

Elizabeth Y. Kawachi, Celso A. Bertran*, Ralpho R. dos Reis e Oswaldo L. Alves
 Instituto de Química - UNICAMP - CP 6154 - 13083-970 - Campinas - SP

Recebido em 21/9/98; aceito em 10/2/00

BIOCERAMICS: TENDENCIES AND PERSPECTIVES OF AN INTERDISCIPLINARY AREA.
 The need for new materials to substitute injured or damaged parts of the human body has led scientists of different areas to the investigation of bioceramics since the 70's, when other materials in use started to show implantation problems. Bioceramics show some advantages like being the material that best mimics the bone tissue but also, present low mechanical strength due to its ceramic nature. This paper presents a general view about the topic.

Keywords: bioceramics; biomaterials; calcium phosphate.

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida do homem, como consequência dos avanços da medicina, da maior preocupação com a alimentação e do conforto gerado pela assim denominada "vida moderna", tem resultado no aumento da população de idosos e, conseqüentemente, das doenças relacionadas à velhice. Dentre os diversos males que afetam a estrutura óssea, a osteoporose e a perda de massa óssea têm sido intensamente estudados devido a seus efeitos devastadores na qualidade de vida das pessoas. Os problemas de estrutura óssea não são apenas "doença de velhos", eles também atingem indivíduos jovens em sua fase mais produtiva, em decorrência de acidentes, notadamente os automobilísticos e os de trabalho.

A magnitude destes problemas de saúde junto à população tem levado pesquisadores, principalmente dos países mais desenvolvidos, à procura de materiais que possam substituir de forma apropriada os ossos danificados.

Os materiais utilizados na substituição de ossos enquadram-se em uma classe denominada de biomateriais^{1,2} e devem apresentar propriedades físicas e biológicas compatíveis com os tecidos vivos hospedeiros, de modo a estimular uma resposta adequada dos mesmos. Tais propriedades caracterizam a biocompatibilidade^{2,3}. Os materiais sintéticos utilizados para estes fins podem ser metais, polímeros, compósitos, cerâmicas e vidros.

Em geral, biomateriais utilizados na reposição dos chamados tecidos moles são muito diferentes daqueles usados na substituição de tecidos duros (ossos e dentes). Para os tecidos duros, dependendo do esforço mecânico a que são submetidos, alguns materiais podem ser mais apropriados que outros, devido à sua maior resistência. A Tabela 1 relaciona algumas aplicações de biomateriais sintéticos.

A diversidade das aplicações dos biomateriais mostrada pela Tabela 1, assim como o amplo espectro de sua composição química e a necessidade de formas e morfologias apropriadas para sua utilização, fazem da pesquisa nesta área do conhecimento um trabalho de característica eminentemente interdisciplinar, envolvendo fatores que definem o sucesso de suas aplicações, tais como: rotas de síntese, processamento em formas variadas, qualidade e esterilidade clínica e resposta do tecido hospedeiro. Desta forma, o desenvolvimento de biocerâmicas e de próteses constituídas destes materiais deve ocorrer sob as mesmas condições de interdisciplinaridade que determinam o desenvolvimento de qualquer outro biomaterial. Dentro deste

contexto, os profissionais da área química podem contribuir de forma significativa para a evolução desta área e para o aumento do leque de sua aplicabilidade, através do desenvolvimento de novos e eficazes biomateriais e também na elucidação dos mecanismos que governam a regeneração óssea.

A FASE MINERAL DOS OSSOS E DENTES

Simplificadamente, podemos dizer que o corpo humano é constituído por três componentes básicos: água, colágeno e hidroxiapatita. Este último composto representa a fase mineral dos ossos e dos dentes, que é responsável por fornecer estabilidade estrutural ao corpo, protegendo órgãos vitais como pulmões e coração e funcionando como um depósito regulador de íons. Tal fase representa aproximadamente 5% do peso total de um indivíduo adulto⁶.

De Jong foi o primeiro a observar a semelhança entre os padrões de difração de raios X da fase mineral dos ossos e da hidroxiapatita, em 1926⁷. Entretanto, a fase mineral dos ossos não possui uma composição muito bem definida, além de mostrar variações durante os estágios de maturação e envelhecimento dos tecidos duros. Sua estrutura cristalina e razão Ca/P, no entanto, assemelham-se as da hidroxiapatita, apresentando, ainda, a presença dos íons Na⁺, Mg²⁺, CO₃²⁻, citratos e, em menores quantidades, K⁺, Cl⁻ e F⁻⁸. Levando-se em consideração apenas os elementos principais, a composição da fase mineral pode ser representada pela fórmula da apatita contendo vacâncias iônicas⁹:



onde \square representa uma vacância.

