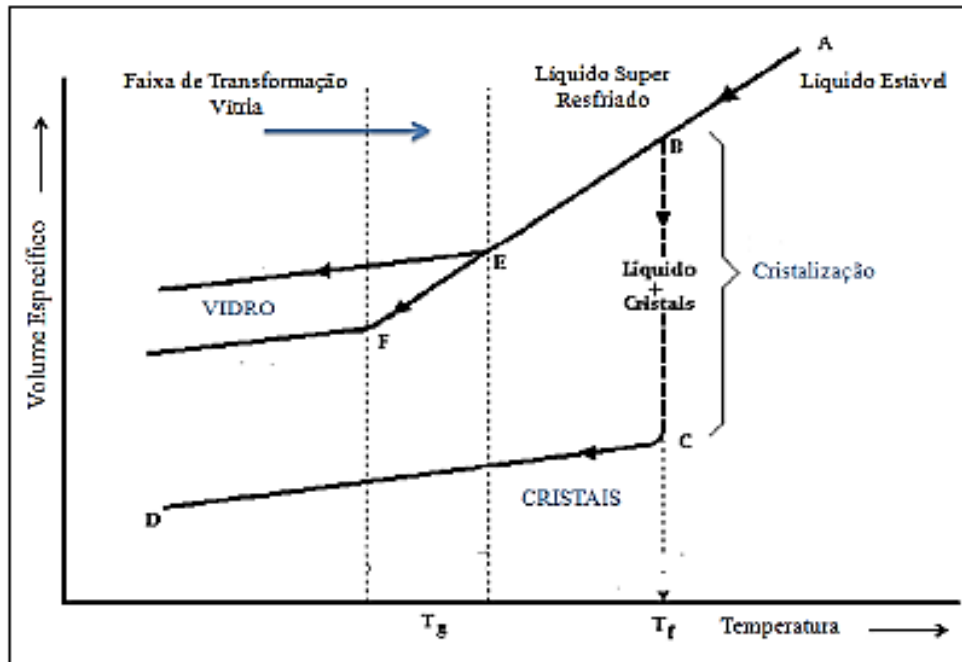


Figura 1: Variação do volume específico em função da temperatura. Fonte: (BUENO, 2003).

A **Figura 1**, ilustra diferentes processos de um material vítreo em função da temperatura (BUENO, 2003). Pode-se observar a existência de um líquido estável no ponto A. Quando esse material fundido é resfriado lenta e gradualmente, ocorrerá um decréscimo do volume específico (quantidade total da massa do composto) em consequência da agitação das moléculas (trecho A→B), até que se atinja um estado de equilíbrio em que sólido e líquido coexistam. No ponto B, temperatura de fusão, ocorrerá a diminuição do volume específico e, portanto, as moléculas passarão a ordenar-se em forma de cristais. No trecho B→C irá ocorrer o processo de cristalização do material. Partindo do ponto C, obtém-se uma fase cristalina em equilíbrio estável. Por outro lado, se no ponto B o resfriamento da fase líquida ocorrer de forma rápida, não haverá tempo suficiente para que ocorra a cristalização do material e será obtido, por tanto, um sistema não ordenado. Nessa condição, o material será chamado de líquido super-resfriado (trecho B→E). Partindo do ponto E, obtém-se a temperatura de transição vítrea, ponto a partir do qual não há uma transformação, como ocorre na temperatura de fusão, mas sim uma alteração na viscosidade do material com a variação da temperatura.

A temperatura em que se pode observar uma variação na inclinação da curva do volume específico em função da temperatura, resultando com o valor da viscosidade, mencionado anteriormente, é chamada de temperatura de transição vítrea (T_g). Uma substância vítrea possui uma energia interna maior que no estado cristalino e em decorrência disso encontra-se em

desequilíbrio termodinâmico (SHELBY, 1997). Nesta condição, a baixa mobilidade dos átomos promove uma barreira para a formação de cristais.

Quando a energia é suficientemente elevada como para ultrapassar esta barreira, acontecerá a formação de um cristal da fase em equilíbrio. Assim, para que o material passe ao estado de mínima energia, estágio que possibilita a formação de cristais, é fundamental aquecê-lo até uma temperatura de tratamento (T_n), que está localizada entre T_g e a temperatura de fusão (T_f).

1.2 - VITROCERÂMICAS

Sistemas vitrocerâmicos são materiais sólidos policristalinos obtidos a partir da cristalização controlada de vidros (MCMILLAN, 1979). Segundo a *American Society for Testing and Materials (ASTM)*, materiais vitrocerâmicos são considerados substâncias inorgânicas como resultado da fusão do material, em que ao ser resfriado assume uma condição rígida sem apresentar cristalização. Por volta de 1930, um pesquisador francês colocou algumas garrafas de vidro em um forno e no dia seguinte observou que elas estavam opacas (ZANOTTO, 1986). Sabe-se hoje que isso ocorreu devido a um processo de cristalização descontrolado. O vidro é um material amorfo, sendo assim, não apresenta ordenamento atômico por distâncias maiores que 10 nm.

A partir das impurezas localizadas na superfície desses materiais vítreos, nucleiam-se cristais que crescem no sentido do interior do material; neste processo, esses materiais tornam-se opacos. O processo de nucleação se deve ao fato de alguns desses compostos agirem como embriões que dão origem ao sistema inicial para a evolução de regiões possuindo certo nível de organização. Essas regiões, sob determinadas condições, vão atingir um tamanho crítico e posteriormente passaram a desenvolver uma nova fase cristalina que é chamada de núcleo (HERCZOG, 1964). Sendo parte fundamental do processo de cristalização, a nucleação eficiente vai permitir o desenvolvimento de grãos finos que estarão orientados de forma aleatória, geralmente em espaços vazios ou microfissuras. A **Figura 2** ilustra o processo de cristalização vítrea, mostrando a formação dos núcleos (A), crescimento dos cristalitos (B) e finalmente formação da vitrocerâmica.

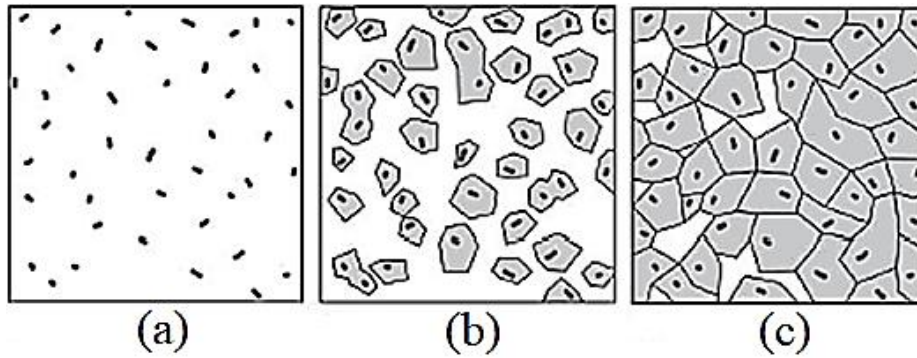


Figura 2: Processo de cristalização vítrea: (a) formação de núcleos; (b) Crescimento cristalino a partir dos núcleos; (c) microestrutura de uma vitrocerâmica. Fonte: (HERCZOG, 1964)

Quando a nucleação ocorre em decorrência de núcleos desordenados pela matriz, é possível classificá-la como uma **nucleação volumétrica** (ou nucleação interna). Por outro lado, se os embriões se formam na superfície do material, a nucleação pode ser classificada como **nucleação superficial**. A depender de como os núcleos se formam e se distribuem pela matriz vítrea, a nucleação também pode ser dividida entre homogênea e heterogênea (QUEIROZ, 2005). A **Figura 3** mostra o diagrama com todas as etapas do processo de cristalização.

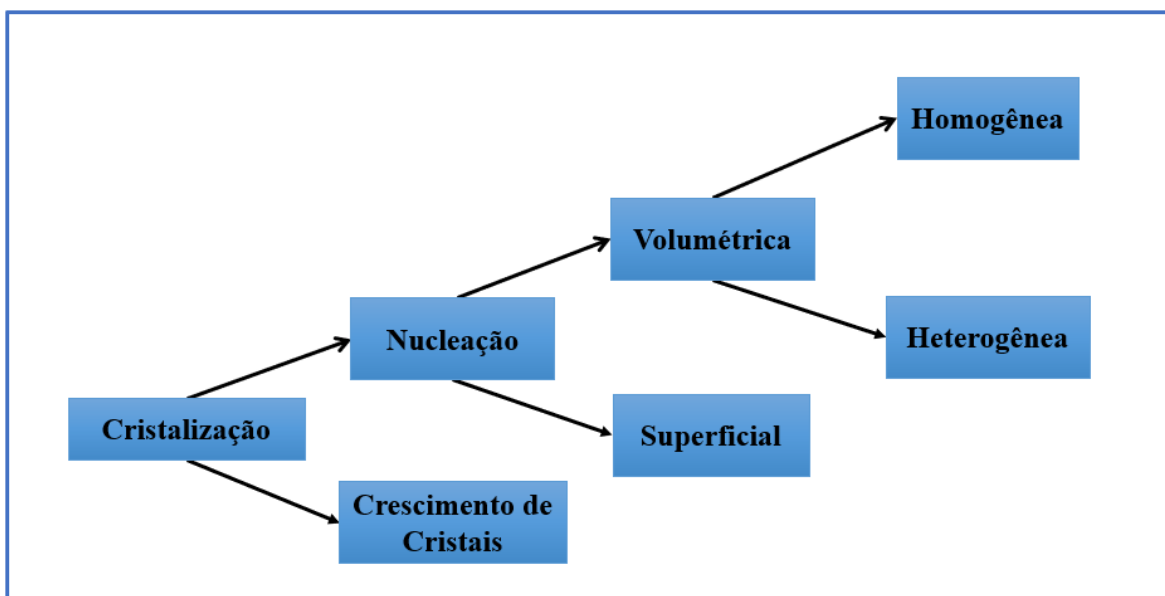


Figura 3: Diagrama do processo de cristalização. Fonte: Adaptado de (QUEIROZ, 2005).

No caso da nucleação homogênea, ela evolui de forma arbitrária por todo o sistema e não possui preferência por sítios de formação. A condição para isso é que todo o elemento de volume

da fase inicial seja estruturalmente, quimicamente e energeticamente idêntico. Já no caso da nucleação heterogênea, a evolução ocorrerá preferencialmente nas interfaces em decorrência das imperfeições e/ou impurezas presentes no material.

O acontecimento da cristalização superficial é maior que a volumétrica, que habitualmente faz uso da adição de agentes nucleantes. Em contrapartida, o evento da nucleação interna pode ser coordenado através de duas etapas. Primeiramente, é realizado um tratamento térmico a uma temperatura em que a mobilidade dos átomos é suficiente para a formação dos embriões e do surgimento do núcleo. A segunda etapa refere-se ao crescimento desses núcleos. Desta forma, a cristalização pode ser realizada de forma controlada por meio de uma taxa de nucleação (número de núcleos formados por unidade de volume por unidade de tempo) e por meio da taxa de crescimento de cristais.

1.3 - VITROCERÂMICAS PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

Geralmente caracterizados por sua dureza e resistência mecânicas elevadas, materiais vitrocerâmicos também apresentam alta resistência ao desgaste por atrito, conservando assim o acabamento superficial e suas propriedades óticas características dos vidros (QUEIROZ, 2005). Portanto, diferentemente dos vidros, materiais vitrocerâmicos não compartilham de sua fragilidade, agregando ainda a vantagem de poderem ser moldados por modelagem de vidro fundido sofrendo pequenas variações dimensionais durante a cristalização.

Em decorrência da dificuldade de lidar com os primeiros vidros bioativos, devido à complexidade de maquiá-los, e por apresentarem limitações ao nível das propriedades mecânicas, surgiu a ideia de se desenvolver vidros bioativos que fossem parcialmente cerâmicos, capazes de possuir um módulo de elasticidade mais próximo ao do tecido ósseo, e que também fossem facilmente maquináveis quando destinados a aplicações específicas (O'KELLY, et al., 2003). Isso deve-se ao fato da fragilidade dos primeiros vidros bioativos, bem como sua rigidez ser maior que a do osso, e por superarem ossos esponjosos.

Apresentando boas propriedades mecânicas, materiais bio-vitrocêramicos são também estáveis durante um período considerável; isso porque quando comparado com seus respectivos vidros bases eles apresentam um decréscimo de solubilidade. A utilização desses vidros cerâmicos contendo fosfato de cálcio levou a uma extensa utilização dos mesmos em aplicações biomédicas (QUEIROZ, 2005). Entre as bio-vitrocêramicas mais utilizadas e estudadas se destacam, por exemplo a Apatite (Ceravital), Flogopite-Apatite (Bioverit I e II), apatite-Berlinite (Bioverit III) e oxifluoroapatite-Volastonite (Cerabone A-W). Recentemente o BioGlass 45S5 também tem sido

alvo de intensas pesquisas, enquadrando-se na categoria que incorpora as bio-vitrocerâmicas em materiais compósitos (Cerabone A-W) (BROMER, et al., 1977).

As **Tabela 1 e 2** mostram, respectivamente, as composições dos respectivos materiais bio-vitrocerâmicos mencionados anteriormente, bem como as principais aplicações.

Tabela 1: Materiais bio-vitrocerâmicos reportados em forma de porcentagem e suas respectivas aplicações biomédicas (HÖLAND, et al., 1990) (HÖLAND, et al., 1991).

Vitrocerâmico	SiO ₂	P ₂ O ₅	Al ₂ O ₃	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O	F ⁻	Cl ⁻
Ceravital®	40-50	10-15	↓	30-35	2,5-5	5-10	0,5-3	↓	↓
Bioverit® I	29,5-50	8,18	0-19,5	13-28	6-28	5,5-9,5		2,5-7	↓
Bioverit® II	43-50	0,1-5	26-30	0,1-3	11-15	7-10,5		3,3-4,8	0,01-0,6
Bioverit® III†	↓	45-55	6-18	13-19	↓	11-18	↓	↓	↓
Cerabone® A-W	34,0	16,2	↓	44,7	4,6	↓	↓	1 (0,5 CaF ₂)	↓

Tabela 2: Vitrocerâmicas comercializadas (HÖLAND, et al., 1990) (HÖLAND, et al., 1991).

Vitrocerâmico	Principais fases cristalinas	Principais aplicações clínicas propostas	Referências
<i>Ceravital</i> [®]	apatite	cirurgia do ouvido médio (substituição dos ossículos da cadeia ossicular)	Reck 1981/1984, Lobel 1986, Reck et al. 1988
		cirurgia maxilo-facial do nariz	Reck et al. 1980
		cirurgia dentária	Brömer et al. 1977 Strunz et al. 1977 Gross et al. 1988
<i>Bioverit</i> [®] I	flogopite e apatite	cirurgia ortopédica, da coluna vertebral, do nariz, do ouvido médio, do maxilar, e em odontologia (raízes de dentes)	Höland et al. 1983/1985/1988/1990/1991a,b Pinkert et al. 1987 Pinkert 1990a/b
<i>Bioverit</i> [®] II	flogopite e cordierite	cirurgia da cabeça e do pescoço, do ouvido médio, odontologia (material de cobertura de dentes e próteses dentárias)	Höland et al. 1990/1991b Kreisel et al. 1990
<i>Bioverit</i> [®] III	apatite e berlinite	incorporação em compósitos	Verné et al. 1999
<i>Cerabone</i> [®] A-W	oxifluoroapatite e volastonite	implantação em vértebras	Kokubo et al. 1990b Asano et al. 1992 Shimizu et al. 1992
		cirurgia maxilo-facial	Duskova et al. 2002
		enchimento de defeitos ósseos	Neo et al. 1994
		artroplastia da anca	Kawanabe et al. 1988

1.3.1 Surgimento do bioglass 45s5 – vidros bioativos por hench

O desenvolvimento de vidros biologicamente ativos teve seu início em 1969 com Larry L. Hench, quem desenvolveu entre os anos 1969 e 1972 o chamado *Bioglass* (marca registrada). Em sua composição, o Bioglass 45S5 possuía (%p/p: 45SiO₂, 6P₂O₅, 24,5CaO e 24,5Na₂O) (HENCH, 1997) (HENCH, 1991) (HENCH, 1998) e (HENCH, et al., 1993). O 45S5 apresenta capacidade para interagir construtivamente com o tecido do paciente quando implantado, estabelecendo uma ligação de natureza química (HENCH, et al., 1973) (HENCH, et al., 1974) (WILSON, et al., 1990), que posteriormente pode ser chamada de “ligação bioativa” (HENCH, 1997).

