

WELLINGTON RODRIGUES GUIMARÃES

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DAS
HIDROXIAPATITAS**

Campo Grande

2015

WELLINGTON RODRIGUES GUIMARÃES

MODELAGEM COMPUTACIONAL DAS HIDROXIAPATITAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Petr Melnikov

Co-Orientador: Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento

CAMPO GRANDE

2015

FOLHA DE APROVAÇÃO

WELLINGTON RODRIGUES GUIMARÃES

MODELAGEM COMPUTACIONAL DAS HIDROXIAPATITAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Doutor.

Resultado _____

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

- Prof. Dr. Petr Melnikov

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

- Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

- Prof. Dr. Augustin Malzac

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

- Prof. Dr. Flavio Aristone

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

- Prof. Dr. Marco Antônio Utrera Martines

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

- Prof.^a Dra. Rosângela Silva Rigo

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

- Prof.^a Dra. Lourdes Zélia Zanoni Consolo

*Dedico este trabalho aos meus familiares, amigos e
ao grande cientista Professor Dr. Petr Melnikov.*

AGRADECIMENTOS

Durante a realização deste trabalho eu contei com a colaboração direta ou indireta de um grupo muito grande de pessoas, às quais sou profundamente grato. Sendo assim, gostaria de agradecer:

Ao meu orientador Prof. Dr. Petr Melnikov, por me aceitar como orientado, pela amizade, pela plena dedicação e profissionalismo na execução deste trabalho, pela compreensão nos momentos de dificuldades e por compartilhar seu vasto conhecimento com tanta generosidade.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento, pela orientação, pela amizade, por dividir seus conhecimentos sempre dando apoio e incentivo para que os objetivos fossem atingidos com a precisão e qualidade requeridas.

A Prof.^a Dra. Lourdes Zélia Zanoni Consolo, pela amizade, pelas contribuições ao meu conhecimento na área da Medicina e sugestões na elaboração da tese.

Ao Coordenador do Programa Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos, pela boa disposição, paciência e orientações durante o processo de elaboração da tese.

Ao Prof. Dr. Sergey V. Dorozhkin, pelas valiosas sugestões durante a etapa de revisão da literatura.

Ao Doutorando Anderson Fernandes da Silva, pela amizade e principalmente discussões produtivas no campo das Ciências Biológicas e Saúde.

Ao Prof. Dr. Renato Vitalino Gonçalves pela amizade e companheirismo.

Ao Dr. André Luiz Rainho Teixeira, pelas discussões, amizade, respeito, companheirismo, dedicação e incentivos.

Ao Me. Yuri Yasuo Noguchi, pela amizade, companheirismo, discussões e conselhos durante todos esses anos.

A Revisora Prof. Esp. Miriam Benez Martins de Castro, pela amizade, pelas correções, sugestões e principalmente pelo incentivo durante todos esses anos.

Aos professores ministrantes das disciplinas necessárias ao cumprimento dos créditos por contribuírem com meu desenvolvimento acadêmico. Um agradecimento especial

ao Prof. Dr. Danilo Mathias Zanello Guerisoli, que além de haver ministrado a disciplina Biomateriais, contribuiu decisivamente no meu trabalho com sugestões oportunas e pertinentes.

A todos os colaboradores do PPGSD, em especial, a Secretária Sra. Vera Nascimento da Silva e sua Auxiliar, Sra. Áurea Gobi pela paciência e incentivo nos momentos de dificuldades.

A todos os colaboradores da FAMED, em especial (*in memoriam*), a servidora Loadir Aparecida Silva pelo apoio e incentivo nos momentos de dificuldade.

Aos meus colegas alunos do Programa, pelo incentivo e companheirismo durante a realização das disciplinas necessárias à obtenção dos créditos.

Aos meus familiares e amigos (que não há espaço suficiente para listá-los), por estarem ao meu lado em todos os momentos, dando apoio e incentivo. Agradeço a vocês por fazerem parte não só dessa minha conquista, mas também de toda minha trajetória profissional.

A CAPES, FUNDECT (agências de fomento à pesquisa) e a PROPP/UFMS, pelo suporte financeiro e incentivo para a realização deste trabalho.

Finalmente, a todas as pessoas que embora não estejam relacionadas aqui, também contribuíram para a realização desta pesquisa.

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Raios iônicos dos principais íons de carga 2^+ de interesse para as hidroxiapatitas	20
Tabela II - Características cristalográficas dos principais fosfatos de cálcio	21
Tabela III - Características cristalográficas dos principais fosfatos de estrôncio.....	24
Tabela IV - Características cristalográficas das soluções sólidas contendo cálcio e estrôncio.....	26
Tabela V - Comparação de capacidade de diferentes métodos da modelagem de hidretos dos elementos do Grupo 5A com os dados de raios-X (distâncias em Å e energias em kcal/mol)	42
Tabela VI - Comparação de modelos de HA e HA substituída por Zn na posição do cálcio central conforme nossos dados e dados da literatura	52
Tabela VII - Distâncias interatômicas (Å) e energias (kcal/mol) dos modelos de hidroxiapatita e hidroxiapatita substituída por Sr, Ba, Ra, Pb e Cd conforme nossos dados	55
Tabela VIII - Distâncias interatômicas (Å) da HA cálcica e hidroxiapatitas substituída por Sr, Ba, Ra, Pb e Cd conforme as fontes literárias	56
Tabela IX - Distâncias interatômicas (Å), ângulo tetraédrico ($^{\circ}$) e energia (kcal/mol) dos modelos de HA clássica e Sr-HA com troca do ânion PO_4 por AsO_4 e VO_4 , conforme nossos dados	60
Tabela X - Distâncias interatômicas (Å) e ângulo tetraédrico ($^{\circ}$) da HA clássica e Sr-HA com troca do ânion PO_4 por AsO_4 e VO_4 , conforme as fontes literárias.....	61
Tabela XI - Distâncias interatômicas (Å), ângulos ($^{\circ}$) e energias (kcal/mol) para as variedades do tricálcio fosfato (whitlockita), conforme nossos dados	67
Tabela XII - Distâncias interatômicas (Å) e ângulos ($^{\circ}$) para as variedades do tricálcio fosfato (whitlockita) pertencentes aos três grupos espaciais, conforme fontes literárias	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura geral do osso, de [1] com permissão do autor.	18
Figura 2 - Estrutura da HA sintética. (a) Vista superior e (b) vista lateral.	30
Figura 3 - Modelo representativo da amônia otimizado através do Spartan'14.	41
Figura 4 - Modelo da molécula isolada da hidroxiapatita em relação ao cálcio central, otimizada pelo MM+.	44
Figura 5 - Modelo da hidroxiapatita tendo zinco como substituto na posição do cálcio central.	45
Figura 6 - Modelo da hidroxiapatita tendo berílio como substituto na posição do cálcio central.	47
Figura 7 - Modelo da hidroxiapatita tendo níquel como substituto na posição do cálcio central.	48
Figura 8 - Modelo da hidroxiapatita tendo cobalto como substituto na posição do cálcio central.	48
Figura 9 - Modelo da hidroxiapatita tendo mercúrio como substituto na posição do cálcio central.	50
Figura 10 - Modelo da hidroxiapatita tendo estanho como substituto na posição do cálcio central.	50
Figura 11 - Modelo da hidroxiapatita tendo cádmio como substituto na posição do cálcio central.	53
Figura 12 - Modelo da hidroxiapatita tendo rádio como substituto na posição do cálcio central.	55
Figura 13 - Modelos de arsênio-apatita (a) e vanadato-apatita (b).	58
Figura 14 - Modelo da Sr-HA sem substituições aniônicas.	62
Figura 15 - Modelo da Sr-HA com substituição do ânion PO_4 por AsO_4	62
Figura 16 - Modelo da Sr-HA com substituição do ânion PO_4 por VO_4	63

Figura 17 - Modelos do isômero 1 com três conformers (a), (b) e (c).	66
Figura 18 - Modelos do isômero 2 com dois conformers (a) e (b).	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	ADENOSINE TRI-PHOSPHATE
HA	HIDROXIAPATITA
Hex.	HEXAGONAL
ICSD	INORGANIC CRYSTAL STRUCTURE DATABASE
MD	MOLECULAR DYNAMICS
MM	MOLECULAR MECHANICS
Mon.	MONOCLÍNICO
QM	QUANTUM MECHANICS
RMN	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
Romb.	ROMBOÉDRICO
Sist.	SISTEMA CRISTALINO
Tricl.	TRICLÍNICO

LISTA DE SÍMBOLOS

Å	Angström
a, b, c, α, β e γ	Parâmetros da célula unitária
at%	Porcentagem atômica
°C	Grau Celsius
kcal/mol	Quilocaloria por mol

RESUMO

MODELAGEM COMPUTACIONAL DAS HIDROXIAPATITAS

O presente trabalho foi desenvolvido com o intuito de realizar a modelagem computacional da hidroxiapatita e seus derivados. Este composto na sua forma natural é componente básico do osso humano e ao mesmo tempo, na forma artificial, é usado como um dos melhores materiais ortopédicos. Foram construídos modelos computacionais para a hidroxiapatita na sua forma clássica e substituições catiônicas e aniônicas, levando em conta os raios iônicos adequados, também foram levadas a cabo. A comparação de vários softwares de modelagem disponíveis atualmente mostrou que no caso do arranjo estrutural deste tipo, HyperChem 7.5 com o campo de força MM+ pode ser considerado como melhor instrumento. Foi mostrado que os modelos das hidroxiapatitas substituídas no cátion rendem boas aproximações aos resultados obtidos pela difratometria de raios-X, permitindo preencher os *gaps* na informação estrutural para compostos desconhecidos ou difíceis de serem sintetizados, como no caso da hidroxiapatita contendo o elemento rádio. Por outro lado, os modelos das hidroxiapatitas substituídas nos ânions mostram a capacidade de elementos como arsênio e vanádio de formar tetraedros com parâmetros de rede semelhantes aos encontrados no banco de dados estrutural. Além disso, foi realizada a modelagem da estrutura do tricálcio fosfato comparando o arranjo atômico dos dois isômeros e seus conformers. Como conclusão geral, pode-se dizer que as substituições na matriz $\text{Me}_5(\text{TO}_4)_3\text{A}$ onde Me = metal bivalente, T = não metal formador de tetraedros e A = OH ou halogenetos é um caminho para se obter as combinações desejáveis para aplicações na ortopedia.