Além da hidroxiapatita, vários outros fosfatos de cálcio também ocorrem em calcificações normais e patológicas, o que vem despertando interesse significativo nas possibilidades de uso destes materiais como biocerâmicas¹⁰. A Tabela 2 relaciona diversos fosfatos de cálcio e suas ocorrências em sistemas biológicos.

BIOCERÂMICAS

A utilização de cerâmicas como biomateriais remonta a 1894, quando Dreesman¹¹ relatou o uso de gesso (CaSO₄.1/2H₂O) como um possível substituto para ossos. Este material apresenta uma resistência mecânica muito baixa e é completamente reabsorvido pelo organismo, resultando em uma rápida fragmentação e degradação. Tais propriedades pouco atrativas praticamente excluíram a utilização do gesso como biocerâmica implantável.

*e-mail: bertran@iqm.unicamp.br

Tabela 1. Aplicações clínicas dos biomateriais^{4,5}.

Biomaterial	Vantagens	Desvantagens	Aplicações
Polímeros Polietileno PTFE Poliéster Poliuretano PMMA Silicona	Elasticidade, fácil fabricação, baixa densidade	Baixa resistência mecânica, degradação dependente do tempo	Suturas, artérias, veias; maxilofacial (nariz, orelha, maxilar, mandíbula, dente); cimento, tendão artificial; oftalmologia.
Metais e ligas Aço inoxidável Liga de titânio Liga de cobalto-cromo	Alta força de tensão, alta resistência a desgaste, energia de deformação alta	Baixa biocompatibilidade, corrosão em meio fisiológico, perda das propriedades mecânicas com tecidos conectivos moles, alta densidade	Fixação ortopédica (parafusos, pinos, placas, fios, hastes); implantes dentários
Cerâmicas e vidros Alumina Zircônia Carbono Fosfatos de cálcio Porcelana Vidros bioativos	Boa biocompatibilidade, resistência à corrosão, inércia, alta resistência à compressão	Baixa força de tensão, baixa resistência mecânica, baixa elasticidade, alta densidade	Ossos, juntas, dentes, válvulas, tendões, vasos sanguíneos e traquéias artificiais
Compósitos Fibra de carbono-resina termofixa Fibra de carbono-termoplástico Carbono-carbono Fosfato de cálcio-colágeno	Boa biocompatibilidade, inércia, resistência à corrosão, alta força de tensão	Material de fabricação incompatível	Válvula cardíaca artificial (carbono ou grafite pirolítico), implantes de juntas de joelho (fibra de carbono reforçada com polietileno de alta densidade)

Tabela 2. Ocorrências de fosfatos de cálcio em sistemas biológicos¹⁰.

Fosfato de cálcio	Fórmula química	Razão Ca/P	Ocorrências
Apatita	$(Ca,Z)_{10}(PO_4)_6(OH,X)_2$ (Z = Mg ²⁺ , Sr ²⁺ , Ba ²⁺ ; Y = HPO ₄ ²⁻ , CO ₃ ²⁻ ; X = Cl ⁻ , F ⁻)	Varia com Z e Y	Esmalte, dentina, osso, cálculo dentário, pedras, cálculo urinário, calcificação de tecido mole
Fosfato octacálcico (OCP)	Ca ₈ H ₂ (PO ₄) ₆ .5H ₂ O	1,33	Cálculos dentário e urinário
Monohidrogeno fosfato de cálcio dihidratado (DCPD)	CaHPO ₄ .2H ₂ O	1,0	Cálculo dentário, ossos decompostos
Fosfato tricálcico (TCP)	Ca ₃ (PO ₄) ₂	1,5	Cálculos dentário e urinário, pedras salivares, cáries dentárias, calcificação de tecido mole
Pirofosfato de cálcio dihidratado (CPPD)	Ca ₂ P ₂ O ₇ .2H ₂ O	1,0	Depósitos de pseudogotas em fluidos

A década de 70 marcou o início do uso mais intenso de materiais cerâmicos com propriedades que possibilitam a sua classificação como biocerâmicas. A primeira biocerâmica com uso muito difundido neste período foi a alumina densa (α -Al₂O₃)¹², que se apresenta como bioinerte. Este material, devido a sua boa biocompatibilidade e elevada resistência mecânica, vem sendo usado com frequência até hoje em

próteses ortopédicas que substituem ossos ou parte deles que são submetidos, na sua atividade funcional, a esforços elevados. Exemplos típicos do emprego de alumina são as próteses para a substituição da cabeça do fêmur que faz a articulação com o íliaco e a substituição de dentes por dentes artificiais implantáveis.