Nesse processo, ocorre a formação de uma camada de apatita biologicamente ativa (LI, et al., 1993), evitando dessa forma a formação de uma cápsula fibrosa que poderia prejudicar a estabilidade do implante (VALLET-REGI, 1997). Esse novo tipo de ligação faz-se vantajoso evitando possíveis deslocamentos do implante, dispensando assim outros métodos de fixação de materiais associados a implantes bio-inertes, tais como, cimentos e dispositivos mecânicos.

Com o intuito de facilitar a regeneração óssea, o 45S5 apresentou a capacidade de estimular a osteo-produção (HENCH, 1991) (HENCH, 1997) (HENCH, 1998) (OONISSHI, et al., 1995). Em outras possíveis situações o 45S5 apresentou também a possibilidade de ser lentamente reabsorvido pelo organismo, sendo substituído por tecido ósseo (OONISHI, et al., 2000). Superando a capacidade de estimular o crescimento ósseo, em substituição de implantes a base de hidroxiapatita, o 45S5 mostra uma capacidade maior de estimular esse crescimento (OONISHI, et al., 1999) e tem sido, do ponto de vista clínico, aplicado principalmente na forma de granulado, embora também em alguns casos tenha sido aplicado sob a forma de vidro monolítico (vidro obtido através de métodos convencionais) (LOW, et al., 1997).

Atualmente, estuda-se uma tendência correlacionada à utilização do 45S5 com compostos implantáveis. O 45S5 tem tido em sua grande maioria usado na estomatologia e no enchimento de cavidades ósseas com ensaios clínicos bem-sucedidos (LOW, et al., 1997), (SHAPOFF, et al., 1997), (ZAMET, et al.), (FROUM, et al., 1998), (ZIETEK, et al., 1998) (ZIETEK, et al., 1999), (THRONDSOON, et al.), (MARCELLI, et al., 2003), (GATTI, et al.). Assim, ele pode ser aplicado em enchimentos ósseos, após a remoção de tumores (HENCH, 1991), (WHEELER, 1998), em reparações de defeitos convários em ossos do crânio (BERGMAN, et al.), em cirurgias maxilo-facial (TADJOEDIN, et al., 2000) e em cirurgias de ouvido (LEATHERMAN, et al., 2002).

Por outro lado, quando utilizado na forma de vidro monolítico, cirurgias de ouvido, implantação de vértebras e preenchimento de alvéolos, por conta da extração de dentes, são os procedimentos mais comuns relacionados ao uso do 45S5. Novos compósitos têm utilizado o 45S5 como forma de matriz (ou fase de reforço), por associação entre o bio-vidro pulverizado e uma matriz polimérica que lhe concede o equilíbrio necessário. No entanto, embora esses compostos possam apresentar melhorias nas propriedades mecânicas, sua propriedade bioativa pode ser reduzida (THOMPSON, et al., 1998).

1.3.2 Processos *in-vitro*

O surgimento de uma camada de apatite carbonatada é bem aceita pela comunidade científica, pois possui uma composição análoga à hidroxiapatita encontrada no tecido ósseo, bem como em superfícies de biovidros e vitrocerâmicas, quando são imersas em meios fisiológicos, favorecendo normalmente a osteo integração (osseointegração) dos implantes, assim promovendo a ligação ao tecido ósseo (KOKUBO, et al., 1987); (KIM, et al., 1989); (REY, 1995). Os processos de nucleação e cristalização da apatite na superfície desses biomateriais ainda são assuntos que permanecem como objeto de intensa investigação.

Sabe-se que a rede vítrea começa a sofrer um processo de hidroxilação superficial, seja em ambiente fisiológico natural ou simulado. Em sequência, ocorre um processo de poli condensação dos grupos de silanol assim formados, dando origem a uma camada de sílica-gel hidratada que vai favorecer a mineralização (BUSH, et al., 1999), (HAYAKAMA, et al., 1999). Acredita-se que as unidades de $\text{Si}(\text{OSi})_3\text{O}^-$ da camada de sílica gel fornecem sítios negativos que estimulam a precipitação de fosfatos de cálcio relativamente amorfos (ACP^{14}).

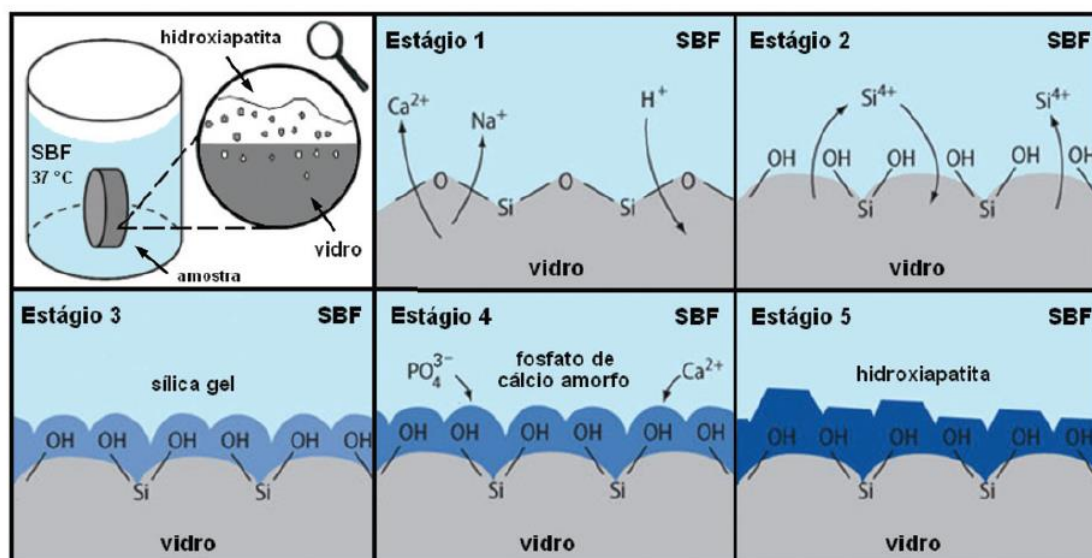
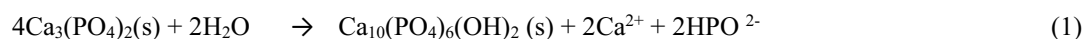
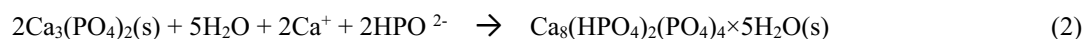


Figura 4: Representação esquemática do mecanismo de formação da HA na superfície de um vidro bioativo do sistema $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$. Fonte: (SIQUEIRA, et al., 2011).

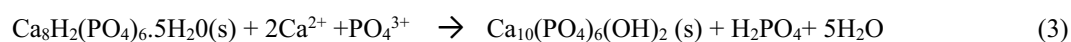
A composição desses precipitados se aproxima do fosfato tricálcico (TCP), que são considerados os responsáveis pela nucleação e cristalização da hidroxiapatite (HA), podendo esta ser formada por hidrólise do ACP de acordo com a relação 1:



Formado acessoriamente, teremos o (OCP¹⁵), fosfato de octacálcico penta-hidratado.



É conhecido que o OCP é uma fase precursora da HA, em relação a mineralização dos biovidros ou como fase que favorece a nucleação heterogênea e posteriormente o crescimento da HA. É conhecido ainda que o OCP pode se transformar em HA, pela reação 3 (mostrada abaixo), em que a cinética depende do pH e de outros fatores tais como grau sobressaturação.



O OCP caracteriza-se por uma estrutura em lamelas, conforme mostrado na **Figura 5**, em que uma das lamelas é semelhante à que se encontra na hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (HAp), enquanto a lamela adjacente se encontra hidratada e contém íons de Ca^{2+} e PO_4^{3-} mais espaçados. Isto permite o crescimento de misturas epitaxiais entremeadas dos dois compostos (OCP e HAp) bem como a conversão de OCP em HAp (BROWN, et al., 1962), (NELSON, et al., 1984), (YESINOWSKI, et al., 1987), o que revela que o OCP aparenta viabilizar o crescimento de tecidos ósseos.

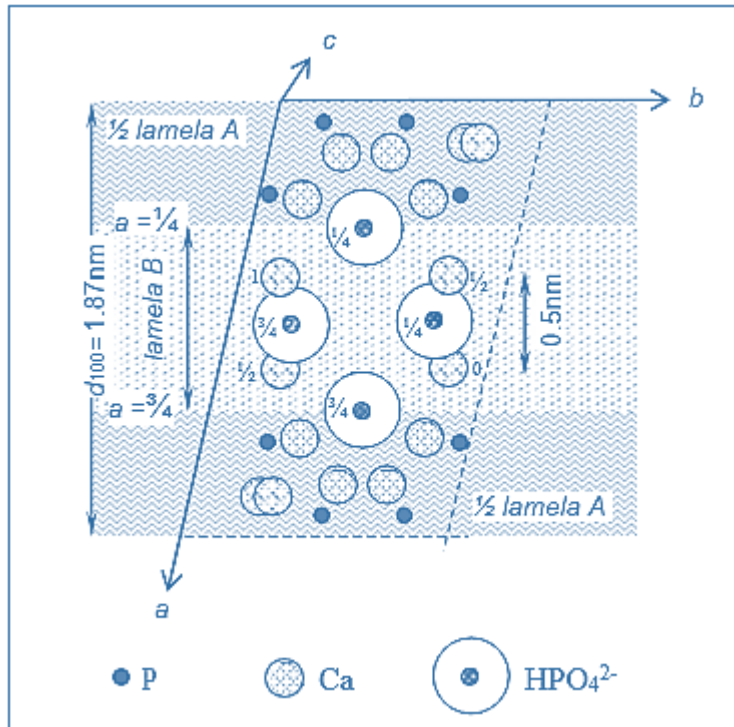


Figura 5: Estrutura do OCP de acordo com Brown et al. [1962]

A bioapatite, também chamada de apatite biológica do osso, é formada por uma mistura de fases cristalinas e amorfas, correlato à expressão $(\text{Ca},x)_{10}(\text{PO}_4,y)_6(\text{OH},z)_2$, onde principalmente se tem: $x = \text{Mg}^{2+}, \text{Na}^+$; $y = \text{CO}_3^{2-}, \text{HPO}_4^{2-}, \text{SO}_4^{2-}$; $z = \text{Cl}^-, \text{F}^-$. Uma vez que a hidroxiapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) é normalmente assemelhada à hidroxiapatite biológica deficiente em cálcio, ($\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), ela pode ser usada no sistema biológico. Resultados obtidos por espectroscopia Raman, ressonância magnética nuclear (RMN) e espectroscopia de infravermelho por transformada rápida de Fourier (FTIR), mostram que na verdade a apatite do osso é deficiente em OH^- e enriquecida em HPO_4^{2-} (HACHULSKA, et al., 2003), (PASTERIS, et al., 2004)].

Para a ligação entre biovidros e o tecido ósseo ser considerada próspera, a formação de uma camada de sílica-gel (sol-gel) é um fator fundamental para a ligação. Assim, estudos sugerem que a nucleação na camada de apatite tem maior chance de ocorrer no interior dos poros, ou nas fissuras que existem na superfície, regiões onde espera-se que a sobressaturação se mantenha com maior facilidade (QUEIROZ, 2005).

Existem diversos estudos já realizados sobre como explicar o processo de nucleação da camada de apatite. Existindo sítios indutores de nucleação, é possível verificar que após o processo de nucleação o crescimento da camada de apatite ocorre de forma natural, atendendo à sobressaturação, dentre os quais destacam-se dois tipos de processos de nucleação: superficialmente à camada de sílica-gel e no interior da camada de sílica-gel (QUEIROZ, 2005).

1.4 MAGNETISMO

Fenômenos magnéticos são conhecidos e observados há vários séculos. Um dipolo magnético é melhor visualizado como sendo um ímã permanente, onde o momento de dipolo magnético é análogo ao momento dipolo elétrico e é uma grandeza vetorial. O magnetismo possui vários tipos diferentes de classificações, sendo os materiais mais comuns os diamagnéticos, paramagnéticos, ferromagnéticos e antiferromagnéticos (ORCHARD, 2003)

Sendo o magnetismo uma propriedade intrínseca a nível atômico, ele possui uma influência relevante em organismos vivos, uma vez que a hemoglobulina no sangue é um complexo de ferro e, por tanto, de natureza magnética (ORCHARD, 2003). As bactérias magnetostáticas são possivelmente os primeiros organismos vivos a se orientarem com o campo magnético da terra, sendo conhecidas por possuírem cadeias de partículas de magnetita alinhadas de várias formas.

Existem evidências substanciais de que todos os organismos vivos, incluindo os seres humanos, possuem partículas magnéticas e que elas atuam como receptores magnéticos. Está claro que materiais magnéticos exercem um forte papel no que diz respeito aos cuidados da saúde e aplicações biomédicas. Algumas das primeiras aplicações médicas de materiais magnéticos foram a remoção de objetos metálicos do corpo de animais e humanos.

Embora tenha sido um grande desafio, do ponto de vista de aplicação, materiais em ambientes biológicos têm sido utilizados, de maneira aceitável fisiologicamente e com muita credibilidade, para implantação (ou substituição) de alguma parte (ou função) do corpo. Atualmente, a combinação de magnetismo e partículas finas no campo da biologia e biomateriais vem sendo satisfatória em aplicações biomédicas refinadas, tais como, entrega de drogas, separação de células e tratamento de hipertermia magnética intracelular de câncer.

Por exemplo, o progresso de respostas magnéticas usando microesferas tem sido recentemente utilizado in-vitro para direcionar partículas para que elas retirem células e moléculas ligadas in-vivo para orientar e manter os transportadores magnéticos em locais específicos para aplicações em separação de proteínas e células.

1.4.1 Hipertermia magnética e tratamento de câncer

O tratamento térmico de órgãos se dá na forma de que a temperatura seja elevada para valores em torno de 42–46 °C e a efetividade das células cancerígenas seja diminuída. Esse processo é chamado de hipertermia (OVERGAARD, 1977), (FIELD, et al., 1990). Baseando-se no fato de que células tumorais são mais vulneráveis à temperatura do que células saudáveis, na hipertermia é fundamental estabelecer um sistema de distribuição do calor, de forma que as células tumorais sejam aquecidas (ou inativas) enquanto os órgãos próximos (e saudáveis) não sejam sensibilizados.

Dependendo dos métodos de aquecimento empregados podem existir diferentes técnicas de hipertermia, tendo cada um tem certas limitações. Os efeitos limitam-se à hipertermia de micro-ondas, ultrassom e radiofrequência (RF) (KNELLER, 1966)

A hipertermia magnética, por exemplo, é uma técnica usada comumente para o tratamento do câncer. Ela baseia-se na circunstância de que nanopartículas magnéticas são alocadas dentro de um campo magnético alternado de alta intensidade e frequência, onde a energia térmica é gerada devido a perda por dissipação de energia. Do ponto de vista físico, este comportamento pode ser observado diretamente pelo ciclo de histerese magnética (WULF, et al., 2003). Em decorrência disso, se essas nanopartículas forem colocadas dentro de um tumor e a região do tumor for submetida a esse campo magnético alternado de frequência e amplitude adequados, observa-se o aumento da temperatura do tumor. Esse processo pode facilmente destruir as células tumorais por necrose, se a temperatura for elevada (acima de 45 °C), e sabendo que a célula pode sofrer dissociação de suas proteínas em temperaturas elevadas.