Palavras-chave: Hidroxiapatita, Modelagem Computacional.

ABSTRACT

COMPUTATIONAL MODELING OF HYDROXYAPATITES

The present study is aimed to carry out computerized modeling of hydroxyapatite and some derivatives. This compound in its natural form is a basic component of human bone and, at the same time, in its artificial form, is used as one of the best orthopedic materials. The models were built up for both classical and substituted varieties, in which its constituents have been replaced by the cations and anions with suitable ionic radii. The comparison of a number of modeling softwares presently available shows that in the case of such structural arrangements the HyperChem software with MM+ Force Field may be considered as the best resource. It could be shown that the hydroxyapatite models substituted in cation sites render good approximations to the results obtained using X-ray techniques. Thus, one is capable to fill the gap in structural information for the compounds still unknown or difficult to be synthesized. Radium hydroxyapatite is a promising example. On the other hand, the modeling of hydroxyapatites substituted in anion sites allowed to elucidate the capacity of arsenic and vanadium as elements to form tetrahedra with close cell parameters. Further, models of tricalcium phosphate structure have been built in order to compare atomic arrangement of both its isomers and their conformers. It can be added, as a general conclusion, that the substitutions in the matrix $\text{Me}_5(\text{TO}_4)_3\text{A}$ where Me - bivalent metal, T - metalloid forming TO_4 tetrahedra, and A - OH, F, Cl or Br, is a way to obtain the compositions for orthopedic applications.

Key Words: Hydroxyapatite, Computerized Modeling.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 O TECIDO ÓSSEO	18
2.2 PRINCIPAIS FOSFATOS DE CÁLCIO.....	20
2.3 FOSFATOS DE ESTRÔNCIO E SOLUÇÕES SÓLIDAS Ca-Sr.....	24
2.4 HIDROXIAPATITA	27
2.5 MODELAGEM MOLECULAR.....	31
2.5.1 Softwares de Modelagem Molecular Usados no Presente Trabalho.....	34
2.5.2 Aplicação dos Métodos de Modelagem.....	35
3 OBJETIVOS.....	38
3.1 OBJETIVO GERAL	38
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4 MATERIAL E MÉTODO.....	39
4.1 MODELAGEM DAS HIDROXIAPATITAS.....	39
4.2 DADOS ESTRUTURAIS	39
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1 TESTES PARA A ESCOLHA DA FERRAMENTA MAIS ADEQUADA DE MODELAGEM, NO CASO DE HIDRETOS DE ELEMENTOS DO GRUPO 5A	41
5.2 MODELAGEM DAS VARIEDADES DA HIDROXIAPATITA.....	43
5.2.1 Modelos com Substituições Catiônicas	43
5.2.2 Modelos com Substituições Aniônicas	57
5.2.3 Modelagem do Tricálcio Fosfato	64

6 CONCLUSÕES	69
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
8 APÊNDICE	76
8.1 DESCRIÇÃO DOS PASSOS DE UTILIZAÇÃO DOS SOFTWARES	76
8.1.1 Etapas de Otimização no Guemical 2.98	76
8.1.2 Etapas de Otimização no Spartan'14	77
8.1.3 Etapas de Otimização no HyperChem 7.5	77
8.2 RESULTADOS DOS CÁLCULOS (OUTPUT) DOS PRINCIPAIS MODELOS	79
8.2.1 Hidroxiapatita	79
8.2.2 Zn-Hidroxiapatita	79
8.2.3 Be-Hidroxiapatita.....	80
8.2.4 Ni-Hidroxiapatita.....	81
8.2.5 Co-Hidroxiapatita.....	81
8.2.6 Hg-Hidroxiapatita.....	82
8.2.7 Sn-Hidroxiapatita.....	83
8.2.8 Cd-Hidroxiapatita.....	84
8.2.9 Ra-Hidroxiapatita.....	85
8.2.10 As-Hidroxiapatita	85
8.2.11 V-Hidroxiapatita.....	86
8.2.12 Sr-Hidroxiapatita.....	87
8.2.13 Sr-As-Hidroxiapatita	88
8.2.14 Sr-V-Hidroxiapatita	89

1 INTRODUÇÃO

Ossos são órgãos esbranquiçados, muito duros, que se unem aos outros por intermédio das juntas ou articulações constituindo o esqueleto. É uma forma especializada de tecido conjuntivo cuja principal característica é a mineralização (cálcio) de sua matriz óssea (fibras colágenas e proteoglicanas). Esta é a descrição mais abrangente que existe na literatura e já chama atenção sobre a relevância dos estudos mais aprofundados acerca dos componentes deste tecido. Devido a trauma ou patologia, a necessidade de substituição deste tecido foi amplamente abordada pela implantologia, intensificada na segunda metade do século passado.

Atualmente, está em foco o estudo dos biomateriais (especialmente as biocerâmicas de ortofosfato de cálcio) que fazem a reposição do tecido e promovem a regeneração do tecido substituído. São estes estudos de obtenção e bioatividade de novos biomateriais que formam o cenário atual da engenharia de tecidos, onde muitos cientistas de várias disciplinas concentram esforços para obter um substituto ósseo ideal. Uma ferramenta que apresenta grande aplicabilidade no estudo do comportamento de novos materiais, bem como na investigação da estrutura molecular em si é a modelagem molecular. A escolha por esta técnica tem levado pesquisadores a atingirem resultados promissores, uma vez que na última década os softwares tornaram-se mais acessíveis e altamente especializados.

O recente progresso no design de biomateriais foi atingido em grande parte pelo notável avanço na compreensão da biologia molecular das células e, conseqüentemente, das estruturas formadas por estas células. Diversos métodos têm sido desenvolvidos para descrever todos estes fenômenos de modo pleno, pois só assim se atinge o controle necessário da resposta do biomaterial *in loco*.

A modelagem molecular das apatitas e posteriores substituições estruturais fornecem informações significativas para a subsequente obtenção experimental de novos compostos. Neste trabalho empregar-se-á a modelagem molecular no estudo de apatitas, bem como as possíveis substituições do cálcio/fósforo por outros bioelementos presentes no metabolismo do osso.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O TECIDO ÓSSEO

Evidentemente que a classificação formal do osso não deva ser tão simples, contudo de um modo geral, os ossos do corpo humano podem ser separados pela sua geometria em longos, curtos ou laminares e pela densidade em esponjoso ou compacto. Tomamos como exemplo a anatomia de um osso longo (Figura 1). Ele apresenta uma região esponjosa situada nas extremidades chamada de epífise e um corpo cilíndrico central em que se encontra o canal medular, esta região é chamada de diáfise. Os ossos são revestidos externa e internamente por membranas denominadas perióstio e endóstio, respectivamente. Ambas as membranas são vascularizadas o que é importante na nutrição e oxigenação das células do tecido ósseo

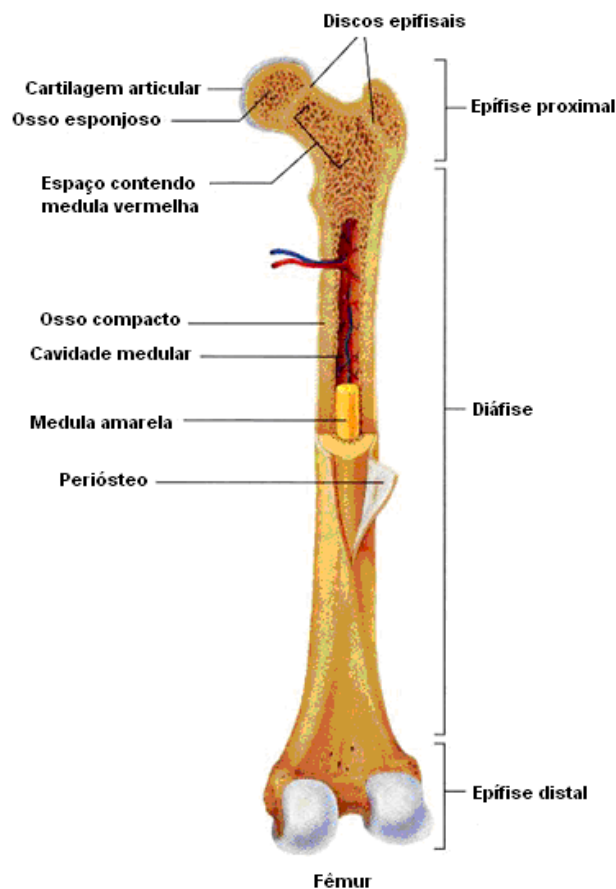


Figura 1 - Estrutura geral do osso, de [1] com permissão do autor.