Além da alumina densa, outras cerâmicas como a zircônia

(ZrO₂), o dióxido de titânio (TiO₂), os fosfatos de cálcio e as vitrocerâmicas de sílica/fosfato de cálcio, apresentam uso muito difundido atualmente. O uso das biocerâmicas tem se estendido desde o emprego isolado do material até outras formas de utilização, como por exemplo, no revestimento de próteses metálicas ou na associação com materiais poliméricos, tais como o colágeno.

Devido ao aumento do número de materiais cerâmicos utilizados como biomateriais e os diversos aspectos envolvidos na interação com os tecidos vivos, tem-se procurado classificá-los em diversos grupos. Assim, em termos gerais, as biocerâmicas são classificadas em bioinertes e bioativas^{5,6}. De acordo com a Conferência da Sociedade Européia para Biomateriais realizada na Inglaterra em 1986², o termo bioinerte não é adequado, já que todo material induz algum tipo de resposta do tecido hospedeiro, mesmo que mínima, devendo, por este motivo, ser evitado. No entanto, o termo ainda é comumente utilizado, tendo sido definido por June Wilson^{2,13} como sendo um material que apresenta uma resposta interfacial mínima que não resulta na ligação ou na rejeição do tecido hospedeiro, formando uma cápsula fibrosa ao redor do material. Como exemplos de biocerâmicas bioinertes podemos citar a alumina (α-Al₂O₃), zircônia (ZrO₂) e dióxido de titânio (TiO₂)^{5,6}. Por outro lado, uma biocerâmica bioativa (termo ainda aceito) é definida como aquela que induz uma atividade biológica específica². Como exemplos destas últimas destacam-se a hidroxiapatita [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂], o fosfato tricálcico [Ca₃(PO₄)₂] e os biovidros.

Outra classificação corrente é a estabelecida por Larry Hench^{1,14}, na qual as cerâmicas são agrupadas em 4 classes, de acordo com a resposta desenvolvida na interface tecido vivo/implante, conforme apresentado na Tabela 3.

Uma das desvantagens apresentadas pelas biocerâmicas é a reduzida resistência mecânica, que restringe seu uso à regiões que não requeiram sustentação. Uma forma de contornar tal restrição é a utilização de metais revestidos com cerâmicas por técnicas como o Plasma Spray, que permitem aliar as vantagens intrínsecas das biocerâmicas com a resistência do metal.

As biocerâmicas têm sido empregadas na forma densa e na forma porosa, como indicado na Tabela 3. Apesar do aumento da porosidade diminuir a resistência mecânica do material isoladamente, a existência de poros com dimensões adequadas pode favorecer o crescimento de tecido através deles, fazendo com que ocorra um forte entrelaçamento do tecido com o implante, aumentando, por conseguinte, a resistência do material *in vivo*.

SÍNTESE E MORFOLOGIA DE BIOCERÂMICAS

O grande número de artigos relacionados com as rotas de síntese têm mostrado uma profunda influência dos métodos de preparação sobre as propriedades das biocerâmicas. Entre as variáveis determinantes destas propriedades, a estequiometria, a estrutura cristalina e a porosidade são determinantes para o comportamento biológico de tais materiais^{16,17}. Genericamente, o

preparo de uma cerâmica e, portanto, de uma biocerâmica, envolve 3 etapas fundamentais: (i) preparo do pó; (ii) secagem parcial do bloco conformado e (iii) aquecimento a altas temperaturas para obtenção do bloco sinterizado.

A síntese de fosfatos de cálcio tem sido relatada por vários métodos, envolvendo: precipitações em soluções aquosas, reações de estado sólido, métodos hidrotérmicos, processo sol-gel e, mais recentemente, microemulsão¹⁸⁻²².