Para temperaturas elevadas, em torno de 42 °C, a hipertermia pode ter uma melhor eficiência que a quimioterapia. A hipertermia pode matar e no mínimo enfraquecer as células tumorais e possui um controle para efeitos limitados às células saudáveis do corpo.

Células tumorais, em decorrência de possuírem uma estrutura capilar sanguínea anormal e ineficiente, possuem um mecanismo de dissipação de calor ineficaz. Assim, a hipertermia pode matar células cancerosas, enquanto as células do tecido saudável não são prejudicadas a essa temperatura em decorrência de possuírem um eficiente leito capilar sanguíneo.

2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

2.1 SÍNTESE DAS AMOSTRAS

Para o desenvolvimento e síntese do material a ser estudado, a metodologia usada no presente trabalho, envolveu o processo (ou método) de incorporação modificado que consiste em preparar a matriz vítrea antes de se incorporar a fase magnética (ferrita) ao sistema. As ferritas serão consideradas como material dopante e vão agir como agente nucleante no processo de nucleação. O fluxograma mostrado na **Figura 6** representa esquematicamente o processo de síntese de incorporação modificado empregado neste trabalho.

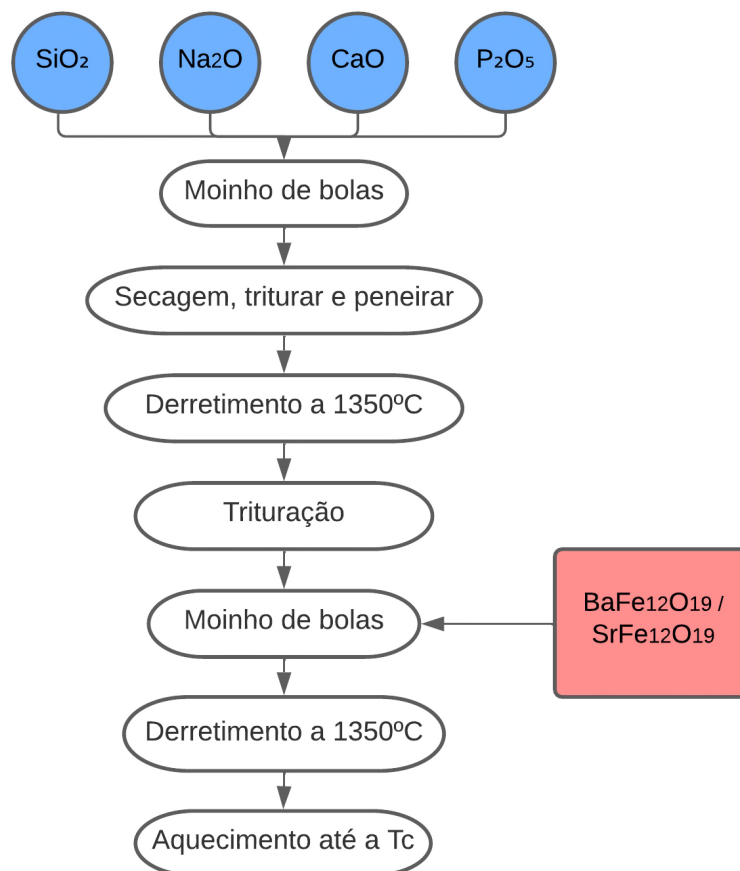


Figura 6: Fluxograma do processo de síntese.

O trabalho foi iniciado realizando-se a síntese das amostras com fases magnéticas, compostas pela ferrita de bário e ferrita de estrôncio (BaFe₁₂O₁₉ e SrFe₁₂O₁₉, respectivamente).

Para tanto, ambas as ferritas foram preparadas pelo método de reação em estado sólido, que consiste na mistura de reagentes óxidos (ou carbonatos) precursores, conforme mostrado na tabela 3, seguido de uma reação em temperaturas elevadas (acima de 1000 °C).

Tabela 3: Reagentes precursores usados para a preparação das ferritas de bário e estrôncio.

Precursor	Marca	Pureza (%)
BaCO ₃	*	100%
SrCO ₃	*	100%
Fe ₂ O ₃	Vetec	99%

** Os compostos foram obtidos através de uma reação química co-precipitada, assumindo assim 100% de pureza*

Após a mistura, ambas as ferritas passaram pelos seguintes processos: 1- depois da pesagem dos pós nas proporções estequiométricas desejadas, a mistura foi submetida a um processo de moagem em moinho de bolas durante 4 h; 2- posteriormente, as amostras foram levadas para uma estufa por um período de 12 h, a fim de se secar o composto; 3- em seguida, as misturas foram colocadas em um cadinho de alumina e posteriormente em um forno sob uma rampa de aquecimento de 5 °C/min, para realizar o processo de calcinação a uma temperatura de 1100 °C, durante 2,5 h; 4- após resfriados, os pós foram moídos novamente, porém agora em almofariz de ágata a fim de desaglomerar as partículas. O carbonato de bário (BaCO₃) possui propriedades higroscópicas, logo, antes de se realizar a pesagem estequiométrica ele foi seco na estufa a 150 °C com o intuito de se remover as moléculas de H₂O. As equações 4 e 5 mostram as reações químicas que governam a síntese das ferritas de bário (BAM) e estrôncio (SFO), respectivamente.



Para a síntese da matriz vítrea 45SiO₂-24.5Na₂O-24.5CaO-6P₂O₅ (45S5), o processo foi executado seguindo o procedimento convencional para obtenção de um vidro. Os seguintes precursores foram usados como reagentes para a matriz vítrea: SiO, Na₂CO₃, Na₂O, CaO,

NH₄H₂PO e P₂O₅, cujas características são apresentadas na tabela 4. É importante salientar que os reagentes Na₂O e P₂O₅ foram obtidos por um método alternativo (equações 6 e 7, respectivamente), a partir de outros precursores para se obter a reação estequiométrica desejada.

Tabela 4: Reagentes precursores usados para a preparação da matriz vítrea (45S5).

Precursor	Marca	Pureza (%)
SiO ₂	AnalytiCals	100 %
m	Dinâmica	98,5%
Na ₂ CO ₃	Dinâmica	99,5%
CaO	Vetec	95 %
Na ₂ O	-	100 %
P ₂ O ₅	-	100 %

$$m(NH_4H_2PO_4) = \frac{2 \cdot M[NH_4H_2PO_4] \cdot m[P_2O_5]}{M[P_2O_5]} \quad (6)$$

$$m(Na_2CO_3) = \frac{m(Na_2O) \cdot M(Na_2CO_3)}{M(Na_2O)} \quad (7)$$

Seguindo a proporção percentual de cada um dos reagentes descritos acima, os precursores foram homogeneizados em um almofariz de ágata. Posteriormente, os pós foram colocados em um cadinho de platina e depois levados ao forno para tratamento térmico a uma temperatura de 1350 °C durante um período de 0,5 h. Foi observado que a viscosidade do composto obtido da reação já era suficiente para que o composto pudesse ser retirado do cadinho. Esse composto, após ser retirado do cadinho, foi derramado em uma placa de metal a temperatura ambiente e foi pressionado por uma placa de metal fria, que se encontrava em um freezer a uma temperatura de 0 °C.

Posteriormente à síntese da matriz vítrea (45S5) e das ferritas de bários e estrôncio (BAM e SFO), o próximo passo foi a dopagem da matriz vítrea com as ferritas, em proporções adequadas. Para tanto, a matriz vítrea foi pulverizada a fim de se obter o pó homogêneo e, em seguida, os pós das ferritas previamente calcinados foram adicionados considerando quatro concentrações com percentagem específicas dos dopantes (5 %, 10 %, 20 % e 40 %), obtendo-se ao todo oito amostras,

cujas composições são mostradas na tabela 5, e classificadas de acordo com a nomenclatura mostrada na tabela 6.

Tabela 5: Composições das amostras vitrocerâmicas obtidas.

Concentração	BAM	SFO
5 %	95% 45S5 + 5% BAM	95% 45S5 + 5% SFO
10 %	90% 45S5 + 10% BAM	90% 45S5 + 10% SFO
20 %	85% 45S5 + 15% BAM	85% 45S5 + 15% SFO
40 %	80% 45S5 + 20% BAM	80% 45S5 + 20% SFO

Tabela 6: Classificação das amostras.

Concentração	BAM	SFO
5 %	45S5-05BAM	45S5-05SFO
10 %	45S5-10BAM	45S5-10 SFO
20 %	45S5-20BAM	45S5-20 SFO
40 %	45S5-40BAM	45S5-40 SFO

Após misturadas a fase vítrea com as fases magnéticas nas proporções desejadas (homogeneização das referidas amostras) cada uma foi disposta em um cadinho de porcelana e tratadas termicamente em um forno a uma temperatura de 1350 °C, devido à temperatura de fusão relacionada à sílica, por um período de 0,5 h. Posteriormente, as amostras foram retiradas e o líquido contido no interior de cada cadinho foi despejado em uma placa de metal à temperatura ambiente. Sob essa temperatura ambiente esperou-se que as amostras esfriassem. Finalmente, as amostras passaram por um processo de polimento, realizado usando lixas finas, das faces opostas e paralelas, a fim de se obter as melhores e mais semelhantes condições possíveis para realização de medidas experimentais.

2.2 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

As técnicas de caracterização de difração de raios-X (DRX) e de espectroscopia Raman (ER) foram utilizadas para investigar as propriedades estruturais das composições estudadas. Por outro lado, as propriedades térmicas foram analisadas com o auxílio da técnica de análise térmica diferencial (DTA). As propriedades que agregam ao componente biológico também foram

estudadas analisando o pH, quando mergulhas em uma solução de glicerina. Neste caso, a glicerina foi usada como agente simulador do fluido corporal humano, verificando o pH em períodos diferentes: 24 h (1 dia), 168 h (7 dias) e 720 h (trinta dias).

3. RESULTADOS E ANÁLISES

As figuras 7 e 8 mostram os padrões de difração de raios-X das ferritas obtidas para as fases magnéticas. Em ambos os casos, os padrões de DRX foram comparados com o padrão teórico reportado na literatura para cada fase (OBRADORS, 1985), (KIMURA, et al., 1990)).

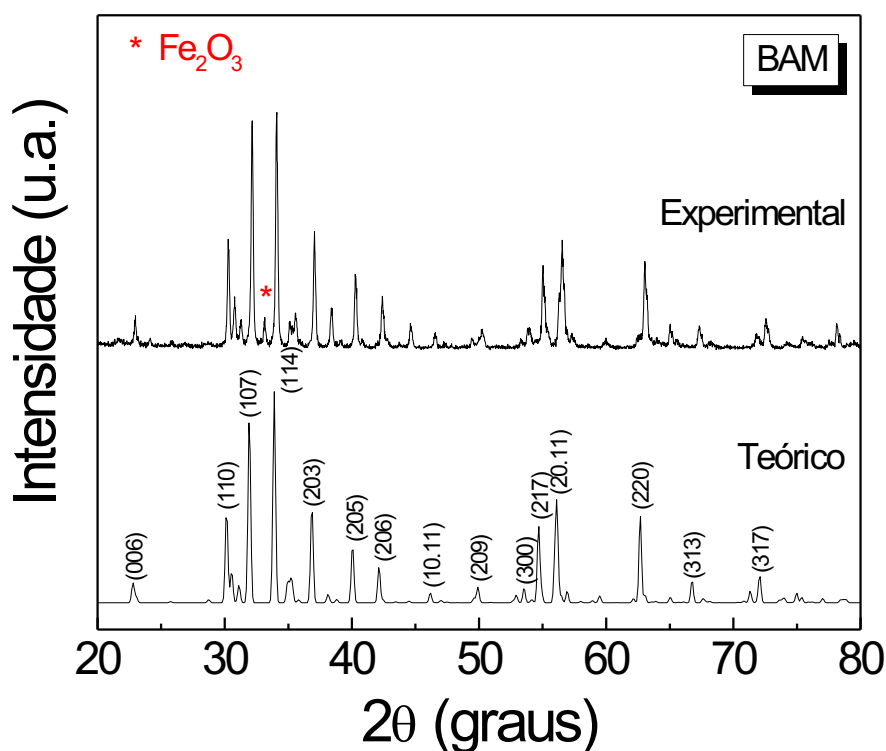


Figura 7: Comparação do padrão de DRX experimental com a carta teórica da ferrita de bário (BAM).

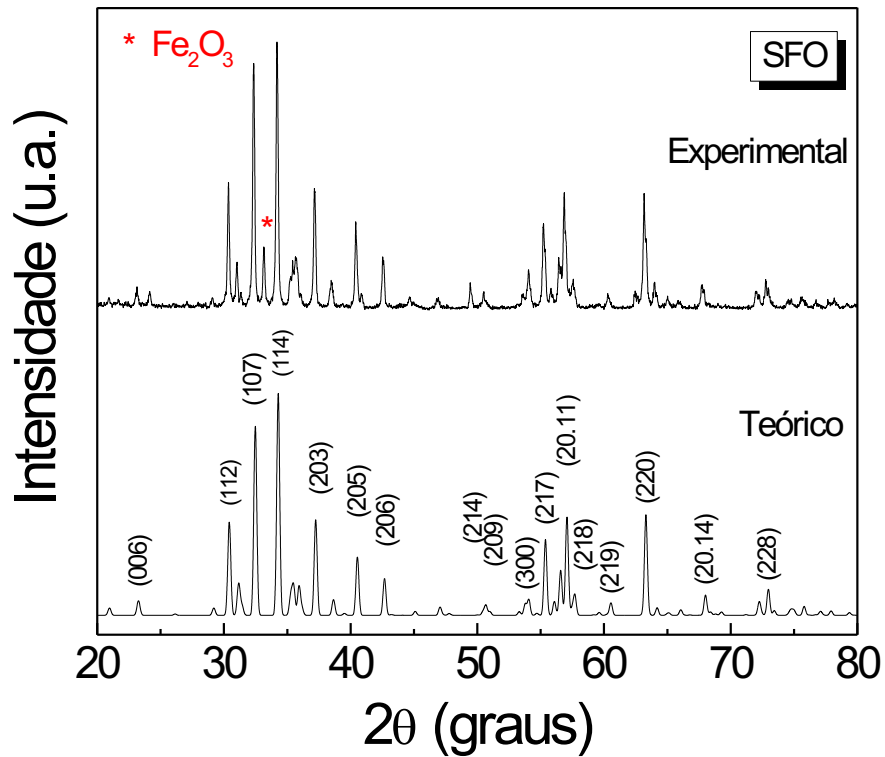
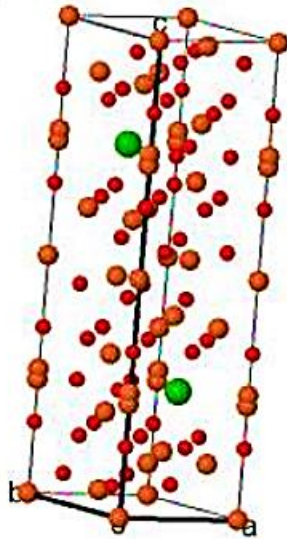


Figura 8: Comparação do padrão de DRX experimental com a carta teórica da ferrita de estrôncio (SFO).

Para ambos os casos, pode-se confirmar a formação de uma fase magnética com estrutura do tipo *magnetoplumbita*, com simetria hexagonal e grupo espacial $P63/mmc$, em correspondência com os resultados reportados na literatura para ambas as ferritas (OBRADORS, 1985), (KIMURA, et al., 1990). A figura 9 mostra uma visualização mais detalhadas das estruturas das fases de BAM (esquerda) e SFO (direita), onde no sítio A está localizado o \bullet , no sítio B o \bullet e no C localiza-se o \bullet .