O tecido ósseo maduro é composto por 60% a 70% (peso seco) de substância mineral e 30% a 40% pela matriz orgânica, principalmente (85%-99%) pelas fibrilas de colágeno tipo I [2]. A substância mineral é cristalizada principalmente como cristais iônicos de hidroxiapatita (HA) carbonatada não estequiométrica de pequena área específica (100-200 m/g) [3]. Dois fatores estão envolvidos na atividade da superfície: a área da superfície e as propriedades físico-químicas da superfície. Estas propriedades determinam o tipo da reação, enquanto que a área da superfície determina a quantidade das reações. A combinação de ambos os fatores torna a substância mineral óssea muito ativa metabolicamente. Consequentemente os cristais têm uma ampla interface com os fluidos extracelulares. Por exemplo, o conteúdo cristalino em uma pequena vértebra lombar (L1 ou L2), com o peso seco de 30 g, tem uma área específica comparada ao tamanho de um campo de futebol [3].

O mineral ósseo é metabolicamente ativo: variadas e numerosas interações entre íons do fluido extracelular e íons que constituem os cristais da apatita são, portanto, possíveis. De fato, desde a formação inicial do mineral ósseo, passando pelo crescimento, amadurecimento até sua dissolução, os cristais de apatita interagem com a água da matriz óssea. O esqueleto apresenta 99% do conteúdo de cálcio do corpo, 85% do conteúdo de fósforo, 35% de sódio, 80% de carbonatos e 60% de magnésio [4].

Quanto ao mineral ósseo no nível do cristal, a substância mineral óssea, que é composta de fosfatos de cálcio, apresenta dois papéis fundamentais: biomecânico e metabólico. O primeiro é responsável pela estabilidade estrutural do esqueleto, via formação de um material rígido com a matriz orgânica. O segundo destaca-se quando o mineral ósseo torna-se capaz de armazenar cálcio, fosfatos inorgânicos e outros íons. O mineral ósseo é um reservatório dos mais variados íons que abastecem os fluidos do corpo e, portanto, controlam certas constantes biológicas. O mineral ósseo também contém íons normalmente ausentes nos fluidos corporais (estrôncio, zinco, chumbo, flúor, etc.). O papel metabólico da substância mineral óssea é reforçado pela superfície específica dos cristais apresentarem um alto grau de alongamento [4]. Os principais íons envolvidos no metabolismo do tecido ósseo e seus raios iônicos estão listados na Tabela I.

Tabela I - Raios iônicos dos principais íons de carga 2⁺ de interesse para as hidroxiapatitas*)

Cátion	Raio Iônico (Å)
Berílio	0,35
Ferro	0,64
Níquel	0,69
Cobalto	0,72
Zinco	0,74
Cádmio	0,95
Cálcio	0,99
Mercúrio	1,02
Estrôncio	1,12
Estanho	1,18
Bário	1,34
Rádio	1,62

*) International Tables for Crystallography, 2014

2.2 PRINCIPAIS FOSFATOS DE CÁLCIO

Na Tabela II estão destacados os principais fosfatos de cálcio. Suas características cristalográficas estão resumidas numa recente publicação [1].

No sistema ternário $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ são conhecidos onze ortofosfatos de cálcio não substituídos, possuindo uma relação molar entre 0,5 e 2,0 [5,6]. A acidez e solubilidade em água serão determinadas pela relação molar Ca/P em proporção inversa.

Tabela II - Características cristalográficas dos principais fosfatos de cálcio

Composição	Sist.	Parâmetros de rede						Ficha
		a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	ICSD
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Tricl.	5,610	11,89	6,460	98,60	118,00	83,40	72-1137
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	Tricl.	7,557	8,253	5,550	109,87	93,68	109,15	70-13,81
$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Mon.	10,47	15,15	6,37	-	150,13	-	04-0740
CaHPO_4	Tricl.	6,900	6,650	7,000	96,35	103,90	88,73	77-0128
$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Tricl.	19,87	9,630	6,875	89,28	92,22	108,95	74-1301
$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Mon.	12,88	27,28	15,219	-	126,2	-	29-0359
$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Romb.	10,43	-	37,375	-	-	-	70-2065
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Hex.	9,424	-	6,879	-	-	-	74-0566
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$	Hex.	9,364	-	6,881	-	-	-	87-2462
$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	Mon.	7,023	11,98	9,473	-	90,90	-	70-1379
$\text{Ca}_x\text{H}_y(\text{PO}_4)_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$ n = 3-4,5; 15-20% H_2O							a m o r f o	
$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ (0<x<1)							a m o r f o	

Monohidrato de monofosfato de cálcio $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (ou monohidrato de dihidrogenofosfato de cálcio) é o mais ácido e o mais solúvel entre todos os fosfatos aqui discutidos. Ele nunca se encontra nas calcificações biológicas. É empregado como fertilizante (“superfosfato triplo”). Na medicina é usado como componente de vários cimentos auto-endurecíveis [7].

Monocalciofosfato anidro $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ (ou dihidrogenofosfato de cálcio anidro) tem a mesma composição que o composto acima, mas sem água de cristalização. Esse fosfato também não está presente nas calcificações biológicas. Não existem dados sobre sua aplicação na medicina devido à sua alta acidez, provocada pela hidrólise com água do meio ambiente, pois o composto é altamente higroscópico. Em princípio, não é de se esperar que as propriedades do hidrato sejam diferentes desse composto sem água de cristalização. Portanto, o interesse dos pesquisadores é focado no $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [8].

Dihidrato de dicalciofosfato $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (ou dihidrato de monohidrogenofosfato de cálcio, também conhecido como o mineral brushita) cristaliza facilmente das soluções aquosas [9]. Ele se decompõe a temperatura maior que 80°C e tem importância biológica já que está presente nas calcificações patológicas (cálculos dentários, cristalúria, calcificação das cartilagens e cálculos renais). O composto pode ser considerado intermediário tanto na mineralização do osso como na dissolução do esmalte em ácidos (erosão dentária). Na medicina é utilizado na preparação dos cimentos à base de fosfatos de cálcio e na remineralização dos dentes [10]. Esse fosfato vem sendo utilizado também na proteção contra as cáries juntamente com os compostos contendo flúor [11]. O composto não é tóxico nem corrosivo.

A forma anidra da brushita (ou hidrogenofosfato de cálcio anidro, também conhecido como mineral monetita) não se encontra nas calcificações normais e nem tão pouco patológicas. Não tem aplicação na medicina. Porém o composto possui boa biodisponibilidade e, portanto, é usado como componente de creme dental; na suplementação de cálcio em forma de farinhas enriquecidas; e ainda em massas para macarrão [12].

Octafosfato de cálcio ou ainda octacalciofosfato $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ é frequentemente encontrado como intermediário transitório durante a precipitação dos ortofosfatos de cálcio termodinamicamente mais estáveis [13]. Do ponto de vista estrutural, octacalciofosfato, consiste de camadas de apatita (com um arranjo de cálcio e fosfato semelhante à hidroxiapatita) [14]. O composto tem grande importância biológica já que é um dos componentes mais estáveis dos cálculos dentários e urinários no ser humano [15]. Ele tem um papel decisivo *in vivo* na formação de biominerais apatíticos [16]. No que diz respeito às calcificações patológicas, o octacalciofosfato foi observado como precursor da apatita que precipita nas válvulas cardíacas naturais e artificiais [17]. Em cirurgias, octacalciofosfato é usado para implantes nos defeitos ósseos [18]. De um modo extenso, foram estudadas as propriedades do composto na interface, visando esclarecer a capacidade da cristalização em função da energia interfacial [13].

Beta-tricálcio fosfato $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (ou β -ortofosfato de cálcio tribásico, mineral whitlockita) não pode ser precipitado das soluções aquosas [1]. Esse composto

encontra-se nos cálculos dentários e urinários, nos cálculos salivares, na cartilagem artrítica, igualmente como em alguns depósitos nos tecidos moles [19-21]. É usado na biomedicina para a preparação dos cimentos a base de fosfato de cálcio [22].

Alfa-tricálcio fosfato $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (ou α -ortofosfato de cálcio tribásico) é a fase de alta temperatura do β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, ou seja, possuem a mesma composição porém suas estruturas cristalinas diferem. A fase beta é mais estável que a fase alfa [23], entretanto, α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ é mais reativo em sistemas aquosos, apresenta uma energia específica mais alta e pode ser hidrolisado formando uma mistura de outros fosfatos de cálcio [13]. Nunca ocorre nas calcificações biológicas, mas é empregado em cimentos de fosfatos de cálcio [24].