Após a síntese, as partículas do pó são moldadas na forma desejada, por compactação a altas pressões ou umectação do pó e posteriormente submetendo-o à sinterização a temperaturas elevadas. Outra alternativa é a compactação sob pressão e aquecimento de maneira simultânea. Para melhorar a coesão das partículas e tornar os corpos mais densos, pode ser feita a adição de água ou substâncias orgânicas, como o poli(álcool vinílico), seguida da secagem parcial do bloco⁶.

Durante a última etapa do processo de obtenção de cerâmicas, o aquecimento do material a altas temperaturas (até aproximadamente 2/3 da temperatura de fusão do material, normalmente acima de 1000°C), leva à fusão superficial das partículas do pó, fazendo com que elas se aglomerem e formem um bloco sólido e denso⁸. No entanto, este procedimento resulta em cerâmicas com poros da ordem de alguns μm (micra), dimensão pouco interessante para materiais utilizados em implantes ósseos.

Com relação à dimensão dos poros, em 1970 Hulbert²³ demonstrou que poros maiores que 100 μm favorecem o crescimento do osso através do material. Este tamanho de poro, que define a porosidade ótima das biocerâmicas, está relacionada à necessidade de fornecer um suprimento sanguíneo ao tecido conectivo em crescimento, fator que só ocorre em materiais com poros maiores que 100 μm, os quais permitem o desenvolvimento de um sistema de vasos capilares entremeados com a cerâmica porosa.

É importante salientar que o conceito de material poroso, sob a óptica da biocompatibilidade, está fundamentado em dimensões de poros completamente diferentes do que é usual para a Química. Segundo o Sub-comitê para a caracterização de sólidos porosos da IUPAC²⁴, materiais macroporosos apresentam poros com dimensões maiores que 50 nm. Contudo, para que um biomaterial seja considerado macroporoso é necessário que ele apresente poros da ordem do diâmetro Harvesiano (50 a 250 μm)^{1,15}.

Para obtenção de cerâmicas com poros dessa grandeza, as técnicas comumente utilizadas consistem na mistura de algum polímero ou substância orgânica ao material em pó, que é eliminado posteriormente durante as etapas de consolidação da cerâmica, ou o umedecimento do material em pó com peróxido de hidrogênio, que posteriormente decompõe com a liberação de oxigênio gasoso formando poros. No caso de cerâmicas de fosfato de cálcio, alternativamente pode-se proceder à troca hidrotérmica do íon carbonato do carbonato de cálcio que formam os corais marinhos por íons fosfato, resultando em "réplicas de corais"²⁵, que apresentam naturalmente a porosidade adequada. Mais recentemente, fosfatos de cálcio têm sido usados para o preparo de suportes esponjosos²⁶ para a fixação de

Tabela 3. Classificação das biocerâmicas^{1,14,15}.

Tipo de biocerâmica	Interações com os tecidos	Exemplos
Inertes	Não há interações químicas nem biológicas	Alumina
Porosas	Ocorre o crescimento interno dos tecidos através dos poros	Aluminatos e hidroxiapatita porosos
Bioativas	Ocorre uma forte ligação na interface osso-implante	Biovidros, hidroxiapatita e vitro-cerâmicas
Reabsorvíveis	As cerâmicas são degradadas e substituídas pelos tecidos	Gesso e fosfato tricálcico

células ósseas, capazes de induzir a restauração do osso, através de estratégias de engenharia de tecidos^{27,28}.

BIOCERÂMICAS DE FOSFATO DE CÁLCIO

As cerâmicas de fosfato de cálcio têm merecido lugar de destaque entre as denominadas biocerâmicas por apresentarem ausência de toxicidade local ou sistêmica, ausência de respostas a corpo estranho ou inflamações, e aparente habilidade em se ligar ao tecido hospedeiro. Tais características positivas podem ser explicadas pela natureza química destes materiais que por serem formados basicamente por íons cálcio e fosfato, participam ativamente do equilíbrio iônico entre o fluido biológico e a cerâmica.

Uma forma conveniente de classificar os vários fosfatos de cálcio é através de sua razão molar Ca/P. Vários fosfatos de cálcio que possuem razão variando de 0,5 a 2,0 podem ser sintetizados por precipitação a partir de soluções contendo íons cálcio e fosfato, sob condições alcalinas ou ácidas¹⁸. Estes fosfatos podem ser transformados em cerâmicas biocompatíveis e osteocondutoras (isto é, com capacidade para fazer com que o crescimento ósseo ocorra sobre a superfície e através dos poros do material).