HM: P 63/m m c
a=5.929Å
b=5.929Å
c=23.413Å
α=90.000°
β=90.000°
γ=120.000°

(a)



HM: P 63/m m c
a=5.884Å
b=5.884Å
c=23.038Å
α=90.000°
β=90.000°
γ=120.000°

(b)

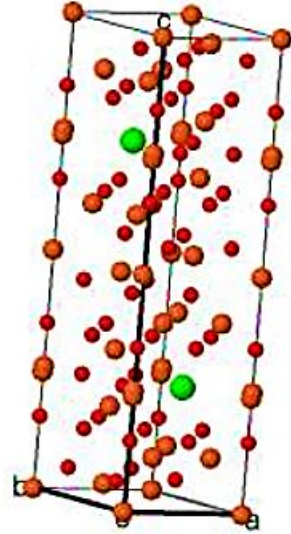


Figura 9: Estrutura hexagonal das ferritas de bário (a) e de estrôncio (b).

A Figura 10 mostra o padrão de DRX da matriz vítrea de 45S5. Pelo perfil de difração obtido, pode ser observada uma resposta característica de um material amorfo (ausência de fase cristalina), caracterizada por uma banda larga de difração na região de 2θ entre 20° e 40° . Este resultado confirma a característica esperada para o vidro 45S5 puro.

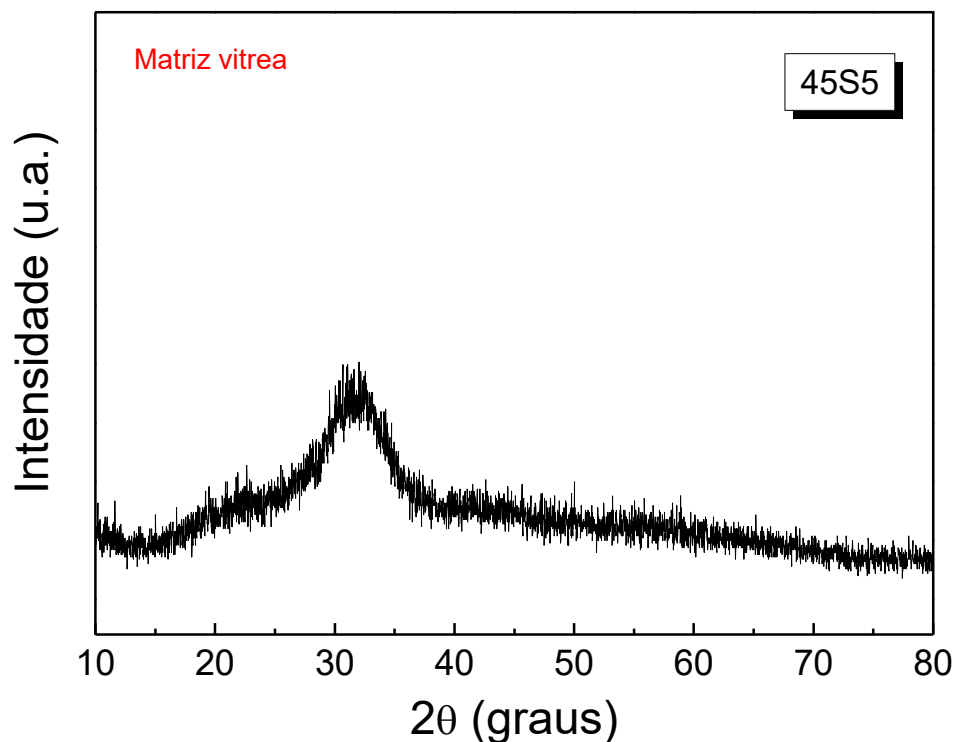


Figura 10: Padrão de DRX da matriz vítrea de 45S5.

Uma vez conformadas as amostras vitrocerâmicas, a partir da mistura da matriz vítrea de 45S5 com as fases magnéticas BAM e SFO em proporções desejadas, e posterior tratamento térmico em altas temperaturas, foi realizada a medida de difração de raios-X em todas as composições a fim de explorar as propriedades estruturais. As figuras 11 e 12 mostram os padrões de difração obtidos para todas as composições analisadas das amostras 45S5–BAM e 45S5–SFO, respectivamente. Os resultados mostram, para ambos os casos, a aparição de reflexões características de picos de difração, revelando a tendencia de formação de uma fase cristalina na matriz vítrea para todas as composições. Observa-se ainda que, com o aumento da concentração da fase magnética, aumenta a intensidade dos picos de difração observados, o que mostra um aumento da cristalinidade do sistema, tornando-se o material mais cristalino, conforme aumenta o conteúdo do dopante. Os resultados confirmam que, em ambos os casos (BAM e SFO) as fases magnéticas acrescentadas na matriz vítrea 45S5 atuaram como agentes nucleantes, diminuindo as características amorfas do vidro e promovendo assim a formação das vitrocerâmicas.

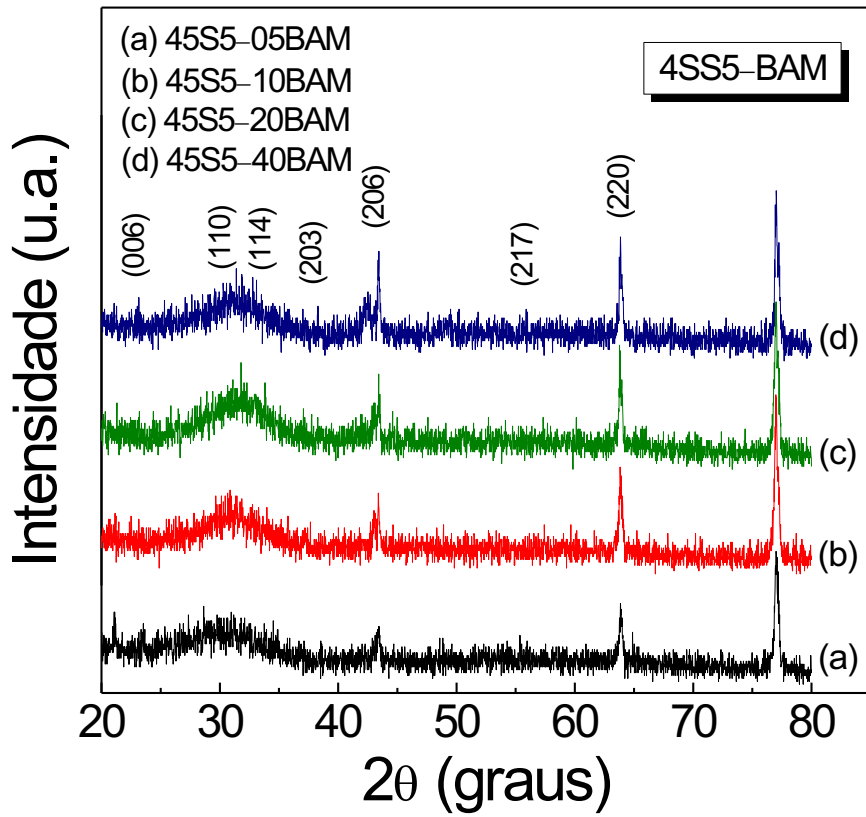


Figura 11: Padrões de DRX das vitrocerâmicas de 45S5-BAM.

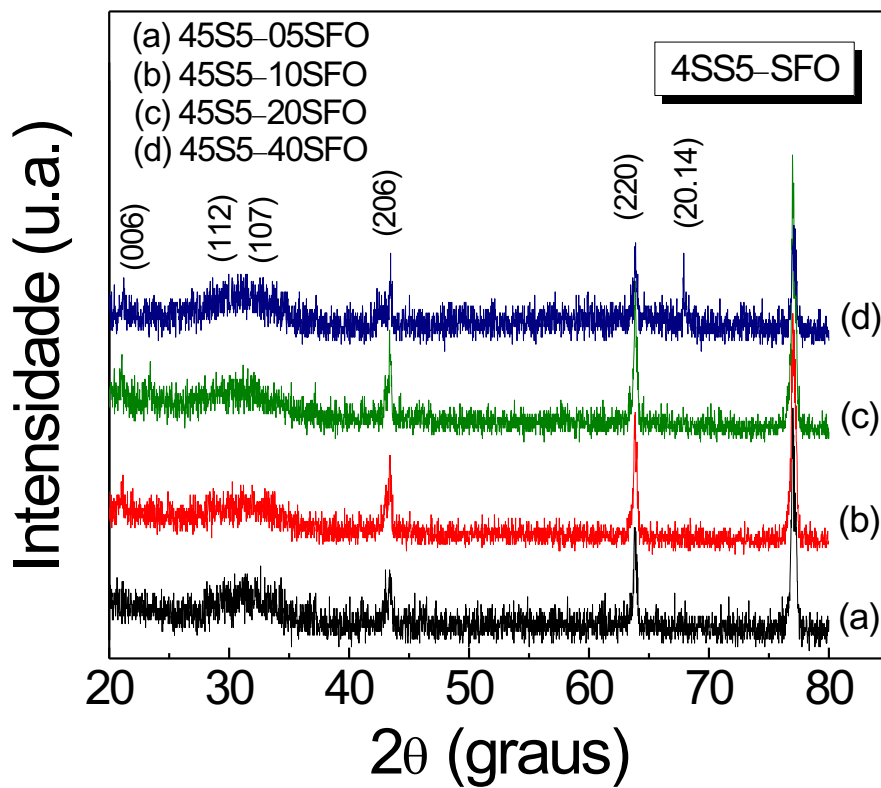


Figura 12: Padrões de DRX das vitrocerâmicas de 45S5-SFO.

As características estruturais das vitrocerâmicas obtidas também foram investigadas por espectroscopia Raman, no intuito de explorar as propriedades vibracionais. As figuras 13 e 14 mostram os espectros Raman obtidos para todas as composições estudadas dos sistemas 45S5–BAM e 45S5–SFO, respectivamente.

As bandas observadas na região de mais altas frequências ($> 800 \text{ cm}^{-1}$) são características dos vidros silicato, e é composta pela sobreposição dos modos de estiramento das espécies de sílica e estiramento da espécie ortofosfato. O máximo de absorção em 1033 cm^{-1} está associado com o estiramento assimétrico das ligações $\nu_s(\text{Si-O})$ em Si-BO-Si e também com estiramento simétrico das ligações $\nu_s(\text{P-O})$ em P-NBO . As bandas obtidas na região de frequências acima de 800 cm^{-1} são, portanto, características da fase vítrea pura (45S5), sendo as mesmas atribuídos às vibrações relacionadas com:

- Estiramento simétrico da espécie SiQ1 e/ou estreitamento da ligação O–P–O da cadeia do PO_3 .
- Estiramento simétrico da espécie SiQ2.
- Estiramento da unidade P–O na cadeia P–O–P. (LOPES, 2015).

Na região de frequências intermediárias, existe uma banda complexa centrada em torno de 630 cm^{-1} com uma cauda que se estende até 800 cm^{-1} . Esta banda é composta pela sobreposição de três modos vibracionais diferentes, que são comumente relacionados com: *i*- deformação simétrica da ligação Si–O–Si em anéis de três membros de SiO_4 (D2); *ii*- banda de oxigênio BO na unidade estrutural que contém o oxigênio NBO; e *iii*- deformação angular do oxigênio (LIN, et al., 2005).

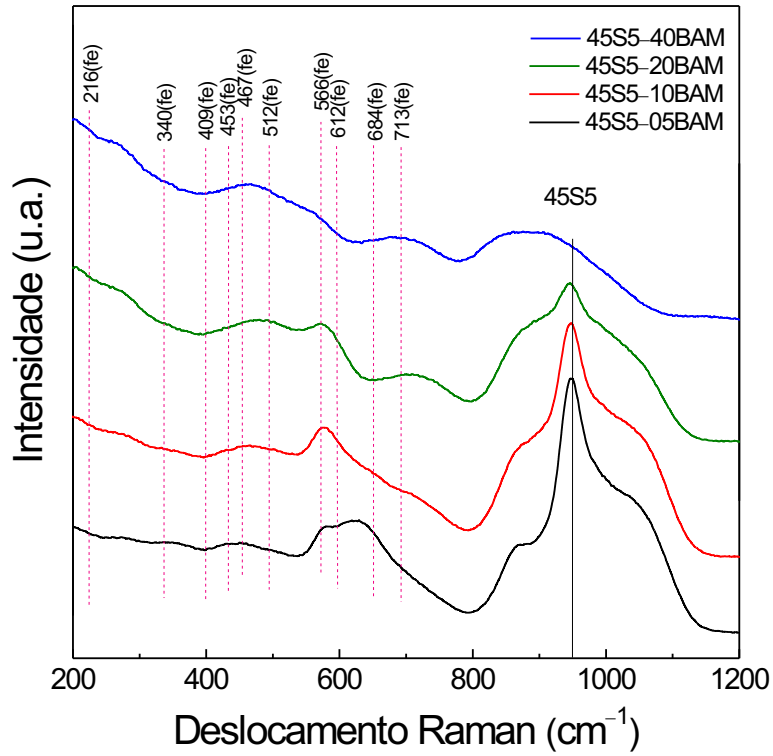


Figura 13: Espectros Raman das vitrocerâmicas de 45S5-BAM.

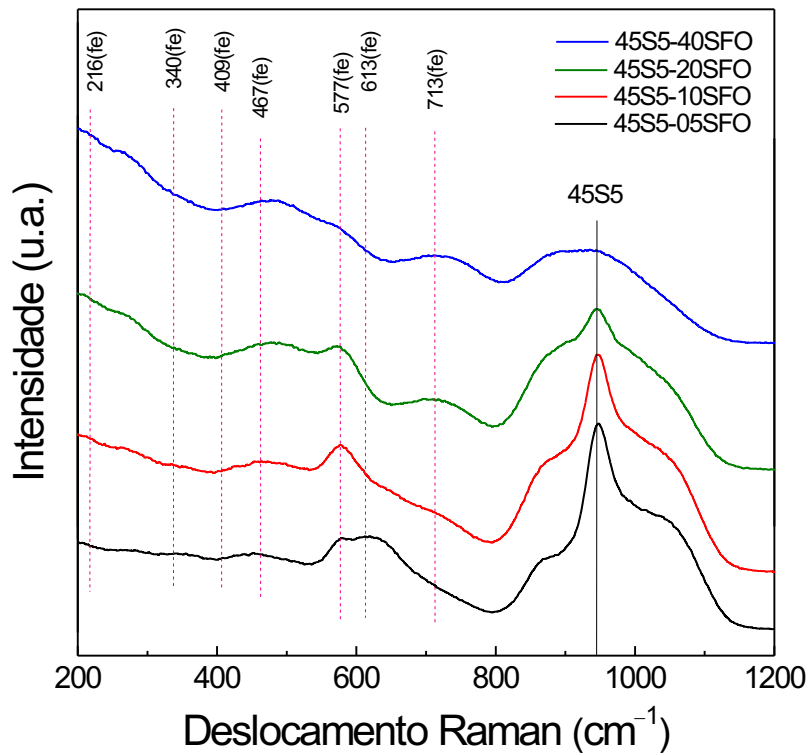


Figura 14: Espectros Raman das vitrocerâmicas de 45S5-SFO.

Os outros modos identificados são relacionados especificamente com as fases das ferritas usadas como dopantes, e demonstram a interação da fase magnética com a matriz vítrea pura, a fim de se formar a bio-vitrocerâmica dopada com a inclusão da fase magnética.

As propriedades térmicas também foram investigadas nos materiais de interesse, utilizando a técnica de análise térmica diferencial (DTA). Os resultados são ilustrados na figura 15 para todas as composições estudadas dos sistemas 45S5–BAM (esquerda) e 45S5–SFO (direita).