O ortofosfato de cálcio amorfo, $\text{Ca}_x\text{H}_y(\text{PO}_4)_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$ $n = 3-4,5$; 15-20% H_2O é um dos onze ortofosfatos de cálcio não substituídos estequiometricamente, já que qualquer tentativa de substituição necessitaria de conhecimento prévio dos sítios cristalográfico dos elementos envolvidos. A impossibilidade de caracterização por difratometria de raios-X levou os pesquisadores a propor uma unidade estrutural básica ordenada nas curtas distâncias, chamada de cluster de Posner [25,26]. O ortofosfato de cálcio amorfo é um composto promissor devido a sua fácil lixiviação produzindo os componentes da hidroxiapatita a ser formada e utilizada na recuperação do tecido ósseo.

Hidroxiapatita deficiente em cálcio $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ ($0 < x < 1$) pode ser facilmente preparada pela adição simultânea das soluções contendo cálcio e fósforo à água fervente [27]. O composto apresenta diversas características semelhantes as do ortofosfato amorfo acima mencionado. A mais marcante delas consiste na variabilidade da relação molar Ca/P. Devido a sua não estequiometria o composto geralmente tem capacidade de absorver na sua superfície os íons procedentes do meio ambiente em que se encontram, incluindo os reagentes usados no preparo [28].

O tetrafosfato de cálcio $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ (mineral hilgenstockita) é o mais básico dos fosfatos conhecidos que não pode ser precipitado das soluções aquosas. A via usual do seu preparo é pela reação na fase sólida [29]. O composto nunca foi identificado nas calcificações biológicas. Na medicina ele é usado durante a preparação de vários cimentos auto-endurecíveis [30].

Os dados referentes à hidroxiapatita estequiométrica serão expostos de forma detalhada mais adiante.

2.3 FOSFATOS DE ESTRÔNCIO E SOLUÇÕES SÓLIDAS Ca-Sr

Os fosfatos de estrôncio têm atraído pouca atenção em comparação aos fosfatos de cálcio recém discutidos, devido ao seu uso limitado nas aplicações práticas. Menos ainda é conhecido sobre a síntese das soluções sólidas com outros metais bivalentes, principalmente o cálcio. De qualquer modo, as composições dos fosfatos de estrôncio (Tabela III) imitam as dos fosfatos de cálcio (Tabela II).

Tabela III - Características cristalográficas dos principais fosfatos de estrôncio

Composição	Sist.	Parâmetros de rede						Arquivo ICSD
		a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	
$\text{Sr}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Tricl.	5,790	12,02	6,880	97,95	118,33	84,83	44-0796
$\text{Sr}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	Tricl.	6,745	7,083	7,801	103,98	96,97	109,70	88-1545
SrHPO_4	Tricl.	7,184	6,790	7,256	94,68	104,97	88,77	70-1215
$\alpha\text{-Sr}_3(\text{PO}_4)_2$	Romb.	5,389	-	19,795	-	-	-	14-0271
$\text{Sr}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$		Não indexado						20-1208

Os métodos de preparação são praticamente iguais àqueles da fabricação dos fosfatos de cálcio (síntese a partir de soluções [31]) com os quais os fosfatos de estrôncio são isoestruturais. No entanto, o fato de o octafosfato de estrôncio não ser formado nas condições idênticas à formação do octafosfato de cálcio marca a diferença entre esses compostos desde a síntese até propriedades cristalográficas. É por isso que as técnicas de obtenção da hidroxiapatita cálcica não devem ser copiadas

indiscriminadamente [13,32]. De qualquer modo, os dados referentes a esses fosfatos mostram que ambos podem ser recomendados para artroplastia de quadril [33].

Nos últimos anos foram realizadas as substituições de cálcio na hidroxiapatita e demais fosfatos. Para a finalidade do presente trabalho, serão discutidos os compostos à base de hidroxiapatita contendo cálcio. O método mais comum para a síntese é simples: introduzir na reação as quantidades crescentes do sal de estrôncio, geralmente seu nitrato ou cloreto (dependendo do ânion do sal de cálcio). Foram propostos métodos da síntese em fase sólida, mas estes são pouco viáveis devido à lenta difusão mesmo a altas temperaturas. Recentemente foi elaborado o método da síntese à temperatura ambiente a partir do monohidrogenofosfato de amônio e do hidróxido de estrôncio octahidratado. Foi mostrado que a síntese em fase sólida à temperatura ambiente permite obter um composto de baixa cristalinidade contendo cinco moles de água. Essas propriedades fazem com que o composto obtido possua maior solubilidade em comparação às hidroxiapatitas propostas até o momento. Isto permite considerá-lo como um promissor biomaterial [32].

A Tabela IV ilustra os parâmetros **a** e **c** da rede cristalina hexagonal dos compostos parcialmente substituídos, onde pode se observar a linearidade do seu comportamento (razão Ca/Sr). Isto significa que a regra de Vegard vem sendo obedecida e realmente trata-se das substituições nos sítios de cálcio, o que caracteriza a formação das soluções sólidas de substituição e não de intercalação.

O refinamento de parâmetros usando o método de Rietveld permitiu concluir que a substituição do cálcio pelo estrôncio nas amostras obtidas em fase sólida ocorre exatamente nos chamados sítios Ca(2). Curiosamente, as amostras nanocristalinas mostram a preferência aos sítios Ca(1) para as concentrações de estrôncio até 3,5 at%. Para as concentrações maiores ou iguais a 6 at% são preferidos os sítios Ca(2). Os autores supõem que as preferências para os sítios Ca(2) são devidas ao fato de que esse sítio seja formado pelos triângulos de oxigênios, sendo que o sítio Ca(1) é formado pelas colunas que cruzam o eixo **c**. São possíveis também as localizações mistas do estrôncio. Essas considerações estruturais estão amplamente discutidas em [34]. Ultimamente foram publicados dados mostrando que os compostos correspondentes à concentração Ca:Sr = 1:1 possui menor grau de cristalinidade, o que indica certo desordenamento da estrutura [35].

Tabela IV - Características cristalográficas das soluções sólidas contendo cálcio e estrôncio

Composição	Ca/Sr	Parâmetros de rede		Arquivo ICSD
		a (Å)	c (Å)	
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	-	9,424	6,879	74-0566
$\text{Ca}_{9,42}\text{Sr}_{0,18}\text{H}_{0,4}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{1,6}$	52,3	9,392	6,890	82-1429
$\text{Ca}_9\text{Sr}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	9,0	9,46	6,92	34-0484
$(\text{Ca}_{8,98}\text{Sr}_{1,02})(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	8,8	9,435	6,908	89-5631
$\text{Ca}_8\text{Sr}_2(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	4,0	9,486	6,951	34-0483
$(\text{Ca}_{7,684}\text{Sr}_{2,316})(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	3,3	9,495	6,971	89-5632
$\text{Ca}_7\text{Sr}_3(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	2,3	9,51	6,99	34-0482
$\text{Ca}_6\text{Sr}_4(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1,5	9,55	7,03	34-0480
$\text{Ca}_5\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1,0	9,58	7,07	34-0479
$\text{Ca}_4\text{Sr}_6(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,7	9,62	7,10	34-0481
$(\text{Ca}_{3,616}\text{Sr}_{6,384})(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,7	9,631	7,124	89-5633
$\text{Ca}_3\text{Sr}_7(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,4	9,659	7,159	34-0478
$\text{Ca}_2\text{Sr}_8(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,3	9,68	7,19	34-0477
$\text{CaSr}_9(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,1	9,732	7,248	34-0476
$\text{Sr}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	-	9,745	7,265	70-1511

2.4 HIDROXIAPATITA

A hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (chamada na literatura de HA, HAP ou OHap) é um composto cristalino presente de modo abundante no osso humano. A HA encontrada no tecido ósseo contém metais bioativos, o que é natural, uma vez que o osso é metabolicamente ativo. Já na síntese industrial do composto, obtém-se um pó com mais de 98% de pureza, sendo que as impurezas estão presentes em forma de átomos ou moléculas que, de acordo com estudos realizados, não apresentam nenhuma toxicidade [36]. A HA sintética é considerada biocompatível não somente por sua composição, mas também pelos resultados da sua implantação *in vivo*, que demonstraram a ausência de toxicidade local ou sistêmica, não observando inflamação ou qualquer outra resposta ao corpo estranho. Desde 1970, o produto vem sendo comercializado em forma de discos, blocos e cilindros tendo recebido considerável atenção no campo da cirurgia plástica, ortopédica e odontológica [37-39].

Do ponto de vista físico-químico, a HA sintética é muito semelhante ao osso esponjoso humano. A diferença de composição com a mineral consiste na ausência de elementos de terras raras que geralmente estão presentes no minério em quantidades até 3%. A alta porosidade que caracteriza a HA faz dela uma estrutura osteocondutiva que permite ser invadida pelo tecido conjuntivo proveniente do osso circundante para posteriormente se ossificar, mantendo em seu interior os indicadores de sua origem. A HA não demonstra propriedade osteogênica ou osteoindutora, porém quando implantada em um defeito ósseo mostra atividade osteocondutora [4]. No entanto, a existência desta propriedade na presença de substâncias osteoindutoras como as proteínas ósseo-morfogênicas, melhoram suas características.