Dentre as cerâmicas de fosfato de cálcio, a hidroxiapatita com razão Ca/P igual a 1,67, por ser o principal componente presente na fase mineral dos ossos é, sem dúvida, a mais estudada e a mais utilizada para as finalidades clínicas²⁹⁻³². O uso clínico da hidroxiapatita, por outro lado, é limitado devido a sua lenta biodegradação³³. Estudos efetuados por longos períodos de tempo têm mostrado que a hidroxiapatita começa a ser reabsorvida gradualmente após 4 ou 5 anos de implante³⁴. A reabsorção é uma característica desejada para um biomaterial em alguns tipos de implantes, nos quais o processo de degradação é concomitante com a reposição do osso em formação.

De forma genérica, as biocerâmicas de fosfato de cálcio degradam, com uma velocidade dada pela seguinte ordem: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} > \text{CaHPO}_4 > \text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O} > \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 > \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. A reabsorção do material que representa esta degradação é causada pela dissolução, que depende do produto de solubilidade do material e do pH local no meio fisiológico, pela desintegração física em partículas menores e, ainda, por fatores biológicos, como a fagocitose, a presença de leucócitos e de mediadores químicos que causam a redução do pH local. A velocidade de reabsorção pode aumentar com o aumento da área superficial ($A_{\text{pó}} > A_{\text{sólido poroso}} > A_{\text{sólido denso}}$), com o decréscimo da cristalinidade e, no caso da hidroxiapatita, pela substituição de CO_3^{2-} nos sítios de fosfato e por Mg^{2+} , Sr^{2+} nos sítios de cálcio¹.

Entre os materiais que apresentam velocidade de reabsorção apreciável um dos mais estudados é o fosfato tricálcico³⁵⁻³⁸, com razão Ca/P igual a 1,5. Este material é biodegradável e biocompatível, sendo parcialmente reabsorvido entre 6 e 15 semanas após o implante, dependendo da porosidade³⁹.

Como já foi reportado na seção anterior, a porosidade é um fator importante que leva à integração entre o tecido vivo e o implante. Neste contexto, Kawachi e Andrade^{40,41} compararam a resposta ao implante de cilindros cerâmicos densos e porosos constituídos de hidroxiapatita, implantados em fêmures de ratos Wistar, observando que os cilindros densos apresentaram a formação de uma cápsula fibrosa ao redor do material, isolando-o do tecido hospedeiro e que foi lentamente regredindo entre 8 e 24 semanas após o implante; em contrapartida, os cilindros porosos apresentaram uma aparente fragmentação das partículas do material, permitindo a invasão de tecido ósseo através de toda a extensão da cerâmica, formando um forte entrelaçamento entre o tecido e a hidroxiapatita. Resultados semelhantes no estudo de cerâmicas densas foram obtidos por Takeshita e colaboradores⁴², os quais implantaram hidroxiapatita densa na tíbia de

ratos, observando também a presença de tecido fibroso envolvendo a cerâmica e que, 24 semanas após o implante regrediu totalmente, verificando-se o contato direto entre a cerâmica e o osso formado ao seu redor. Cerâmicas porosas foram utilizadas por vários autores^{43,44}, apresentando poros variando entre 100 e 500 μm , apresentando um aumento contínuo da quantidade de osso formado no interior dos poros, sem no entanto ser observada a fragmentação das partículas da cerâmica, como observado por Kawachi e Andrade e que resultou na grande invasão de tecido ósseo através do material.

Além da porosidade, outros fatores envolvendo as interações entre os biomateriais e os componentes orgânicos são de extrema importância para o entendimento das propriedades e do comportamento dos implantes *in vivo*. Estas características permanecem pouco conhecidas, uma vez que representam interações de grande complexidade.

No intuito de estudar o comportamento de materiais que possam ser usados como biocerâmicas, sem a necessidade do sacrifício de inúmeros animais para a avaliação *in vivo*, várias técnicas de estudo *in vitro* têm sido empregadas, principalmente para a avaliação da citotoxicidade e para o estudo do comportamento da superfície dos materiais na presença de fluidos corpóreos e/ou de substâncias orgânicas, como proteínas e enzimas. Em trabalho recente, Rogero e colaboradores⁴⁵ avaliaram a citotoxicidade de biocerâmicas de fosfato de cálcio através de um método de contagem de células, usando cultura de células de ovário de Hamster em contato com extratos diluídos de biocerâmicas. Entre pirofosfato de cálcio, hidroxiapatita sintética e hidroxiapatita proveniente de osso de boi, apenas este último apresentou efeito citotóxico.