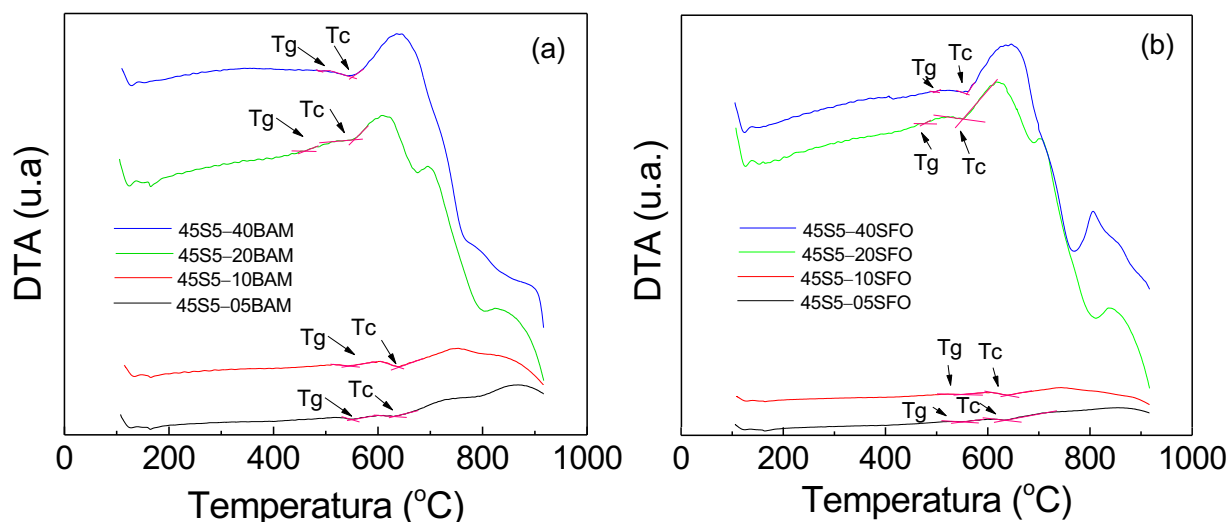


Figura 15: Respostas de DTA das vitrocerâmicas de 45S5–BAM (a) e 45S5–SFO (b).

Os parâmetros característicos (temperatura de cristalização, T_c e temperatura vítrea, T_g) foram obtidos de acordo com o procedimento mostrado na mesma figura 15, para ambos os sistemas vitrocerâmicos estudados. A partir dos resultados obtidos, pode-se observar que, com o incremento da concentração das ferritas, os parâmetros térmicos T_g e T_c sofrem alterações, revelando um aumento com o incremento da fase magnética na matriz vítrea até a composição 10, e logo diminui para maiores concentrações das ferritas. Este resultado confirma a mudança na cinética de cristalização em ambos os casos com a influência da fase magnética presente na matriz vítrea.

Geralmente, as mudanças nos parâmetros térmicos com a composição refletem uma evolução estrutural na rede vítrea, e a tendência linear dos valores de densidade observada nesta análise confirma que nenhuma mudança na rede vítrea ocorreu nas amostras de vidro bioativo 45S5 com a adição das ferritas de bário e estrôncio, sendo as fases magnéticas eficientemente incorporadas na matriz vítreas nas proporções propostas.

Neste sentido, como o material possui fins de aplicações biológicas foi realizada uma verificação da imersão do material em um fluido que simula o fluido corporal humano (SBF),

sendo usado neste trabalho a glicerina. É conhecido que o pH de regiões com incidência de tumores tende a ser um pH mais ácido, abaixo de 7. Inicialmente, foi realizada a medida do pH do SBF sem a inserção da matriz vítrea pura no meio, obtendo um valor de pH = 5. Posteriormente foi inserida a matriz vítrea na solução e foi realizada a medida do pH da solução em 4 períodos diferentes. Foi observado que o pH manteve seu valor constante (~5), verificando assim que a matriz vítrea pura não é lesiva quando imersa em um meio que simula o fluido corporal.

Verificando o valor do pH e sua manutenção para a matriz vítrea pura, o ensaio foi realizado para as amostras dopadas com as ferritas, também sendo verificados os valores de pH em um dia (24h), uma semana e quatro semanas. O resultado do valor do pH se manteve em valor constante (~5), isso nos mostra uma capacidade do material em ser inserido em sistemas biológicos e que o 45S5 comportou as ferritas em seu sistema sem perder propriedades biológicas, portanto, agindo de forma hospedeira para as ferritas e assim o material servindo para aplicações biológicas.

4. CONCLUSÕES

Este trabalho possibilitou avaliar a técnica do método de incorporação modificado para a síntese de uma bio-vitrocéramica dopada com fase magnética, bem como validar o estudo da síntese não só de todo o composto final, mas validar cada fase do processo.

Apesar da ampla gama de processos, observou-se que o método de preparação usado se encontra sujeito a vários problemas devido a fatores externos relacionados com os materiais precursores e temperaturas empregadas na fusão tanto da matriz vítrea pura, quanto da matriz dopada.

Como primeira análise do estudo realizado, pode-se observar que a síntese foi de forma geral satisfatório, o que pode ser validado pela evolução das propriedades físicas estudadas. Do ponto de vista estrutural, as fases cristalinas esperadas foram confirmadas, observando-se ainda uma evolução estrutural coerente com o aumento do conteúdo da fase magnética incluída na matriz vítrea de partida. Em ambos os casos, as ferritas de BAM e SFO revelaram-se como agentes nucleantes, evidenciando o caráter vitrocéramicos dos materiais obtidos.

Por fim, pode ser verificada também a estabilidade química, quando inserido em um meio simulador do fluido corporal, mostrando um valor constante do pH = 5, para diferentes períodos de tempos analisados. Este resultado confirma que o material estudado neste trabalho possui grande potencial para ser aplicado em processos biomédicos, e moldável em uma simulação afim de se verificar compatibilidade com o organismo a ser implantado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO E. B.** Vidro: uma breve história, técnicas de caracterização e aplicações na tecnologia. [Periódico] // Revista Brasileira de Ensino de Física. - 1997. - Vol. 19. - pp. 325-329.
- BERGMAN S. A, e LITKOWSHI L. J.** Bone in-fill of non-healing calvarial defects using particulate Bioglass® and autogenous bone [Artigo] // Bioceramics. - Rose-Hulman Institute of Tech., Terre Haute, Indiana, EUA, 1990 : [s.n.]. - Vol. 3. - pp. 17-21.
- BROMER K. DEUTSCHER [et al.]** Properties of the bioactive implant material "Ceravital" [Artigo] // Sci. of Ceramics. - 1977. - Vol. 9. - pp. 219-223.
- BROWN W. E. [et al.]** Crystallographic and chemical relations between octacalcium phosphate and hydroxyapatite [Periódico] // Nature. - 1962. - Vol. 196. - pp. 1050-1055.
- BUENO LUCIANO AVALLONE VIDROS E VITROCERÂMICAS [Relatório] :** Tese / Instituto de Química de Araraquara ; Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". - Araraquara : [s.n.], 2003.
- BUSH S. [et al.]** Biomimetic morphogenesis of fluorapatite/gelatin composites: fractal growth, the question of intrinsic electric fields, core/shell assemblies, hollow spheres and reorganization of denatured collagen [Periódico] // European J. of Inorganic Chem. . - 1999. - pp. 1643-1653.
- FIELD S. B. e HAND J. W.** An Introduction to the Practical Aspects of Clinical Hyperthermia [Livro]. - [s.l.] : Taylor & Francis, 1990. - 1.
- FROUM S. J., WEINBERG M. A. e TARNOW D.** Comparison of bioactive glass synthetic bone graft particles and open debridement in the treatment of human periodontal defects. A clinical study [Artigo] // J. of Periodontology. - 1998. - Vol. 69. - pp. 698-709. - 6.
- GATTI A. M., MONARI E. e SIMONETTI L.** Clinical investigation on bioactive glass particles for dental bone defects [Artigo] // Key Engineering Mater.. - 2004 : [s.n.]. - Vols. 254-256. - pp. 691-694.
- GUPTA PRABHAT K.** Non-crystalline solids: glasses and amorphous solids [Periódico] // Journal of Non-Crystalline Solids. - [s.l.] : Issue 1, February de 1996. - Vol. 195. - pp. 158-164.
- HACHULSKA A. K., SAMOSON A. e KOLODZIEJSKI W.** H MAS and ¹H ³¹PCP/ NMR Study of Human Bone Mineral [Periódico] // Calcified Tissue Int.. - 2003. - Vol. 73. - pp. 476-486. - 5.
- HAYAKAMA S. [et al.]** Mechanism of apatite formation on a sodium silicate glass in a simulated body fluid [Periódico] // J. of the Am. Ceram. Soc.. - 1999. - Vol. 82. - pp. 2155-2160. - 8.
- HENCH L. L.** La Fabbricazione dei bioceramici [Artigo] // Ceramurgia. - 1997. - Vol. VII. - pp. 253-266. - 5.
- HENCH L. L.** Bioceramics [Artigo] // J. of the Am. Ceram. Soc.. - 1998. - Vol. 81. - pp. 1705-1728. - 7.

HENCH L. L. e PASCHALL H. A. Direct Chemical bond of bioactive glass- ceramic materials to bone and muscle [Artigo] // J. of Biomed. Mater. Res.. - 1973. - Vol. 7. - pp. 25-42. - 3.

HENCH L. L. Bioceramics: from concept to clinic [Artigo] // J. of the Am. Ceram. Soc.. - 1991. - Vol. 74. - pp. 1487-1510. - 7.

HENCH L. L. e ANDERSSON O. Advanced Series in Ceramics [Seção do Livro] // An Introduction to Bioceramics. - Singapura : World Scientific Publishing Company, 1993. - Vol. 1.

HENCH L. L. e PASCHALL H. A. Histochemical responses at a biomaterial's interface [Artigo] // J. of Biomed. Mater. Res.. - 1974. - Vol. 8. - pp. 49-64. - 3.

HERCZOG A. Microcrystalline BaTiO₃ by crystallization from glass [Artigo] // J. Am. Ceram. Soc.. - 1964. - Vol. 47. - pp. 107-115.

HÖLAND W. [et al.] Fundamentals of controlled formation of glass ceramics [Artigo] // Proc. of the First Conference of the European Soc. of Glass Sci. and Techn. - Sheffield : Soc. of Glass Techn, September de 1991. - pp. 57-63.

HÖLAND W. [et al.] Reactions between bioverit glass ceramics and hard tissue, [Artigo] // Proc. of the 4th Int. Otto-Schott-Coloquium. - Jena : Friedrich-Schiller-Universität, July de 1990. - pp. 44-46.

HUSBAND TOM The Sweet Science of candy [Periódico] // ChemMatters. - october/november de 2014. - pp. 5-8.

KIM C. Y., CLARK A. E. e HENCH L. L. Early stages of calcium-phosphate layer formation in bioglasses [Periódico]. - 1989. - Vol. 113. - pp. 195-202.

KIMURA K. [et al.] Study of the bipyramidal site in magnetoplumbite-like compounds, SrM₁₂O₁₉ (M = Al, Fe, Ga) [Periódico] // Journal of Solid State Chemistry. - [s.l.] : Issue 1, 1990. - Vol. 87. - pp. 186-194.

KNELLER E. Encyclopedia of Physics [Livro]. - Berlin : Springer-Verlag, 1966. - Vol. XVIII : pp. 460-464.

KOKUBO T. [et al.] Fatigue and life-time of bioactive glass-ceramic A-W containing apatite and wollastonite [Artigo] // J. of Mater. Sci.. - 1987. - Vol. 22. - pp. 4067-4070.

LEATHERMAN B. D. e DORNHOFFER J. L. Bioactive glass ceramic particles as an alternative for mastoid obliteration: results in an animal model [Artigo] // Otology & Neurotology. - 2002. - Vol. 23. - pp. 657-660. - 5.

LI P. [et al.] Process of formation of bone-like apatite layer on silica gel [Artigo] // J. of Mater. Sci.: Mater. in Med.. - 1993. - Vol. 4. - pp. 127-131.

LIN C. C., HUANG L. C. e SHEN P. Y. Na₂CaSi₂O₆-P₂O₅ based bioactive glasses. Part 1: Elasticity and structure [Artigo] // Journal of Non-Crystalline Solids. - 2005. - pp. 3195-3203.

LOPES JOÃO HENRIQUE Biovidros derivados do 45S5: os efeitos do Nb₂O₅ ou da modificação da superfície com Ca²⁺ sobre a estrutura e bioatividade [Relatório] : Tese / Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Instituto de Química. - Campinas, SP. : [s.n.], 2015.

LOW S. B., KING C. J. e KRIEGER J. An evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects [Artigo] // Int. J. of Periodontics & Restorative Dentistry. - 1997. - Vol. 17. - pp. 358-367.

MARCELLI B. e VOLPE S. Bioglass in periodontal surgery [Artigo] // Doctor Os. - 2003. - Vol. XIV. - pp. 227-231. - 3.

MCMILLAN P. W. Glass-Ceramic [Livro]. - London : Academic Press, 1979. - 2.

NELSON D. G. e MCLEAN J. D. High-resolution electron microscopy of octacalcium phosphate and its hydrolysis products [Periódico] // Calcified Tissue Int.. - 1984. - Vol. 36. - pp. 219-232. - 2.

O'KELLY K. U., CARR A. J. e MCCORMACK B. A. O. Minimum solid area models applied to the prediction of Young's modulus for cancellous bone [Artigo] // J. of Mater. Sci.: Materin Med.. - 2003. - Vol. 14. - pp. 379-384. - 4.

OBRADORS X. X-ray analysis of the structural and dynamic properties of BaFe₁₂O₁₉ hexagonal ferrite at room temperature. [Artigo] // Journal of Solid State Chemistry. - 1985. - Vol. 56. - pp. 171-181. - 2.

OONISHI H. [et al.] Comparative bone growth behavior in granules of bioceramic materials of various sizes [Artigo] // J. of Biomed. Mater. Res.. - 1999. - Vol. 44. - pp. 31-43. - 1.

OONISHI H. [et al.] Quantitative comparison of bone growth behavior in granules of Bioglass, A-W glass-ceramic, and hydroxyapatite [Artigo] // J. of Biomed. Mater. Res.. - 2000. - pp. 37-46. - 1.

OONISSHI H. [et al.] Bone growth into spaces between 45S5 Bioglass granules [Artigo] // Bioceramics. - Turku, Finlândia : Pergamon-Oxford / Elsevier Sci., 1995. - Vol. 7. - pp. 139-144.

ORCHARD A. F. Magnetochemistry (Oxford Chemistry Primers) [Livro]. - SE-Spain : Oxford University Press, 2003.

OVERGAARD JENS Effect of Hyperthermia on malignant cells in vivo [Periódico] // Cancer. - [s.l.] : ISSE 6, June de 1977. - Vol. 39. - pp. 2637-2646.

PASTERIS J. D. [et al.] Lack of OH in nanocrystalline apatite as a function of degree of atomic order: implications for bone and biomaterials [Periódico] // Biomater. - 2004. - Vol. 25. - pp. 229-238. - 2.

QUEIROZ CARLOS MANUEL GOMES DE ARAÚJO Cristalização de Biomateriais Vitrocerâmicos e Mineralização em Meio Fisiológico Simulado [Relatório] : Dissertação de Mestrado / Departamento de Engenharia Cerâmica e do Vidro ; Universidade de Aveiro. - Aveiro : [s.n.], 2005.

REY C. Du minéral osseux aux biomatériaux, un bioinéral particulier: l'apatite [Periódico] // L' Actualité Chimique. - 1995. - pp. 41-45.

SHAPOFF C. A., ALEXANDER D. C. e CLARCK A. E. Clinical use of a bioactive glass particulate in the treatment of human osseous defects [Artigo] // Compendium of Continuing Education in Dentistry. - Jamesburg, New Jersey, EUA : [s.n.], 1997. - Vol. 18. - pp. 352-354. 356, 358-363. - 4.