A HA é um dos materiais cerâmicos mais utilizados no campo de biomateriais e engenharia de tecidos, sendo um dos principais produtos empregados em aplicações clínicas para regeneração óssea e dentária devido ao conjunto de características peculiares acima mencionadas. A mais importante delas é a sua capacidade de admitir uma grande variedade de substituições isomórficas, mantendo sua estrutura cristalina intacta, com pequenos deslocamentos dos parâmetros de rede [29].

Quando HA se apresenta na forma de nanocristais com dimensões de cerca de 4x50x50 nm, pode ocorrer uma diferença de comportamento entre o produto natural e sintético [40]. Sabe-se que a maior parte das HA sintéticas são estequiométricas e que a estrutura permite substituições de cátions bivalentes, no lugar do Ca^{2+} , tais como: Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , Ni^{2+} , Cr^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Sr^{2+} , Pb^{2+} , Ba^{2+} , Ra^{2+} e Cd^{2+} sempre que os raios iônicos são compatíveis com o sítio na estrutura. É bem conhecido que ânions como VO_4^{3-} , F^- e outros halogenetos podem substituir o PO_4^{3-} e OH^- . Estas substituições alteram sua estabilidade térmica, cristalinidade, parâmetros de rede, dimensões dos cristais, solubilidade e propriedades texturais, bem como a reatividade da superfície. Portanto, a resposta biológica da HA dopada, *in vitro* e *in vivo*, naturalmente é influenciada gradativamente por estas substituições. No entanto, devido à carga diferente do íon, a substituição com CO_3^{2-} produz a deformação da estrutura já que uma carga positiva a mais exige o aumento dos grupos OH e reagrupamento dos oxigênios. A capacidade para substituição pode ser utilizada para a remoção dos íons de elementos bivalentes tóxicos, em particular o chumbo [41,42].

A hidroxiapatita é o fosfato de cálcio mais estável em temperaturas normais e pH entre 4 e 12. Na literatura, vários métodos para prepará-la na forma cristalina têm sido relatados, incluindo reações de estado sólido, técnicas de plasma, crescimento de cristais em condições hidrotermais, hidrólise por camada de outros fosfatos de cálcio e cristalização sol-gel. Essencialmente, a síntese de HA por meio de soluções aquosas supersaturada é vantajosa devido ao baixo custo e simplicidade, no entanto a maioria dos procedimentos sintéticos levou a formação de produtos não estequiométricos [1,43]. Dependendo da técnica, a composição do produto final pode acusar desvios da estequiometria. Isto faz com que as vacâncias, tanto aniônicas como catiônicas sejam preenchidas pelos íons presentes no meio de reação: nitratos, carbonatos, meta- e pirofosfatos, potássio, sódio e cloreto. Estes são geralmente introduzidos a partir do sistema precipitante. A contaminação da HA com estes íons ou formação de hidroxiapatita deficiente em cálcio acarreta mudanças significativas de suas características cristalográficas e morfologia cristalina diversa àquela estequiométrica. Portanto, cada lote do produto sintético deve ser controlado por meio da difratometria de raios-X [44].

A estrutura cristalina da HA tem simetria hexagonal e parâmetros de rede $\mathbf{a} = \mathbf{b} \neq \mathbf{c}$, $\alpha = \beta = 90^\circ$ e $\gamma = 120^\circ$ [45]. Considerando-se as diferentes posições ocupadas

por átomos de cálcio e oxigênio no grupo espacial $P6_3/m$, a sua fórmula por unidade de célula pode ser escrita como $\text{Ca}(1)_4\text{Ca}(2)_6[\text{PO}(1)\text{O}(2)\text{O}(3)_2]_6(\text{OH})_2$. Os tetraedros PO_4 formam unidades estruturais básicas, enquanto que a coordenação em diferentes sítios de cálcio define o metaprisma $\text{Ca}(1)\text{O}(1)_3\text{O}(2)_3$ e o poliedro distorcido $\text{Ca}(1)_2\text{O}(1)\text{O}(2)\text{O}(3)_4(\text{OH})$. Conforme se pode ver na Figura 2, as hidroxilas estão coordenadas aos íons $\text{Ca}(2)$. Eles formam triângulos centrados perpendicularmente ao eixo c . A repetição deste padrão ao longo do eixo c dá origem ao túnel OH, onde a unidade de construção é formada por poliedros não piramidais, cada um com uma base triangular (representados na figura por pequenos triângulos) ocupada por três $\text{Ca}(2)$ com um OH no ápice. A disposição desses tetraedros é feita de tal forma que a base do anterior está rotacionada 60° em relação ao posterior. As hidroxilas e os átomos de $\text{Ca}(1)$ se encontram ao longo das colunas paralelas ao eixo c na proporção de 1 para 2 em todo o cristal. Colunas de $\text{Ca}(1)$ com simetria hexagonal formam uma estrutura de favo de mel centrada nas colunas de OH com vértices alternadamente compostos por triângulos de O(1) e O(2) centrados nas colunas $\text{Ca}(1)$ (Figura 2 (a)). A partir do $\text{Ca}(2)$, os íons O(1) e O(2) pertencem no mesmo plano cristalográfico, como mostrado na Figura 2 (b). A estrutura de favo de mel implica que cada coluna $\text{Ca}(1)$ participa em três arestas do hexágono, ou seja, cada coluna $\text{Ca}(1)$ -Y tem três colunas adjacentes, que estão representadas na Figura 2 (a) por L1, L2, L3. A melhor representação gráfica se encontra numa publicação dedicada à apatita parcialmente substituída [46].

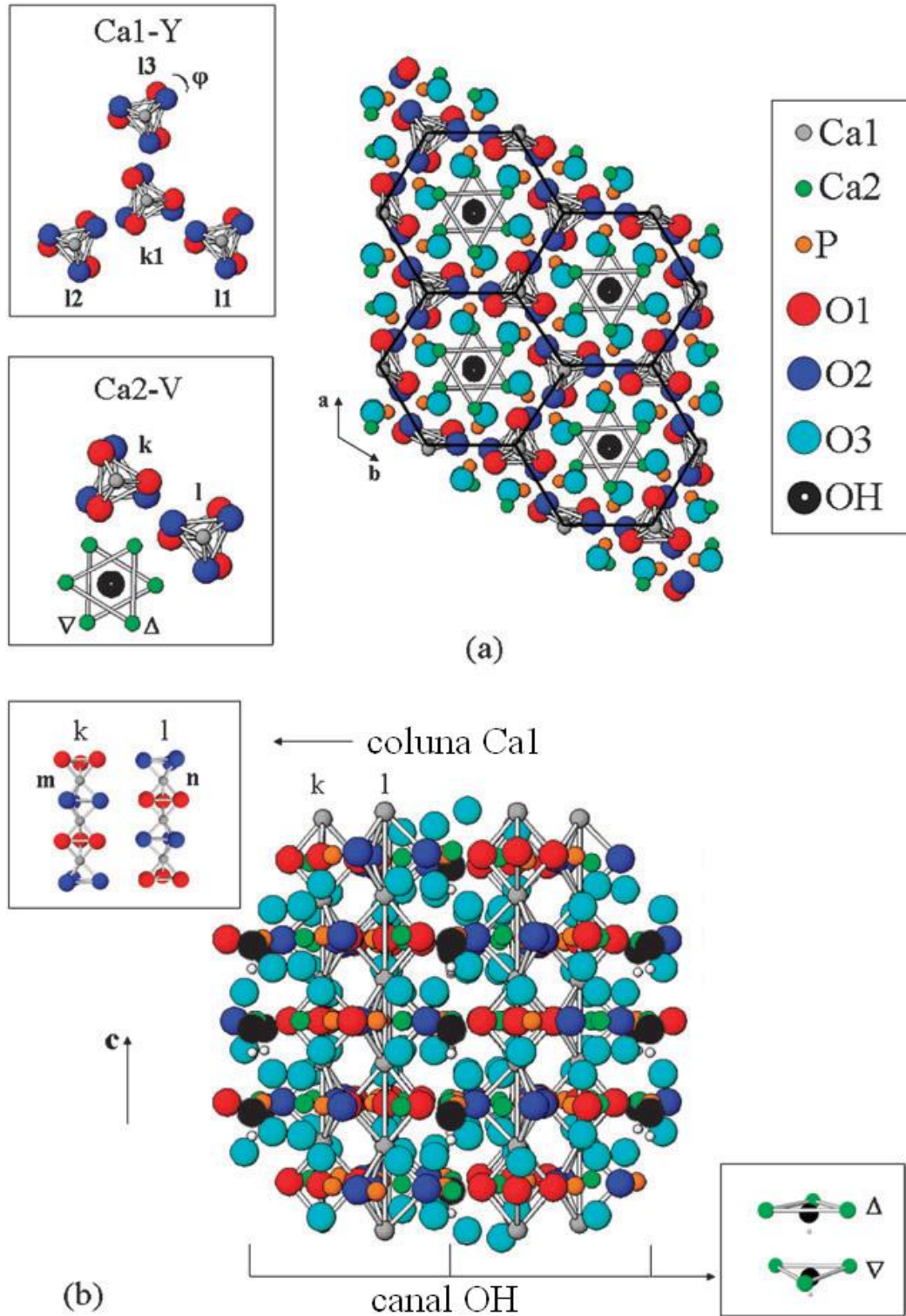


Figura 2 - Estrutura da HA sintética. (a) Vista superior e (b) vista lateral.