Em outro trabalho, Chen e colaboradores⁴⁶ estudaram o efeito sobre a estrutura do fibrinogênio (principal proteína do plasma) quando da sua adsorção em superfícies cerâmicas, usando métodos como calorimetria de varredura diferencial (DSC), difração circular e espectroscopia de fluorescência. Através da análise dos resultados, os autores sugeriram que o mecanismo de adsorção do fibrinogênio é controlado principalmente pelas interações eletrostáticas da proteína com a superfície da cerâmica.

Kawachi e colaboradores^{40,47} estudaram o potencial de interface de biocerâmicas de fosfato de cálcio através de medidas potenciométricas. Usando cerâmicas de hidroxiapatita (HA), fosfato tricálcico (TCP) e pirofosfato de cálcio sintéticos na construção de eletrodos, o comportamento do potencial de interface das cerâmicas em contato com um fluido que mimetiza o fluido extra celular foi determinado, em uma faixa de pH que corresponde à observada em processos inflamatórios no corpo humano e a temperaturas ambiente e fisiológica. Os resultados mostraram que HA e TCP apresentam comportamentos semelhantes, atingindo mais rapidamente o potencial de interface de equilíbrio quando o pH da solução diminui e a temperatura aumenta. Este comportamento foi atribuído à formação de uma camada rica em cálcio entre a camada de Nernst (na qual ocorre a troca iônica) e a superfície do material e que impede o avanço da troca iônica. A formação desta camada rica em cálcio está associada ao processo inicial de dissolução que ocorre mais rapidamente a valores de pH baixos, como os que ocorrem em lesões associadas às lesões cirúrgicas durante um processo de implante ou de trauma ósseo.

No caso de CPP, o potencial de interface de equilíbrio foi constante desde o início das medidas. Como CPP é um material insolúvel, ele não responde aos íons cálcio e fosfato presentes em solução, não apresentando, portanto, variação de potencial.

As medidas de potencial de interface, por representarem potenciais resultantes da dupla camada elétrica, formada entre o eletrodo de fosfato de cálcio sólido e os íons da solução em contato, podem estar relacionadas com os mecanismos de interação entre a superfície do osso e o fluido extracelular que

o rodeia, desempenhando, assim, papel determinante nos processos de regeneração de traumas ósseos.

Para o entendimento destas interações, o conhecimento de todos os fatores que determinam a biocompatibilidade de um material pode contribuir significativamente para desvendar os mecanismos de interação entre o tecido vivo e o implante, possibilitando o desenvolvimento e o aumento da vida útil dos biomateriais, como também, criar as bases para a escolha de materiais adequados para cada caso.