SHELBY VON J. E. Introduction to glass science and technology [Artigo] // Royal Society of Chemistry. - [s.l.] : Cambridge, 1997. - p. 2637.

SIQUEIRA RENATO LUIZ e ZANOTTO EDGAR DUTRA Biosilicato: Histórico de uma vitrocêramica brasileira de elevada bioatividade [Periódico] // Química Nova. - 2011. - Vol. 34. - pp. 1231-1241. - 7.

TADJOEDIN E. S. [et al.] Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range [Artigo] // Clinical Oral Implants Res.. - 2000. - Vol. 11. - pp. 334-344. - 4.

THOMPSON I. D. e HENCH L. L. Mechanical properties of bioactive glasses, glass- ceramics and composites [Artigo] // Proc. of The Institution of Mechanical Engineers: Part H – J. of Engineering in Med.. - 1998. - Vol. 212. - pp. 127-136. - 2.

THRONDSOEN R. R. e SEXTON S. B. Grafting mandibular third molar extraction sites: a comparison of bioactive glass to a nongrafted site [Artigo] // Oral Surgery, Oral Med., Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics. - 2002 : [s.n.]. - Vol. 94. - p. 413. - 4.

VALLET-REGIM. Introduction to the world of biomaterials [Artigo] // Anales de Química Int. Edition. - 1997. - Vol. 93. - pp. S6-S14.

WHEELER D. L. Effect of bioactive glass particle size on osseous regeneration of cancellous defects [Artigo] // J. of Biomed. Res.. - 1998. - Vol. 41. - pp. 527-533. - 4.

WILSON J. e NICOLLETTI D. Bonding of soft tissue to Bioglass [Artigo] // Bioceramics. - Terre Haute - Indiana - EUA : (Rose-Hulman Institute of Tech., 1990. - Vol. 3. - pp. 283-302.

WULF M. DE [et al.] Comparison of methods for the determination of dc-magnetic properties of laminated sife alloys [Periódico] // J. Appl. Phys. - 2003. - Vol. 93. - pp. 8543-8545.

YESINOWSKI J. P. e ECKERT H. Hydrogen environments in calcium phosphates [Periódico] // J. of the Amer. Chem. Soc.. - 1987. - Vol. 109. - pp. 6274-6282.

ZAMET J. S. [et al.] Particulate bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects [Artigo] // J. of Clinical Periodontology. - Vol. 24. - pp. 410-418. - 6.

ZANOTTO E. C. Vitrocêramica [Livro]. - [s.l.] : LaMaV - Vitreous Materials Laboratory, 1986.

ZIETEK M. [et al.] Use of the BIOGRAN preparation in surgical treatment of periodontal disease
[Artigo] // Polimery w Medycynie. - 1998. - Vol. 28. - pp. 63-69. - 3-4.

ZIETEK M. [et al.] Use of the BIOGRAN preparation in surgical treatment of periodontal disease
[Artigo] // Polimery w Medycynie. - 1999. - Vol. 29. - pp. 49-59. - 3-4.

Apêndice A – Artigo Publicado I

No anexo a seguir, encontra-se um trabalho enviado e aceito para publicação sobre a pesquisa desenvolvida.

On the structural characteristics of 45S5-xSFO bioglass-ceramic composites for medical applications

L L Santos¹, Y Mendez-González², A C Silva¹, R C Oliveira³, N O Dantas⁴, J D S Guerra¹

¹ Grupo de Ferroelétricos e Materiais Multifuncionais, Instituto de Física, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG, 38408-100, Brazil

² Facultad de Física – Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales, Universidad de La Habana, La Habana, 10400, Cuba

³ Instituto Federal Goiano, Rio Verde, Goiás, 75901-970, Brasil

⁴ Laboratório de Novos Materiais Isolantes e Semicondutores, Instituto de Física, Universidade Federal de Alagoas – AL, Brazil

E-mail: santos@ufu.br

Abstract. Bioactive ferromagnetic glass-ceramics composites have been prepared through the combination of the quenching and solid-state reaction (SSR) sintering methods, viewing their integration in biomedical applications. The material under study consists of a glassy system with the chemical formula $(94-2x)\text{SiO}_2-x\text{Na}_2\text{O}-x\text{CaO}-6\text{P}_2\text{O}_5$, which acts as host-matrix for the magnetic phase (strontium ferrite). The samples were obtained by a modified incorporation technique, where the magnetic phase, previously synthesized by the SSR method, was added to the glass-matrix in desired proportions. The physical properties were investigated considering the analysis of the X-ray diffraction as well as Raman spectroscopy techniques, both performed at room temperature. Results revealed the formation of partially crystallized bioglass-ceramics, with a strong influence of the magnetic phase on the crystallization kinetics, which suggests the obtained bioactive composites promising materials for clinical treatments.

Introduction

In order to improve the quality in some types of cancer treatment, such as the cases where surgery is not the best option for immediate action, new materials have been developed in recent years [1, 2]. In this way, composites based on bioactive glass-matrix can promote the interaction of the material with the organism in order to stimulate several new types of treatments [3–6]. Recently, the development of bioglass-ceramics with good bioactivity containing magnetic properties has received much attention as a thermos-seed in hyperthermia treatment of cancer, especially deep-seated bone tumors [7, 8].

Since bioactive ferromagnetic glass-ceramics possesses both bioactivity and magnetic properties having good prospect in hyperthermia, the physical properties of such materials have to be carefully investigated. Glass-ceramic based materials with biocompatible properties have been constantly studied for application in the biomedical field. The use of this type of system in such application area allows aggregating both mechanical and biological properties that are exclusive to glass-ceramic systems. The aim of the present work is to study the synthesis and structural properties of the $45\text{SiO}_2-24.5\text{Na}_2\text{O}-24.5\text{CaO}-6\text{P}_2\text{O}_5$ (45S5) bioglass system doped with the $\text{SrFe}_{12}\text{O}_{19}$ (SFO, M-type hexaferrite) magnetic

phase. The objective is to evaluate the crystallization dynamics as well as the formation of a glass-ceramic composite as the magnetic phase content increases. The obtained results have been analyzed and discussed within the framework of the theoretical models reported in the literature [8, 9] in order to evaluate the possibility of applying the proposed material in the biomedicine field.

Experimental procedure

45S5- x SFO (where $x = 5, 10, 20$ and 40 mol%) composites have been prepared through the incorporation method, using SiO_2 , Na_2CO_3 , CaCO_3 , $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (for the preparation of the glass matrix) as well as SrCO_3 and Fe_2O_3 (for the synthesis of ferrites), as starting initial precursors. The glassy matrix has been obtained via the traditional melt-quenching technique at 1300°C during 1 h, whereas the solid-state reaction method was used to obtain the ferrites at a 1100°C sintering temperature during 2 h. Finally, the glass-ceramic composites were synthesized from the modified incorporation method, which consists in the addition of the doping magnetic phase (SFO) into the glass matrix (45S5) at the desired proportions. Figure 1 depicts the steps followed for the samples' preparation. Glass-ceramic bodies of around 8 mm in diameter and 1 mm in thickness were obtained after a polish process on both opposite parallel faces. The samples have been hereafter labeled as 45S5-05SFO, 45S5-10SFO, 45S5-20SFO and 45S5-40SFO, for $x = 5, 10, 20$ and 40 mol%, respectively.

The obtained materials were subjected to a submersion process in glycerin, which has been used as a simulation body fluid (SBF), in order to verify the formation of a hydroxyapatite layer, which serves as a link between the material and the connective tissue. The structural properties were investigated from the X-ray diffraction (XRD) method and Raman spectroscopy (RS) techniques. For the XRD measurements, a *Shimadzu XRD-6000* diffractometer with $\text{CuK}\alpha_1$ radiation ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) was used, covering a 2θ range of 10° – 80° and considering a fixed counting time and a scan-step of 0.02° . On the other hand, Raman spectra were obtained using the *Horiba Jobin Yvon LabRam HR Evolution* spectrometer with a 532 nm laser.

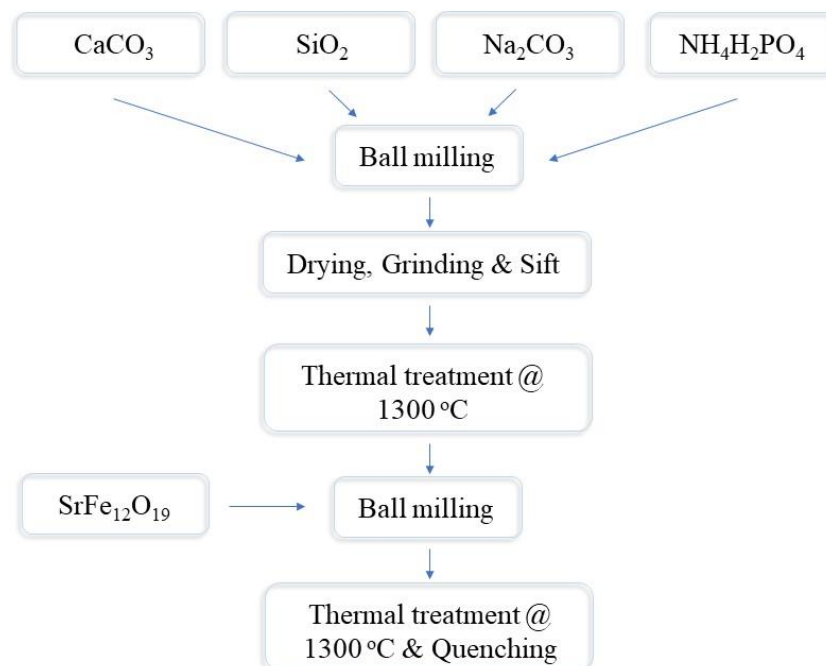


Figure 1. Schematic diagram for the synthesis of the studied bioglass-ceramics.

Results and discussion

Figure 2 shows the X-ray diffraction patterns for the pure 45S5 glass system and the SFO magnetic phase. For the sake of comparison, the theoretical pattern for the $\text{SrFe}_{12}\text{O}_{19}$ has been also included. The pattern for the magnetic phase has been indexed (only the main peaks) considering a hexagonal ($P63/mmc$) magnetoplumbite structure, according to the ICSD-69022 crystallographic database [10].

As can be observed, the glassy behavior characterized by a very broad band has been confirmed for the 45S5 sample. On the other hand, the obtained result for the SFO sample shows similar pattern to that reported for the $\text{SrFe}_{12}\text{O}_{19}$ ceramic system [10], thus confirming the formation of the magnetoplumbite structure for the magnetic phase. Furthermore, the presence of small reflections around 68° for the 45S5–40SFO composition is an indicative of the formation of a secondary phase in a very small proportion, which has been identified as Fe_2O_3 . This undesired phase should be eliminated during the final sintering of the composites at very high temperatures.

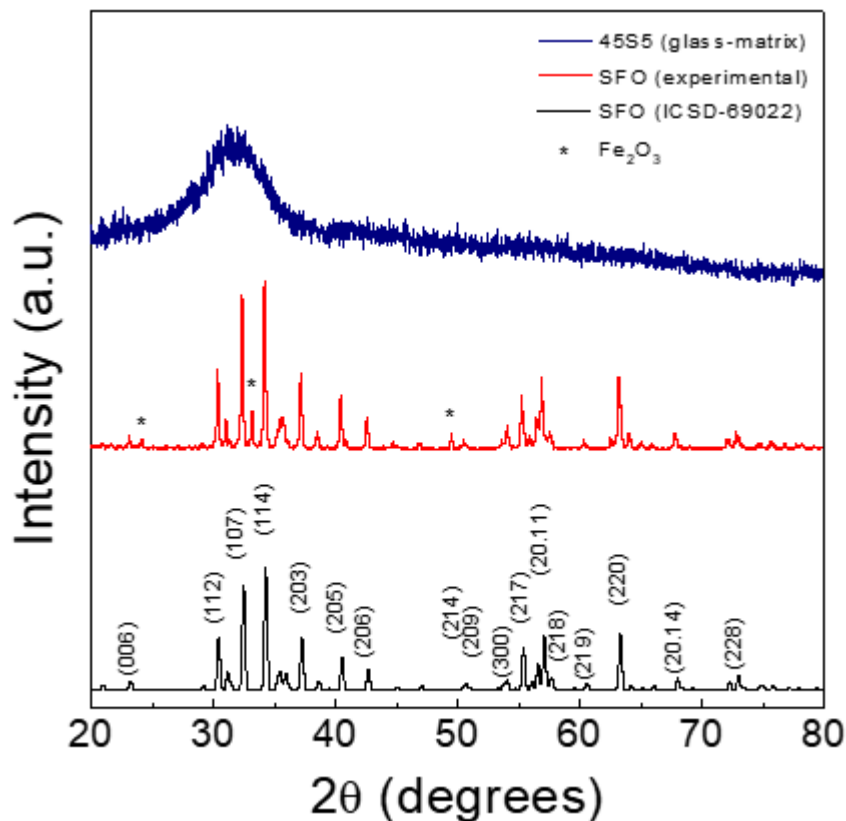


Figure 2. Room temperature X-ray diffraction patterns for the pure 45S5 glass system and the SFO magnetic phase (experimental and theoretical).

The XRD patterns for the 45S5–SFO composites are shown in figure 3. As can be seen, a typical broad band amorphous phase was obtained for the modified compositions, which corresponds to the 45S5 glass-matrix. However, it is worth noting that all the composites revealed additional reflections, which can be related to the magnetic phase of the SFO system. The obtained results clearly show that typical glass-ceramics characteristics decrease with the increase of the SFO content, which can be corroborated by the increase in the intensity of the reflection peaks. In fact, the intensity of the sharp peaks reveals to increase up to the 45S5–20SFO sample and then seems to decrease for the 45S5–40SFO composition. This fact could be ascribed to the influence of the observed additional reflection peak related to the Fe_2O_3 phase, which could mask the real tendency of the structural response for the SFO

magnetic phase. Thus, the amorphous state of the pure 45S5 glass system could be reduced in favor of the formation of a crystalline-like structure, induced from the SFO magnetoplumbite crystalline phase. Therefore, the structural properties reveal the formation of glass-ceramic-like characteristics for all the composites. SFO On the other hand, it is important to point out that other additional reflections typical of the SFO crystalline phase, which have not been revealed in the diffraction patterns for the 45S5–SFO composites, could be masked by the amorphous phase characteristic of the glass-matrix, even for 40 mol% of the SFO system. Thus, the expected crystalline-like characteristics of the magnetic phase could be reduced by the highly intensified amorphous state.

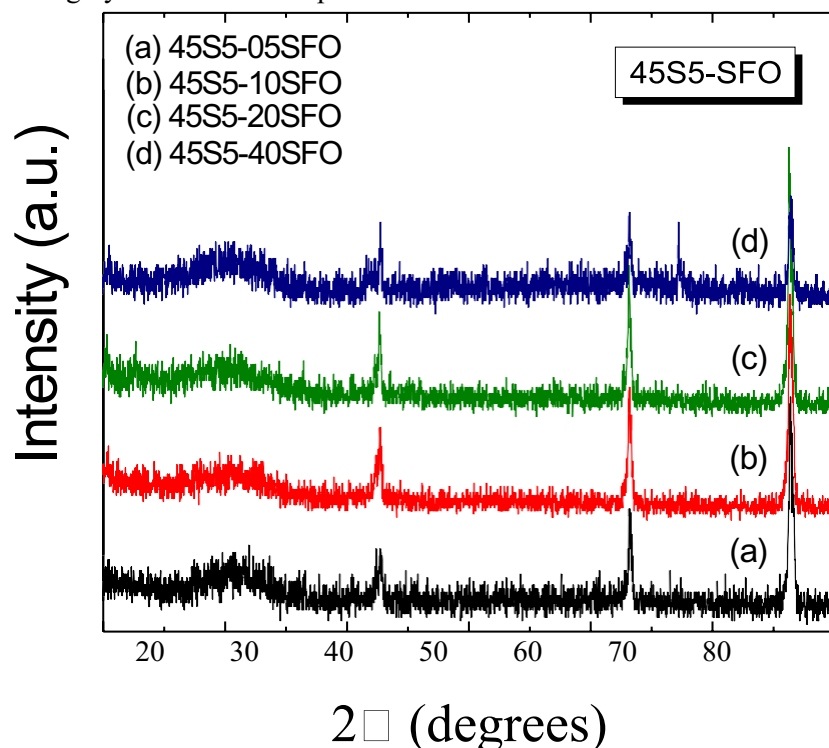


Figure 3. Room temperature X-ray diffraction patterns for the 45S5–SFO composites.