2.5 MODELAGEM MOLECULAR

Podemos definir modelagem molecular como o emprego de métodos teóricos e técnicas computacionais utilizados para simulação do comportamento e/ou construção de modelos moleculares.

Como sabemos, o conhecimento de uma estrutura molecular complexa exige grandes esforços experimentais. Existem métodos capazes de caracterizar completamente uma dada estrutura, permitindo sua descrição precisa em termos de distâncias e ângulos de ligação, além de ângulos de torção (ou ângulos diedro) que definem sua conformação. Contudo, em boa parte dos casos, os métodos são limitados determinando apenas substâncias em fase cristalina. Além disto, não há garantia de que a conformação no estado cristalino seja a mesma das moléculas em solução, ou ainda que a geometria assumida no complexo permaneça inalterada após substituições.

Diante de alguns problemas enfrentados experimentalmente quanto à limitação de equipamentos, de processos químicos envolvidos na produção e de gastos elevadíssimos com reagentes, a modelagem da estrutura molecular por métodos computacionais surgiu como uma ferramenta alternativa. Especialmente após o aprimoramento de programas capazes de calcular a estrutura com um compromisso adequado entre velocidade e precisão, somados aos recursos da computação gráfica e à crescente diminuição dos custos de máquinas de alto desempenho capazes de operar estes programas. Atualmente, a modelagem torna-se importante no planejamento de uma pesquisa, pois a partir de seus resultados podemos avaliar a viabilidade de produção ou substituições químicas sem a realização de testes de bancadas, reduzindo tempo de execução e evitando gastos.

Existem duas aproximações que são utilizadas em estudos de modelagem molecular, a modelagem molecular clássica, que inclui os métodos da mecânica molecular (MM) e da dinâmica molecular (MD), e a aproximação quântica (QM), que engloba os métodos *ab initio* e semi-empíricos. De certa forma, a escolha do melhor método a ser utilizado depende das propriedades que se deseja estudar, da precisão dos cálculos que se pretende obter, e da capacidade computacional disponível para a realização dos cálculos.

A ideia geral é de relacionar as propriedades moleculares importantes (estabilidade, reatividade e propriedades eletrônicas) com a estrutura molecular do composto. Para tanto, existem algoritmos desenvolvidos para realizar os cálculos de uma estrutura molecular bem específica. Os resultados fornecidos através da modelagem podem ser comparados com os dados cristalográficos disponíveis em bancos de dados. A modelagem pode ser realizada em escala atômica, abordagem de mesoescala e métodos contínuos (abordagem de regimes macroscópicos). A abrangência da modelagem molecular passa pelos campos da química, biologia, farmácia computacional, ciência de materiais, biomateriais e medicina [47].

A preferência pela MM estaria justificada como método de modelagem supondo que o enfoque “massa-mola” permita chegar a aproximações satisfatórias da estrutura do corpo sólido. Desse modo, as características estruturais do modelo final poderiam ser razoavelmente compatíveis com às do corpo sólido determinadas experimentalmente. A otimização em si ocorre em um curto intervalo de tempo e a estrutura otimizada pela MM serve como input (dados de entrada) para cálculos da MQ.

Os cálculos de campo de força, como também são chamados os cálculos da mecânica molecular consideram as moléculas como um conjunto de átomos que pode ser descrito por forças newtonianas, isto é, uma coleção de partículas unidas por forças harmônicas ou elásticas (o que corresponde exatamente à aproximação de Born-Oppenheimer). Essas forças podem ser descritas como funções de energia potencial com características estruturais, tais como comprimentos de ligação, ângulos de ligação, interações não-ligantes e outras. De um modo geral, a energia total é descrita pela equação [47,48]:

$$E_{CF} = E_{\beta} + E_{\theta} + E_{\omega} + E_{\varphi} + E_{vdW} + E_{el} + E_{acopl}$$

Onde:

E_{CF} é a energia do campo de força (energia potencial);

E_{β} é função de energia potencial para estiramento da ligação entre dois átomos;

E_{θ} representa a energia necessária para alterar (deformar) um certo ângulo formado por 3 átomos;

E_{ω} é o termo do potencial para alterar um certo ângulo entre dois planos formado por um átomo central ligado a outros 3 átomos (diedro impróprio);

E_{ϕ} é a energia torcional para uma rotação em torno de uma ligação (diedro próprio);

E_{vdW} (energia de van der Waals) e E_{el} (energia eletrostática) descrevem as interações entre átomos não diretamente ligados;

E_{acopl} descreve a interdependência ou acoplamento entre os três primeiros termos.

Cada um desses termos da energia representa a diferença de energia entre uma molécula real e uma molécula hipotética, sendo que todos os parâmetros estruturais, como comprimentos de ligação e ângulos de ligação, estão exatamente em seus valores ideais ou naturais. Uma conformação molecular estável corresponde a um mínimo da superfície de energia potencial, que pode ser localizado pela minimização de E_{CF} como uma função das coordenadas nucleares [49]. Assim, a partir de um conjunto de dados de entrada uma geometria inicial é especificada, e então, a energia calculada.

Calculando-se a energia para diversos valores de coordenadas de um dado sistema molecular dependendo do campo de força a qual está submetido, pode-se explorar a superfície de energia potencial para o mesmo. Dependendo das dimensões e características do sistema, a superfície apresentará um grande número de mínimos locais de energia, que correspondem a pontos no espaço de configurações onde todas as forças sobre os átomos do sistema são balanceadas. Devido ao elevado número de graus de liberdade de algumas moléculas, uma exploração completa da superfície multidimensional de energia é praticamente impossível. Uma maneira de explorar tal superfície se dá pela minimização da energia potencial molecular. A minimização da energia faz uso somente de uma pequena parte do espaço de configurações. Porém, pelos ajustes nas posições atômicas, ela relaxa as distorções nas ligações químicas, nos ângulos entre ligações e nos contatos de van der Waals.

2.5.1 Softwares de Modelagem Molecular Usados no Presente Trabalho

Conceitos fundamentais da mecânica molecular podem ser encontrados em alguns livros fundamentais [47,50]. Em nosso estudo de modelagem molecular clássica utilizamos os campos de força TRIPOS 5.2 disponível no Software Ghemical 2.98 [51], o campo de força MMFF por meio do programa Spartan'14 [52] e o campo de força MM+ implementado no HyperChem 7.5 [53]. Todos esses softwares operam no ambiente Windows.

O programa Ghemical é um dos mais antigos usados na modelagem molecular, tornando-se a técnica mais usada pelos iniciantes na modelagem molecular. Ghemical está escrito em C++, possui uma interface gráfica e abrange tanto os modelos da mecânica quântica (semi-empíricos e *ab initio*), quanto aos modelos da mecânica molecular. Ele contém um campo de força tipo Tripos 5.2 para as moléculas orgânicas. Esta parte do pacote é a mais popular devido à inclusão dos modelos de proteínas. Ghemical permite realizar cálculos de otimização, dinâmica molecular e oferece uma interface de visualização. Apesar disso, o método tem certas limitações devido à incerteza e plenitude dos dados para certos elementos que não sejam carbono, oxigênio, hidrogênio, nitrogênio e enxofre.

Outro software utilizado em nosso trabalho foi o Spartan'14, trata-se de um aplicativo recentemente introduzido com desígnio didático. Inesperadamente, tornou-se um pacote de modelagem molecular profissional, permitindo construir os modelos e tirar conclusões sobre a superfície da energia potencial. Apresenta utilidades fundamentais da modelagem molecular, em particular, para os compostos orgânicos contendo hetero-átomos. O programa possui uma interface gráfica no sistema operacional Windows, permitindo sua fácil manipulação e visualização dos modelos estudados.

O programa HyperChem 7.5 é um software potente que permite determinar as propriedades moleculares através da MM, e mecânica quântica. Normalmente, cálculos de MM são válidos nos pontos estacionários na superfície da energia potencial. Nesta versão de software é possível escolher entre quatro algoritmos numéricos utilizados para a otimização da energia, pode-se destacar dois deles:

O método “steepest-descent” trata-se de um método de primeira derivada que converge lentamente nas proximidades do mínimo, mas é eficaz para configurações distantes de um mínimo de energia. Permite construir pequenas moléculas, como aminoácidos, a partir de coordenadas atômicas aleatórias com relativamente poucos passos de otimização e posteriormente conectá-las para formar cadeias peptídicas.

O método dos “gradientes conjugados” é mais sofisticado na busca de um mínimo da função energia. Utiliza a informação sobre a primeira derivada (gradiente) e leva em conta o caminho já percorrido na busca do mínimo. Este método permite, em geral, uma convergência mais rápida que o método “steepest-descent”, que utiliza somente a informação do gradiente na coordenada atualizada. O método dos gradientes conjugados utiliza para a determinação do passo seguinte, além do valor do gradiente no ponto atual, o valor do gradiente obtido no passo anterior.