REFERÊNCIAS

1. Hench, L. L.; *J. Am. Ceram. Soc.* **1991**, *74*, 1487.
2. In *Definitions in biomaterials*; Williams, D. F., Ed.; Elsevier, Amsterdam, 1987; p 66-71.
3. Williams, D. F.; In *Concise encyclopedia of medical & dental materials*; Williams, D., Ed.; Pergamon Press, Oxford, 1990; p 52.
4. Park, J. B.; In *Biomaterials: an introduction*; Plenum Press, New York, 1980; p 4.
5. Aoki, H.; *Transactions JWRI* **1988**, *17*, 107.
6. Vallet-Regí, M.; *Anales de Química* **1997**, *93*, 6.
7. De Jong, W. F.; *Rec. Trav. Chim.* **1926**, *45*, 445.
8. Videau, J. J. e Dupuis, V.; *Eur. J. Solid State Inorg. Chem.* **1991**, *28*, 303.
9. Rey, C.; *Biomaterials* **1990**, *11*, 13.
10. Le Geros, R. Z.; In *Calcium phosphates in oral biology and medicine*; Meyers; São Francisco, 1991.
11. Dreesman, H.; *Beitr. Klin. Chir.* **1894**, *9*, 804.
12. Hulbert, S. F.; Cooke, F. W.; *Biomed. Mater. Symp.* **1970**, *4*, 1.
13. Wilson, J.; *Anales de Química* **1997**, *93*, 15.
14. Hench, L. L.; *J. Am. Ceram. Soc.* **1998**, *81*, 1705.
15. Hench, L. L. e Ethridge, E. C.; In *Biomaterials: an interfacial approach*; Noordergraaf, A., Ed.; Academic Press; New York, 1982; p 3.
16. Lacout, J. L.; *Eur. Mater. Res. Soc. Monogr.* **1992**, *3* (Biomaterials), 81.
17. Liu, D. M.; *J. Mater. Sci. Lett.* **1996**, *15*, 419.
18. Ando, J.; *Bull. Chem. Soc. Japan* **1958**, *31*, 196.
19. Liu, H. S.; Chin, T. S.; Lai, L. S.; Chiu, S. Y.; Chung, K. H.; Chang, C. S. e Lui, M. T.; *Ceram. Int.* **1997**, *23*, 19.
20. Walsh, D. e Mann, S.; *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1944.
21. Livage, J.; Barboux, P.; Vandenborre, M. T.; Schmutz, C. e Taulelle, F.; *J. Non-Cryst. Solids* **1992**, *147/8*, 18.
22. Layrolle, P.; Ito, A. e Tateishi, T.; *J. Am. Ceram. Soc.* **1998**, *81*, 1421.
23. Hulbert, S. F. e Young, F. A.; *J. Biomed. Mater. Res.* **1970**, *4*, 433.
24. Rouquerol, J.; In *Studies in surface science and catalysis*; Rouquerol, J.; Rodriguez-Reinoso, F.; Sing, K. S. W. e Unger, K. K., Eds; Elsevier Science, Amsterdam, 1994; v 87, p 1-9.
25. Jarcho, M.; *Clin. Orthop. Rel. Res.* **1981**; *157*, 259.
26. Baksh, D.; Davies, J. E. e Kim, S.; *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **1998**, *9*, 743.
27. Ferroni, M.; *Folha de São Paulo* **1999**, Caderno 5, 14.
28. Shea, L. D.; Smiley, E.; Bonadio, J. e Mooney, D. J.; *Nature Biotech.* **1999**, *17*, 551.
29. Van Blitterswijk, C. A. e Grote, J. J.; *Biomaterials* **1985**, *6*, 246.
30. Bagambisa, F. B. e Joos, U.; *J. Biomed. Mater. Res.* **1993**, *27*, 1047.
31. Ripamonti, U.; *Biomaterials* **1996**, *17*, 31.
32. Layman, D. L. e Andoin, R. C.; *J. Biomed. Mater. Res.* **1998**, *40*, 282.
33. De Groot, K.; *Biomaterials* **1980**, *1*, 47.
34. Nordström, E. G. e Karlsson, K. H.; *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **1990**, *1*, 182.
35. Eggli, P. S. e Müller, W.; *Clin. Orthop. Rel. Res.* **1988**, *232*, 127.
36. Frayssinet, P. e Trouillet, J. L.; *Biomaterials* **1993**, *14*, 423.
37. Bohner, M.; Lemaître, J.; Legrand, A. P.; d'Espinose, J. B. e Belgrand, B.; *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **1996**, *7*, 457.
38. Gao, T. J.; Tuominen, T. K.; Lindholm, T. S.; Kommonen, B. e Lindholm, T. C.; *Biomaterials* **1997**, *18*, 219.
39. Lavernia, C.; Shoenung, J. M.; *Ceramic Bull.* **1991**, *70*, 95.
40. Kawachi, E. Y.; *Dissertação de Mestrado*, IQ/Unicamp, 1997.
41. Andrade, J. C. T.; *Dissertação de Mestrado*, IB/Unicamp, 1997.
42. Takeshita, F.; Iyama, S.; Ayukawa, Y.; Akedo, H. e Suetsugu, T.; *Biomaterials* **1997**, *18*, 317.
43. Kokubun, S.; Kashimoto, O. e Tanaka, Y.; *Tohoku J. Exp. Med.* **1994**, *173*, 337.
44. Gauthier, O.; Bouler, J. M.; Aguado, E.; Pilet, P. e Daculsi, G.; *Biomaterials* **1998**, *19*, 133.
45. Rogero, S. O.; Braga, F. J. C. e Higa, O. Z.; *Mater. Sci. Forum* **1999**, 299-3, 44.
46. Chen, Y. L.; Zhang, X. F.; Gong, Y. D.; Zhao, N. M.; Zeng, T. Y. e Song, X. Q.; *J. Colloid Interface Sci.* **1999**, *214*, 38.
47. Kawachi, E. Y.; Bertran, C. A. e Kubota, L. T.; *Biomaterials* **1998**, *19*, 2329.