Figure 4 shows the Raman spectra for the studied glass-ceramic composites. Results reveal a very high-intensity peak for the lower SFO content ($x = 5$ mol%) in the high wavenumber region, together with a broad band, above 800 cm^{-1} . These observed modes in the high wavenumber region are associated with the asymmetric and symmetrical stretching vibrations in the silica network, which appear around 850 cm^{-1} . Moreover, the highest peaks observed around 970 cm^{-1} and extending up to 1050 cm^{-1} are related to the stretching vibration of the phosphorus bonds [11, 12].

The observed bands in the lower wavenumber region (below 750 cm^{-1}) are associated with the vibration modes (A_{1g}, E_{1g} and E_{2g}) corresponding to the SFO magnetic phase [13, 14]. Therefore, it is noticed that the glass-ceramic characteristics are also confirmed from the Raman spectroscopy measurements whose dynamic response is governed by the contribution of the vibrational modes from both glass-matrix and SFO magnetic phase. In fact, the observed decrease in both the wavenumber and intensity of the Raman modes in the $500\text{--}750\text{ cm}^{-1}$ region could be an indicative of the change in the O–Sr–O bonds as the magnetic phase increases. A shift to lower wavenumbers suggests an increase in the bond length between Sr²⁺ and its coordinated oxygen anion, which promotes a decrease of the force constant in the Sr–O bond and, consequently, a weakening of the internal Sr–O vibrations. On the other hand, a reduction in the absolute intensity could be ascribed to a decrease in the dipole moment of the SFO unit-cell with the further increase of the magnetic phase, and hence in a lower molecular polarizability as a result of doping.

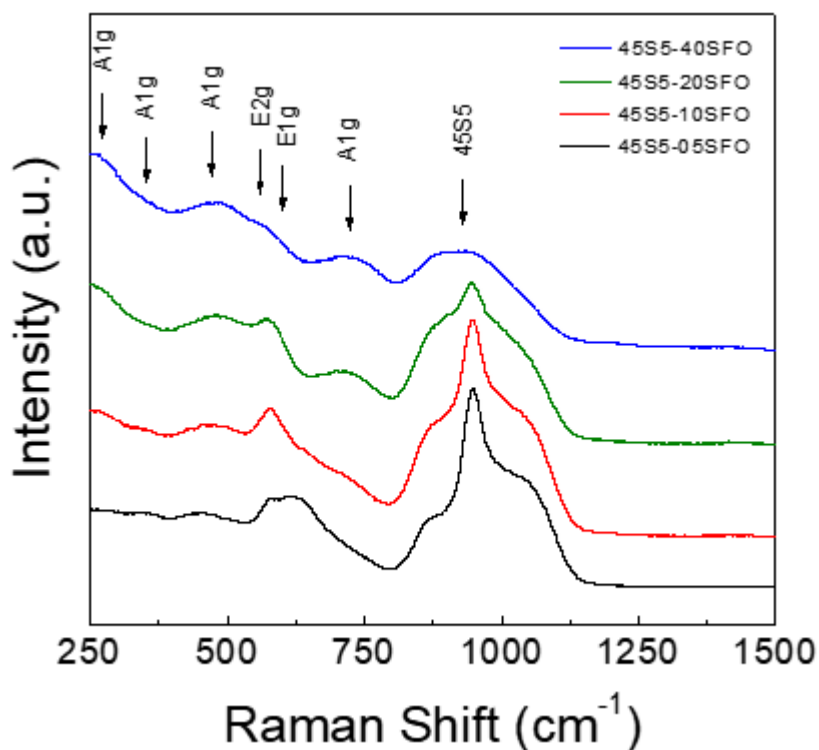


Figure 4. Raman spectra obtained at room temperature for the studied 45S5–SFO composites.

In order to evaluate the possibility for using the studied composites into the human body, the samples were subjected to a submersion process in glycerin, which acts as a simulation body fluid (SBF), for a period of 1 month. Before dipping the samples in glycerin, the measured pH of the solutions was found to be similar to that observed for the body fluid (~ 5), whereas after dipping the samples during the aforementioned period no significant change in the pH of the SBF was observed. Results revealed that the as-prepared composites are not harmful to the organism.

Conclusions

45S5–FSO composites were successfully synthesized from the incorporation technique, through the combination of both quenching and solid-state reaction sintering methods. Structural properties revealed the typical characteristics of glass-ceramics showing well-crystallized DRX profiles for all the samples, revealing an increase in the crystallization process as the SFO magnetic phase increases. The formation of the magnetoplumbite structure was also confirmed from the Raman spectroscopy analyses, which indeed evidenced strong vibrational modes corresponding to the 45S5 bioglass matrix. The submersion of the studied composites in a simulated body fluid (SBF) solution evidenced that the studied system reveals as a promising material for medical applications.

Acknowledgments

The authors thank the National Council of Scientific and Technological Development (CNPq) grant 303447/2019-2, Minas Gerais Research Foundation (FAPEMIG) grants PPM-00661-16 and APQ-02875-18 and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001 Brazilian agencies for the financial support.

References

- [1] Hlavac J 1983 *The Technology of Glass and Ceramics: An Introduction* (Michigan: Elsevier Science Ltd)
- [2] Gerhardt L-C and Boccaccini A R 2010 *Materials* **3** 3867–10
- [3] Hench L L 2009 *J. Eur. Ceram. Soc.* **29** 1257–65
- [4] Hench L L 2013 *NJGC* **3**, 67–73
- [5] Rahaman M N, Day D E, Bal B S, Fu Q, Jung S B, Bonewald L F and Tomsia A P 2011 *Acta Biomater.* **7** 2355–2373
- [6] Mukundan L M, Nirmal R, Vaikkath D, Nair P D 2013 *Biomatter.* **3** 24288
- [7] Leenakul W, Ruangsuriya J, Jantaratana P and Pengpat K 2013 *Ceram. Int.* **39** 201–5
- [8] Chevalier J and Gremillard L 2009 *J. Eur. Ceram. Soc.* **29** 1245–55
- [9] Kokubo T 2008 *Bioceramics and their clinical applications* (Boca Raton: CRC Press)
- [10] Kimura K, Ohgaki M, Tanaka K, Morikawa H and Marumo F 1990 *J. Sol. State Chem.* **87** 186–94
- [11] Bellucci D, Bolelli G, Cannillo V, Cattini A and Sola A 2011 *Mat. Charact.* **62** 1021–28
- [12] Lin S and Jones J R 2018 *Biomed. Glasses* **4** 13–20
- [13] Wang S, Li D, Xiao Y, Dang W and Feng J 2017 *Russ. J. Phys. Chem. A* **91** 1981–86
- [14] Nga T T V and Lan N T 2020 *Mat. Chem. Phys.* **251** 123084

Apêndice B – Artigo Publicado II



I SIMPÓSIO DE FÍSICA APLICADA À MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PET FÍSICA MÉDICA

Síntese e propriedades físicas de materiais bio-vitrocerâmicos para aplicações biomédicas

Synthesis and physical properties of bio-glass-ceramic materials for biomedical applications

Leonardo Levy dos Santos¹, Yanela Mendez González², Atair Carvalho da Silva¹, José de los Santos Guerra¹

¹Grupo de Ferroeletrônicos e Materiais Multifuncionais, Instituto de Física, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG, Brasil

²Facultad de Física - Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba

RESUMO

O objetivo do presente trabalho é relatar o processo de síntese e a caracterização estrutural de materiais vitrocerâmicos que apresentem boas propriedades físicas, para aplicações biomédicas. Os materiais em estudo consistem em um sistema vítreo, 45S5, que serve como hospedeiro para a fase bioativa, representada por uma fase magnética, onde as ferritas de bário e estrôncio são adicionadas como dopante. As amostras foram sintetizadas pelo método de incorporação, em que a fase magnética, onde, foi adicionada em proporções desejadas à matriz vítrea, previamente preparada por mistura de óxidos. Posteriormente, o compósito final é submetido ao processo de resfriado rápido (Quenching). As análises das fases estruturais desejadas, bem como as características microestruturais preliminares, foram realizadas pelas técnicas de difração de raios-X (DRX) e espectroscopia Raman, respectivamente. A

motivação do trabalho está pautada no fato de que com o desenvolvimento do sistema proposto, as formas do tratamento ao paciente, tal como substituição óssea ou dissipação de calor pelo referido material, é totalmente controlada e as taxas de riscos a órgãos próximos serão menores do que as taxas dos tratamentos utilizados atualmente. O material utilizado no presente trabalho também é menos lesivo para quem trabalha diretamente no tratamento e toda, e qualquer, exposição à qual o paciente (ou o funcionário) irá se submeter causará menores problemas se comparados a tratamentos convencionais.

PALAVRAS-CHAVE: Bio-vitrocerâmicas. Aplicações Biomédicas. Ferrita.

ABSTRACT

The aim of the present work is to report the synthesis and structural characterization of glass-ceramic materials with good physical properties for biomedical applications. The materials under study consist of a glassy system, 45S5, which serves as a host for the bioactive phase, represented by a magnetic phase, where barium and strontium ferrites are added as a dopant. The samples were synthesized by the incorporation method, in which the magnetic phase was added in desired proportions to the glass matrix, previously prepared by mixing oxides. Subsequently, the final composite is subjected to a rapid cooling process (Quenching). The analyzes of the desired structural phases, as well as the preliminary microstructural characteristics, were carried out using X-ray diffraction (XRD) and Raman spectroscopy techniques, respectively. The motivation for the work is based on the fact that with the development of the proposed system, the forms of treatment for the patient, such as bone repositioning or heat dissipation by the aforementioned material, are fully controlled and the risk rates for nearby organs will be lower than the than the rates of currently used treatments. The material used in this work is also less harmful to those directly involved in the treatment and any exposure to which the patient (or employee) will be subjected will cause fewer problems compared to conventional treatments.

KEYWORDS: Bio-glass-ceramics. Biomedical Applications. Ferrite.

INTRODUÇÃO

Com a evolução tecnológica, vem aumentando o surgimento de pesquisas que buscam vincular um material com grande potencial para aplicações biológicas, direcionadas a biochips implantáveis baseados em vitrocerâmicas que podem ter a capacidade de fazer uma reconstituição óssea, ou mesmo uma substituição óssea (HOLAND, 2019). Pode-se dizer que as vitrocerâmicas são um estágio mais avançado de um material vítreo (ou vidro) e, dependendo das aplicações, existem sistemas onde as vitrocerâmicas praticamente não têm utilidade quando comparadas ao vidro (HLAVAC, 1983).

Ao estudar uma cerâmica de vidro é necessário ter conhecimento do processo de formação. Por exemplo, uma definição clássica de vidro pode ser resumida da seguinte forma: "O vidro é um sólido não cristalino que exhibe o fenômeno de transição vítrea". No entanto, a formação de um vidro ocorre pela fusão de um composto, formando assim uma forma denominada "fusão" (fase em que o composto é fundido). Este fundido é então resfriado, e o resfriamento leva a

duas possibilidades: *i*- Quando este fundido é resfriado de uma forma gradativa e contínua, ou seja, sua temperatura varia de uma temperatura alta a uma temperatura que é muito baixa em relação à anterior de uma forma contínua. Nesta etapa ocorre o forçamento dos cristais, iniciando a formação de núcleos cristalinos. A fase em que se encontra o material é o congelamento, e neste processo ocorre a formação da vitrocerâmica; *ii*- A segunda possibilidade é quando o resfriamento que esse fundido sofrerá for feito de forma rápida. Neste caso, o resfriamento (ou variação de temperatura) ocorre repentinamente, diferente do caso anterior. Quando resfriado rapidamente ocorre o congelamento da fase totalmente desorganizada. Quando ocorre esse congelamento de fase, um vidro é formado (MONTEDO, 2005).

Uma observação importante a fazer é que a formação de uma vitrocerâmica não ocorre apenas na forma de um rápido resfriamento do fundido. Quando um vidro é formado e então um processo de nucleação é aplicado sobre ele, onde um composto atua como agente nucleante do sistema, tem-se o princípio de formação de pequenos núcleos (KOBUTO, 2008). Esses núcleos em formação representam a formação do cristal. Por outro lado, vale a pena salientar que uma vitrocerâmica está em processo de formação de um cristal que foi congelado. Desta forma, pode-se dizer que quando a formação desses núcleos é iniciada por um agente nucleante, ocorre novamente o congelamento do núcleo. Esta fase diferente da formação da cerâmica vítrea é importante para aplicações biomédicas. Nesse sentido, as vitrocerâmicas mais importantes são aquelas obtidas por meio de um agente nucleante, e esses materiais são chamados de biovitrocerâmicas (HENCH, 1999).

O que diferencia uma vitrocerâmica de uma biocerâmica é a alta biocompatibilidade, que é a capacidade da biocerâmica de interagir com o organismo (SUH, 2009). Essa interação pode existir de várias maneiras, ou seja, como material a ser absorvido pelo sistema ou como um material substituto no sistema. Substituição é entendida como a substituição de um osso que não cumpre sua função por causa de alguma doença (SIQUEIRA, 2011). Do ponto de vista tecnológico, uma vitrocerâmica poderá ser usada em um futuro muito próximo para substituir esse osso doente. Portanto, é necessário estudar as composições do material vítreo, seguido de um processo de nucleação para a formação da vitrocerâmica (WILLIAMS, 2009). Este processo deve ser realizado com o máximo de cuidado possível, pois uma vitrocerâmica irá interagir diretamente com o organismo humano (HENCH, 1998). Estudos relatados na literatura revelam a possibilidade de obtenção de uma biocerâmica com propriedades magnéticas, o que representa uma fase muito importante para algumas aplicações médicas, como por exemplo o tratamento da hipertermia de um osso com câncer (BOCCACCINI, 2007).

A fase magnética de uma vitrocerâmica pode ser obtida através de um composto a ser utilizado como dopante (HERTZ, 2007). Nesta pesquisa, uma fase magnética baseada em ferritas de bário e estrôncio será utilizada como dopante da biocerâmica (COLEMAN, 2006). Como uma biocerâmica tem a propriedade de poder interagir com o tecido conjuntivo, é de se esperar que a adição de uma fase magnética na biocerâmica pode causar algum dano ao organismo, mas isso não acontece (LEENAKUL, 2013). Na verdade, quando se utiliza biocerâmica de vidro com propriedades magnéticas, o local de aplicação deste material já é conhecido (PORTUGAL, 2011). Por exemplo, quando uma biocerâmica com fase magnética é utilizada no tratamento de hipertermia de um osso com câncer, sabe-se com antecedência o

local de aplicação dessa biocerâmica, sendo neste caso localizada na região em torno do centro do aglomerado de células tumorais. Isso se deve ao fato de que a vitrocerâmica utilizada já terá seu campo de ação totalmente calculado e estudado, fazendo com que o efeito seja local e não permitindo que este prejudique nenhuma célula próxima ao osso canceroso (DECHANDT, 2015).