A grande vantagem do software HyperChem 7.5 é que os campos de força utilizados incluem praticamente todos os elementos do sistema periódico e igualmente, dados da difratometria de raios-X e RMN para ângulos e distâncias interatômicas.

2.5.2 Aplicação dos Métodos de Modelagem

A maior atenção das pesquisas em métodos computacionais está no estudo das moléculas bioquímica ou tecnologicamente relevantes, de difícil obtenção experimental ou que simplesmente nunca foram obtidas.

Já no início da década passada, as investigações voltadas para a compreensão da estrutura e esclarecimento das funções de macromoléculas biológicas ganhavam destaque no campo da modelagem [54]. Abordagens híbridas em que são cruzados os dados obtidos por métodos clássicos/quânticos de modelagem com resultados de técnicas instrumentais são úteis nos estudos de moléculas em ambientes heterogêneos [55]. As técnicas de modelagem molecular também vêm sendo empregadas (de modo qualitativo e quantitativo) para investigar a captação e distribuições de grupos carbonato na rede da hidroxiapatita [56].

Outros exemplos conhecidos da literatura recente, que serão discutidos adiante, são os trabalhos do grupo de modelagem computacional em biomateriais atuando na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, com a participação dos Doutores Petr Melnikov, Valter Aragão do Nascimento e Lourdes Zélia Zanoni Consolo [57-59].

Assim, no estudo do trifosfato de adenosina (ATP) foi modelado um composto bioquimicamente importante e bem conhecido como a ATP. Isso permitiu avaliar a aplicabilidade dos instrumentos de modelagem para este tipo de estruturas. A partir dessa premissa foram modelados dois compostos que nunca foram sintetizados, mas que não tem impedimento teórico algum de existir e até participar nos processos bioquímicos sendo concorrentes da ATP. Esses compostos são a adenosina trifosfato com fósforo substituído por arsênio e com fósforo substituído por vanádio. O conjunto dos dados estruturais mostrou que o composto com arsênio realmente pode ser candidato para competir com a adenosina trifosfato natural. Pelo contrário, o composto com vanádio possui um conjunto de distância e ângulos interplanares bem diferente dos dois primeiros compostos, o que faz com que sua conformação geométrica seja totalmente diferente dos dois primeiros. Portanto, os autores desse estudo não deram enfoque no composto que não parecia possuir atividade biológica [57].

Outros estudos com a mesma estratégia foram dedicados aos aminoácidos de importância biológica - cisteína e metionina nos quais o átomo de enxofre foi substituído por selênio e telúrio. Os dados obtidos sobre o comportamento das distâncias calcogênio - hidrogênio, calcogênio e os carbonos adjacentes permitiram descrever as propriedades dos centros ativos das moléculas e avançar suposições sobre o possível papel do telúrio nos processos bioquímicos [58,59]. Esses exemplos mostram a capacidade dos métodos computacionais não só de prever as características químicas como entrar no campo da bioquímica virtual e radicais livres, visando os mecanismos da sua desativação.

Existe um campo intermediário entre a bioquímica pura e a química dos materiais, em particular a de biomateriais. O biomaterial atua nos sistemas biológicos de modo parcial ou total. Ele pode ter origem natural ou sintética e tem por finalidade substituir, complementar ou tratar o tecido enfermo. Todo biomaterial deve atender certas exigências e a mais relevante delas nos leva ao conceito de biocompatibilidade.

Para ser biocompatível, o candidato deve ser capaz de dar uma resposta apropriada a uma aplicação específica, com o mínimo de reações alérgicas, inflamatórias ou tóxicas, quando em contato com os tecidos vivos ou fluidos orgânicos [60]. Os tipos de interação entre o implante e o tecido podem ser reunidos nos seguintes grupos: bioinerte, bioativa e biodegradável.

Naturalmente, a aplicação dos métodos de modelagem nessa área interdisciplinar exige o conhecimento das estruturas dos compostos envolvidos, sua conduta no corpo animal ou humano, suas características toxicológicas além de outros parâmetros. Sendo a HA um dos biomateriais de maior importância em clínica cirúrgica, particularmente na ortopedia e odontologia [61], todas as hidroxiapatitas estruturalmente relacionadas são de interesse nesse campo.

3 **OBJETIVOS**

3.1 OBJETIVO GERAL

Modelar as estruturas de apatitas como matrizes para preparação de biomateriais visando aplicações em ortopedia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Verificar os programas computacionais mais adequados para a modelagem das hidroxiapatitas e compostos afins;
2. Modelar as hidroxiapatitas substituídas no cátion comparando os resultados com os dados cristalográficos disponíveis na literatura;
3. Construir modelos de hidroxiapatitas substituídas no ânion para verificar a capacidade de elementos, além do fósforo, formar tetraedros compatíveis com a estrutura da hidroxiapatita;
4. Realizar a modelagem da estrutura do tricálcio fosfato, comparando e verificando a presença dos isômeros e possíveis conformers.
5. Formalizar a escolha de compostos, com a estrutura da hidroxiapatita, importantes para a prática na ortopedia.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 - MODELAGEM DAS HIDROXIAPATITAS

A realização da modelagem molecular supõe o uso de programas especializados dentre os quais são possíveis vários caminhos até se chegar ao modelo otimizado. É evidente que não seria viável descrever aqui todos os procedimentos disponíveis. Porém, cada classe de compostos, sobretudo quando se tem séries de estruturas relacionadas exige uma padronização na aplicação dos softwares. No início dos trabalhos foram utilizados os seguintes programas: Guemical 2.98, Spartan'14 e HyperChem 7.5. Após comparações preliminares (modelagem dos hidretos do Grupo 5A) o programa HyperChem 7.5 com o campo de força MM+ foi selecionado como o conjunto mais adequado para nossas finalidades. Portanto, com o intuito de permitir que outros pesquisadores possam reproduzir os resultados propostos, achamos pertinente descrever com detalhes os passos seguidos no uso destes programas bem como mostrar os resultados dos cálculos (*output*) dos principais modelos. Tal informação encontra-se disponível no apêndice deste trabalho.

4.2 - DADOS ESTRUTURAIS

Quando possível, os dados calculados para os modelos das hidroxiapatitas foram comparados com os resultados experimentais obtidos pelas técnicas de difração de raios-X. A fonte mais importante de distâncias interatômicas e ângulos foi a base de dados estruturais *Inorganic Crystal Structure Database* (ICSD) da *International Union of Crystallography* que contém as características de mais de oitenta mil compostos inorgânicos. O acesso irrestrito às fichas é propiciado pela CAPES.

Os dados experimentais são manipulados por meio do software Mercury 3.0 que permite importar todo o conjunto de informações pertinentes, isto é, visualização tridimensional de estruturas, listagem de distâncias interatômicas e ângulos, etc. Nos casos das publicações recentes de dados ainda não catalogados pela mencionada

base, recorreremos diretamente ao acervo da *Acta Crystallographica* e seus suplementos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 TESTES PARA A ESCOLHA DA FERRAMENTA MAIS ADEQUADA DE MODELAGEM, NO CASO DE HIDRETOS DE ELEMENTOS DO GRUPO 5A

Os elementos do Grupo 5A, também chamados de elementos do grupo do nitrogênio recebem uma atenção especial neste momento, pois seus hidretos foram modelados objetivando estabelecer um padrão de comparação entre os métodos utilizados neste trabalho.

Fazem parte desse grupo o nitrogênio, fósforo, arsênio, antimônio e bismuto. É justamente nessa mesma ordem que as propriedades metálicas desses elementos aumentam. Isso repercute no estado físico dos hidretos. Assim, o primeiro deles é amônia que é um composto gasoso à temperatura ambiente e que tem a estrutura tetraédrica onde o nitrogênio está coordenado por três hidrogênios e um par de elétrons situado no quarto vértice do tetraedro. O membro seguinte da série é a fosfina, PH_3 que facilmente solidifica e forma um dímero, P_2H_6 - difosfina que também é um composto gasoso. No caso do arsênio, o hidreto (chamado de arsina) também é gasoso, mas se solidifica facilmente, é pouco estável e pode ser decomposto em arsênio metálico e hidrogênio abaixo da temperatura de $100\text{ }^\circ\text{C}$. Sempre devido ao aumento das propriedades metálicas, o composto de antimônio, SbH_3 - estibina, só existe em quantidades pequenas como produto de interação do antimônio com o hidrogênio na forma de vapores, difícil de ser separado na forma individual. Já o último composto da série, BiH_3 - bismutina, é um composto pouco comum que existe em pequenas quantidades disponíveis para pesquisa[62].

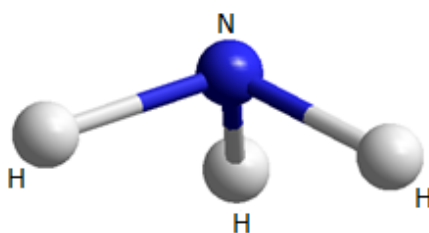


Figura 3 - Modelo representativo da amônia otimizado através do Spartan'14.