Antes da aplicação da fase magnética, é importante verificar se a biocerâmica está de acordo com as condições humanas, tais como P_H compatível e estabilidade química, reduzindo assim o número de testes a serem realizados *in vivo*. Essa verificação é feita por meio de um composto denominado solução de fluido corporal, que se baseia na concentração de plasma sanguíneo (SHAIKH, 2017). Assim, o nível de bioatividade do sistema pode ser verificado sem a necessidade de testes *in vivo*. O objetivo deste trabalho é sintetizar e investigar as propriedades estruturais de vitrocerâmicas de $SiO_2-CaO-P_2O_5-Na_2O$, puras e modificadas com uma fase magnética composta pela ferrita de bário ($BaFe_{12}O_{19}$). Pretende-se investigar os efeitos da dopagem na cristalização dos materiais obtidos bem como avaliar a biocompatibilidade dos materiais com sistemas biológicos. Os resultados serão discutidos baseados nos modelos teóricos correntes na literatura (LOPES, 2015).

MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste trabalho a seguinte metodologia foi seguida e a utilização dos materiais também está referida:

Síntese da fase magnética

A ferrita de bário $BaFe_{12}O_{19}$ (nomeada neste trabalho como BaM) foi preparada pelo método de reação no estado sólido (CAO, 1992), que consiste na mistura do reagente óxido seguido da reação dos precursores sob efeito térmico. A Eq. (1) mostra a reação química utilizada para a preparação dos compostos com a fase magnética. Geralmente, o precursor $BaCO_3$ tem propriedades higroscópicas e, portanto, antes de realizar a pesagem estequiométrica, ele foi sujeito a um processo térmico de secagem para remover as moléculas de H_2O .



A tabela 1 mostra as características dos reagentes precursores usados na preparação das fases magnéticas. Os pós de BaM foram calcinados a uma temperatura 1100 °C durante 2,5 h. Nesta etapa, ocorre a formação da fase estrutural da fase cristalina envolvida.

Tabela 1 – Reagentes precursores utilizados neste trabalho para a síntese da fase magnética.

Precursor	Marca	Pureza (%)
BaCO ₃	Sigma-Aldrich	100%
Fe ₂ O ₃	Vetec	99%

Síntese da matriz vítrea

Para a síntese da matriz vítrea foram usados óxidos precursores de alta pureza (SiO₂, CaO e P₂O₅). A tabela 2 mostra o grau de pureza dos reagentes para a síntese do sistema vítreo. É importante salientar que tanto o P₂O₅ como o Na₂O foram preparados por uma rota alternativa, a partir de outro precursor para obter a reação estequiométrica desejada, de acordo com as Eqs. (2) e (3), respectivamente.

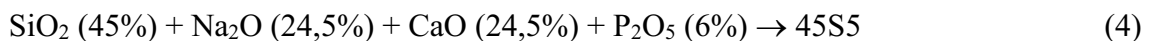
Tabela 2 – Grau de pureza dos reagentes precursores da matriz vítrea.

Precursor	Pureza (%)
SiO ₂	100%
CaO	95%
Na ₂ O	100%
P ₂ O ₅	100%

$$m(NH_4H_2PO_4) = \frac{2 \cdot M[NH_4H_2PO_4] \cdot m[P_2O_5]}{M[P_2O_5]} \quad (2)$$

$$m(Na_2CO_3) = \frac{m(Na_2O) \cdot M(Na_2CO_3)}{M(Na_2O)} \quad (3)$$

A partir desses rearranjos para obter os precursores, a matriz vítrea foi obtida seguindo a fórmula estequiométrica dada pela Eq. (4).



Seguindo a proporção percentual da equação nominal, os precursores foram homogeneizados em almofariz de ágata. Em seguida, foram colocados em um cadinho de platina e, submetidos a uma temperatura de 1350 °C por um período de 30 minutos. Observou-se então que a viscosidade do produto de reação já era suficiente para que o produto fosse retirado do cadinho, e vertido em uma placa de metal em temperatura ambiente e então prensado por outra placa de metal previamente resfriada a 0 °C.

Síntese das vitrocerâmicas

Após a síntese da matriz vítrea (45S5) e da ferrita de bário (BaM), o próximo processo seguinte foi a dopagem da matriz vítrea com a fase magnética usando concentrações de dopagem de 5%, 10%, 20% e 40% de ferrita na matriz vítrea.

Após a homogeneização das respectivas amostras, as mesmas foram colocadas em um cadinho de porcelana e tratadas termicamente a uma temperatura de 1350 °C por 30 minutos. Posteriormente, foram removidas e derramadas em uma placa de metal com resfriamento a temperatura ambiente. Assim, as amostras foram polidas de forma a obter as melhores e mais semelhantes condições para a realização das medições experimentais.

As propriedades físicas foram investigadas considerando a análise estrutural a partir de padrões de difração de raios-X (DRX), bem como espectroscopia Raman, ambas realizadas em temperatura ambiente. Por outro lado, foram verificadas as propriedades de agregação ao componente biológico (por controle de pH), por um processo de imersão das vitrocerâmicas em glicerina como simulação do fluido corporal (SFB).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a obtenção e análise da matriz vítrea, a mesma foi mergulhada na solução de glicerina para obtenção do valor de pH após a matriz ser mergulhada no SFB. Antes de mergulhar a matriz na solução de glicerina, observou-se que a glicerina possuía pH igual a 5 demonstrando semelhança com o fluido corporal e principalmente em áreas próximas às regiões com câncer, que tem seu pH mais ácido. Após a imersão o pH foi novamente observado após um dia, uma semana e quatro semanas, dando como resultado pH constante (pH = 5) em todos os casos. Este resultado confirma que o meio não foi interferido pela presença das amostras analisadas (45S5).

Os resultados da caracterização estrutural por DRX são apresentados na figura 1, para a matriz vítrea 45S5 pura. Uma vez que os vidros não possuem picos de formação de fase cristalina (são amorfos), pode observar que o resultado mostrado na figura 1 confirma a presença da fase amorfa do sistema 45S5.

Figura 1 – Padrão de difração de raios-X para a amostra da matriz vítrea 45S5 pura

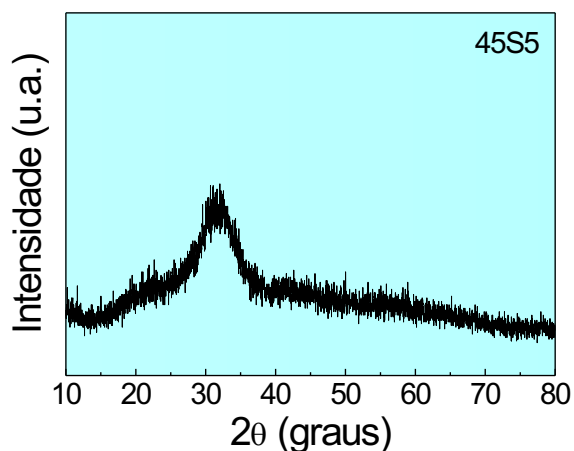
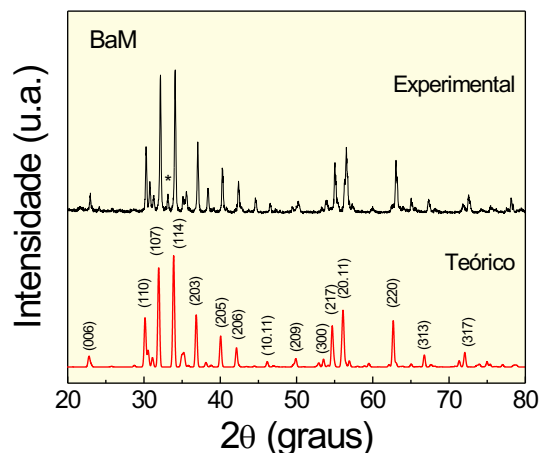


Figura 2 – Padrão de difração de raios-X da fase magnética (BaM), mostrando a comparação entre os resultados teóricos e experimentais.



Por outro lado, a figura 2 mostra o padrão de difração para a fase magnética de $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$. Pode se observar que foi obtida a fase cristalina desejada com estrutura hexagonal (grupo espacial $P63/mmc$) (OBRADORS, 1985), quando comparado com os resultados teóricos reportados na literatura (ICSD # 201654), o que confirma a formação da fase estrutural para a ferrita sintetizada. A figura 3 mostra os resultados de DRX obtidos para os compósitos vitrocerâmicos para as diferentes composições estudadas. Pode se observar em todos os casos a presença de picos de reflexão característicos da fase magnética, o que revela o caráter cristalino para as vitrocerâmicas obtidas. Por outro lado, o aumento da intensidade dos picos de DRX com o aumento da concentração do dopante, revela indícios da influência da fase magnética nas propriedades da vitrocerâmica, mostrando uma alta solubilidade da ferrita na matriz vítrea (INTAWIN, 2013).

Figura 3 – DRX da matriz vítrea dopada com BaM: a) 5%, b) 10%, c) 20% e d) 40%.

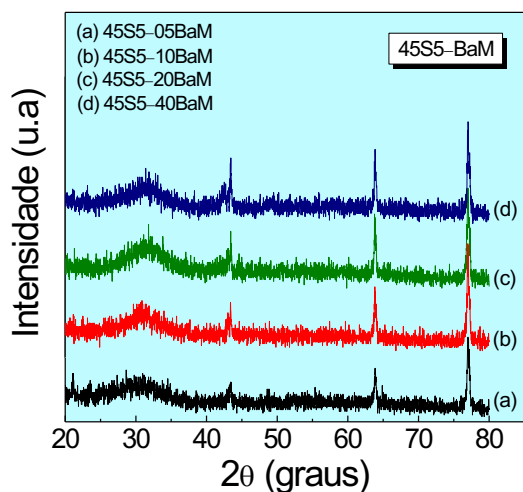
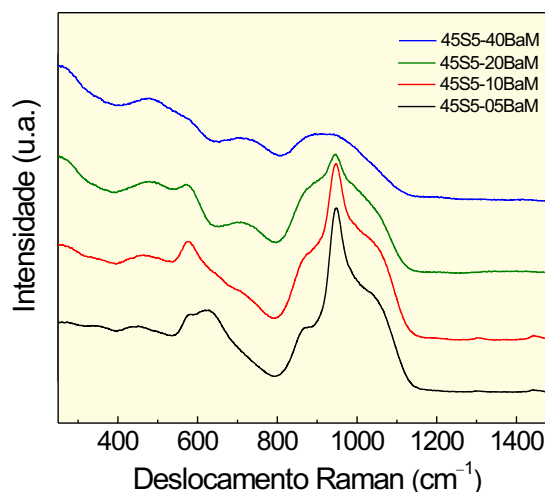


Figura 4 – Espectros Raman para os compósitos vitrocerâmicos estudados.



As características estruturais foram também investigadas por espectroscopia Raman, cujos resultados são mostrados na figura 4, para todas as composições estudadas. Os espectros revelam claramente as características associadas às vibrações de estiramento assimétricas e simétricas na rede da sílica, em torno de 850 cm^{-1} até 1200 cm^{-1} , enquanto os picos observados para maiores números de onda (em torno de $970\text{--}1050\text{ cm}^{-1}$) mostram as vibrações associadas às de fósforo (LOPES, 2015). Uma mudança no perfil dos espectros, com o aumento do conteúdo de ferrita na matriz vítrea, revela novamente a ação da fase magnética na vitrocerâmica, e confirma os resultados obtidos previamente por DRX

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos da caracterização estrutural mostram a formação de fases das ferritas, com picos que confirmam sua cristalinidade, obtendo bio-vitrocerâmicas parcialmente cristalizadas. A adição das ferritas à matriz vítrea exerceu forte influência da fase magnética na cinética de cristalização, o que sugere que os compostos formados no presente trabalho são materiais promissores para tratamentos biomédicos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à CAPES (Finance Code 001), CNPq (303447/2019-2) e FAPEMIG (PPM-00661-16 and APQ-02875-18) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

BOCCACCINI, A. R.; GOUGH, J. E. edition 2. **Tissue engineering using ceramics and polymers. New York. CRC Press, 2007.**

CAO, Wenwu; CROSS, L. Eric. The ratio of rhombohedral and tetragonal phases on the morphotropic phase boundary in lead zirconate titanate. **Japanese journal of applied physics**, v. 31, n. 5R, p. 1399, 1992.

COLEMAN, N. J.; NICHOLSON, J. W. Inorganic glasses and ceramics for bone tissue engineering. **Education in Chemistry**, v. 43, p. 156-160, 2006.

DECHANDT, Iolanda Cristina Justus et al. **BIOATIVIDADE DE VIDROS NO SISTEMA $2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1\text{CaO} \cdot 3\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$** . 2015.

HENCH, Larry L. Bioactive glasses and glass-ceramics. In: **Materials science forum**. Trans Tech Publications Ltd, 1999. p. 37-64.

HENCH, Larry L. Biomaterials: a forecast for the future. **Biomaterials**, v. 19, n. 16, p. 1419-1423, 1998.

HENCH, Larry L.; POLAK, Julia M. Third-generation biomedical materials. **Science**, v. 295, n. 5557, p. 1014-1017, 2002.

HERTZ, Audrey; BRUCE, Ian J. **Inorganic materials for bone repair or replacement applications**. 2007.

HLAVAC, Jan. **The technology of glass and ceramics: an introduction**. 1983.

HOLAND, Wolfram; BEALL, George H. **Glass-ceramic technology**. John Wiley & Sons, 2019.

INTAWIN, Prathana et al. Fabrication and magnetic properties of P_2O_5 -CaO- Na_2O bioactive glass ceramic containing $BaFe_{12}O_{19}$. **Integrated Ferroelectrics**, v. 148, n. 1, p. 171-177, 2013.

KOKUBO, Tadashi (Ed.). **Bioceramics and their clinical applications**. Elsevier, 2008.

LEENAKUL, W. et al. Magnetic bioactive $SrFe_{12}O_{19}$ - SiO_2 -CaO- Na_2O - P_2O_5 glass-ceramics for hyperthermia treatment of bone cancer. **Integrated Ferroelectrics**, v. 148, n. 1, p. 81-89, 2013.

LOPES, João Henrique et al. Biovidros derivados do 45S5: Os efeitos do Nb_2O_5 ou da modificação da superfície com Ca^{2+} sobre a estrutura e bioatividade. 2015.

MAČKOVIĆ, M. et al. Bioactive glass (type 45S5) nanoparticles: in vitro reactivity on nanoscale and biocompatibility. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 14, n. 7, p. 1-22, 2012.

MONTEDO, Oscar Rubem Klegues et al. Projeto, caracterização e preparação de camada de proteção para revestimento cerâmico constituída por vitrocerâmico do sistema LZSA. 2005.

OBRADORS, X. et al. X-ray analysis of the structural and dynamic properties of $BaFe_{12}O_{19}$ hexagonal ferrite at room temperature. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 56, n. 2, p. 171-181, 1985.

PORTUGAL, R. J. **Síntese e caracterização do sistema multiferróico PZT-BaM. 2011. 123 f.** 2011. Tese de Doutorado. Dissertação (mestrado)-Instituto de Física, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.

SHAIKH, Shazia et al. Surface treatment of 45S5 Bioglass using femtosecond laser to achieve superior growth of hydroxyapatite. **Journal of laser applications**, v. 29, n. 2, p. 022004, 2017.

SIQUEIRA, Renato Luiz; ZANOTTO, Edgar Dutra. Biosilicato®: histórico de uma vitrocerâmica brasileira de elevada bioatividade. **Química nova**, v. 34, p. 1231-1241, 2011.

SUH, Kahp-Yang; PARK, Min Cheol; KIM, Pilnam. Capillary force lithography: a versatile tool for structured biomaterials interface towards cell and tissue engineering. **Advanced Functional Materials**, v. 19, n. 17, p. 2699-2712, 2009.

WILLIAMS, David F. On the nature of biomaterials. **Biomaterials**, v. 30, n. 30, p. 5897-5909, 2009.