Tabela V - Comparação de capacidade de diferentes métodos da modelagem de hidretos dos elementos do Grupo 5A com os dados de raios-X (distâncias em Å e energias em kcal/mol)

Método de modelagem	Parâmetros	Hidretos				
		NH ₃	PH ₃	AsH ₃	SbH ₃	BiH ₃
Ghemical	Energia	$\sim 10^{-6}$	$\sim 10^{-13}$	$\sim 10^{-7}$	$\sim 10^{-7}$	$\sim 10^{-8}$
	H - X ^{*)}	1,08	1,01	1,01	1,01	1,01
	H - X - H	109,5	109,5	120	120	120
HyperChem	Energia	$\sim 10^{-4}$	$\sim 10^{-4}$	$\sim 10^{-4}$	$\sim 10^{-3}$	$\sim 10^2$
	H - X	1,02	1,38	1,58	1,78	1,78
	H - X - H	106,6	93,3	119,9	119,9	120
Spartan'14	Energia	~ -10	$\sim 10^{-11}$	$\sim 10^{-14}$	$\sim 10^{-14}$	$\sim 10^{-19}$
	H - X	1,02	1,41	1,54	1,75	1,85
	H - X - H	106	94,5	92	120	120
Dados de raios-x	H - X	101,7	1,42	1,51	1,70	18,78
	H - X - H	107	93,5	91,8	91	90,48

^{*)} X= N - Bi

O arranjo inicial para todos os hidretos está representando na Figura 3. É uma estrutura piramidal com os átomos dos elementos considerados no ápice da pirâmide trigonal. Existe outra possibilidade de descrever essas estruturas, desta vez na geometria tetraédrica com os átomos N-Bi no centro do tetraedro, os hidrogênios em 3 vértices e o par eletrônico no ápice. Essa variante é difícil de ser modelada devido à necessidade de colocar um par eletrônico no sítio de um átomo real.

Na Tabela V estão reunidos os resultados do uso das ferramentas de modelagem para os exemplos mais simples dos hidretos mencionados do Grupo 5A, que são homólogos estruturais conforme à periodicidade das propriedades dos elementos. Já as observações de energias potenciais permitem concluir que os valores obtidos contradizem a descrição das estabilidades dada acima. Por exemplo,

conforme Guemical, a fosfina junto com a arsina, estibina e bismutina, são compostos mais estáveis em comparação com a amônia, o que não se confirma por dados experimentais [62]. No caso do Spartan, a amônia possui a maior energia potencial, quer dizer que seria o composto mais estável em comparação com outros hidretos. Por outra parte, a bismutina resulta ser o composto mais estável em comparação com os outros. Ambas as suposições estão totalmente erradas. No entanto, no caso do HyperChem, os valores para amônia, fosfina e arsina são menores do que para a estibina e a bismutina, porém pouco se diferenciam entre si. Isso significa que a tendência está correta, porém a capacidade de resolução da técnica não é totalmente satisfatória.

No que diz respeito as distâncias no caso do Guemical elas são praticamente iguais, o que não está correto, posto que, conforme a difratometria de raios-X, as arestas estão crescendo do nitrogênio para bismuto. No caso do Spartan, as distâncias se comportam de um modo correto. Já os dados de modelagem usando HyperChem se aproximam satisfatoriamente aos dados de raios-X. Ao mesmo tempo, os ângulos H - X - H no Guemical e Spartan mostram valores exagerados para arsina, estibina e bismutina. No HyperChem, os ângulos para amônia e fosfina praticamente coincide com os resultados de raios-X ficam inferiores aos determinados experimentalmente.

Assim, o instrumento HyperChem possui uma maior capacidade para otimizar os modelos dos hidretos. Em comparação com Guemical e Spartan, este nos parece mais atraente para modelagem de compostos contendo fósforo e os elementos pouco comuns da Tabela Periódica. Em qualquer caso, na hora de modelar as hidroxiapatitas nossos dados sempre serão comparados não somente com os resultados de raios-X mas também com os modelos que se encontram na literatura.

5.2 MODELAGEM DAS VARIEDADES DA HIDROXIAPATITA

5.2.1 Modelos com Substituições Catiônicas

Já que a hidroxiapatita é o ponto central do presente trabalho, foi preciso escolher um modelo conhecido da literatura como padrão de comparações entre

hidroxiapatitas substituídas no cátion e no ânion. Parece-nos conveniente o modelo descrito por Gutowska et al. [63], que foi obtido usando HyperChem, em uma variedade chamada pelos autores de “ETH method”. Infelizmente, a natureza dessa técnica não foi suficientemente esclarecida na publicação. No transcurso desta pesquisa foi decidido usar o mesmo HyperChem, na variedade “MM+” que é o campo de força mais próximo do nosso modelo. Na Figura 4 está apresentado o modelo com cálcio central.

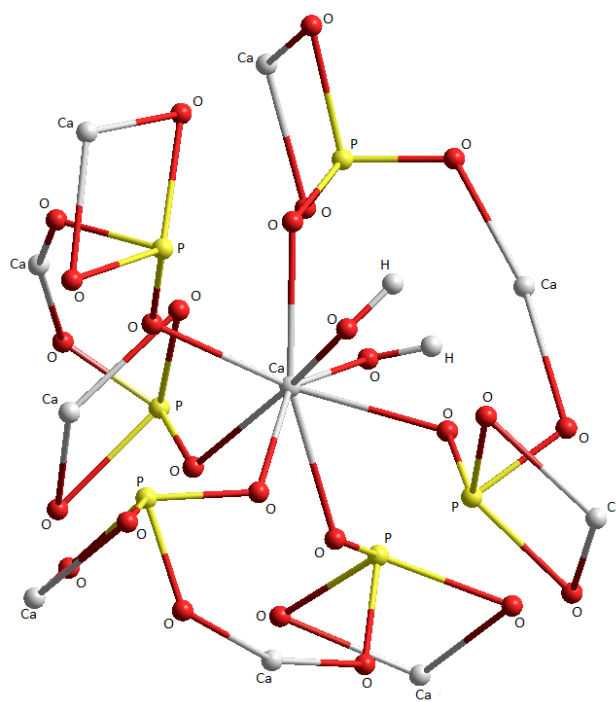


Figura 4 - Modelo da molécula isolada da hidroxiapatita em relação ao cálcio central, otimizada pelo MM+.

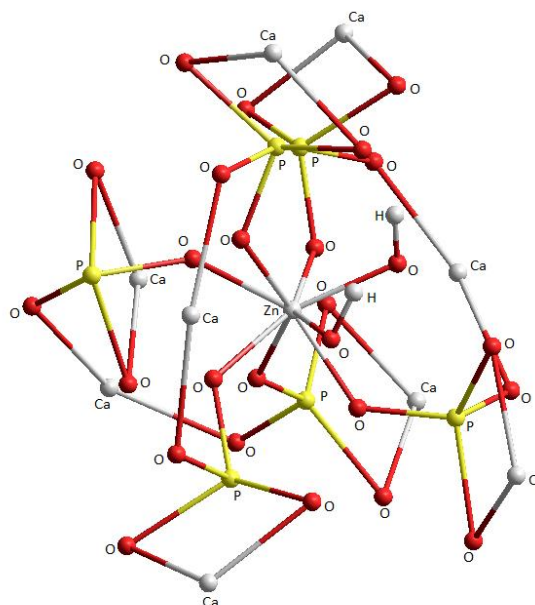


Figura 5 - Modelo da hidroxiapatita tendo zinco como substituto na posição do cálcio central.

No que diz respeito às distâncias interatômicas, ângulos e valores de energia mínima potencial, na Tabela VI encontram-se nossos dados em comparação com [63], tanto para a hidroxiapatita cálcica quanto àquela onde o cálcio central está substituído por zinco (Figura 5). A geometria dos modelos com outros metais de carga 2^+ , não abordados no trabalho adotado como referência [63] estão expostas nas Figuras 6-10.

O elemento zinco foi escolhido para criar um teste da capacidade de substituição. A tentativa de colocar o zinco em todos os sítios de cálcio não foi exitosa. A substituição com o zinco é possível nos sítios Ca(4) e Ca(5) com a formação de soluções sólidas e sem a mudança da estrutura. Porém, em vez de continuar a substituir o cálcio, desta vez nos sítios Ca(1) e Ca(2), o zinco começa a preencher os canais intersticiais formando soluções sólidas de intercalação. No final, a estrutura colapsa com a formação da whitlockita [64].

Como visto nas Figuras 4 e 5, especialmente na região mais à direita, a comparação entre os modelos da hidroxiapatita cálcica e da parcialmente substituída por zinco mostra que as estruturas mantêm semelhança no que diz respeito à ponte $O - Ca - O$ ligando os tetraedros PO_4 e também ligando esses tetraedros ao metal central. Contudo, a forma dos contornos $Ca - O - P - O - Ca - O - P - O - Ca$ e a posição das ligações de hidrogênio já são distintas. Ao mesmo tempo, a parte central da estrutura com o zinco é mais “povoada” devido ao brusco encurtamento das distâncias $Zn - O$. Isto faz com que os oxigênios ao redor do metal formem uma esfera de coordenação mais compacta em comparação com o composto cálcico. Por conseguinte, as distâncias entre esses oxigênios ficam reduzidas.

Deste modo, a repulsão entre cargas parciais negativas pode levar à instabilidade no núcleo central e, portanto, à instabilidade do composto em si. Quanto maior é a presença desses núcleos, tanto mais provável é o declínio na estabilidade.

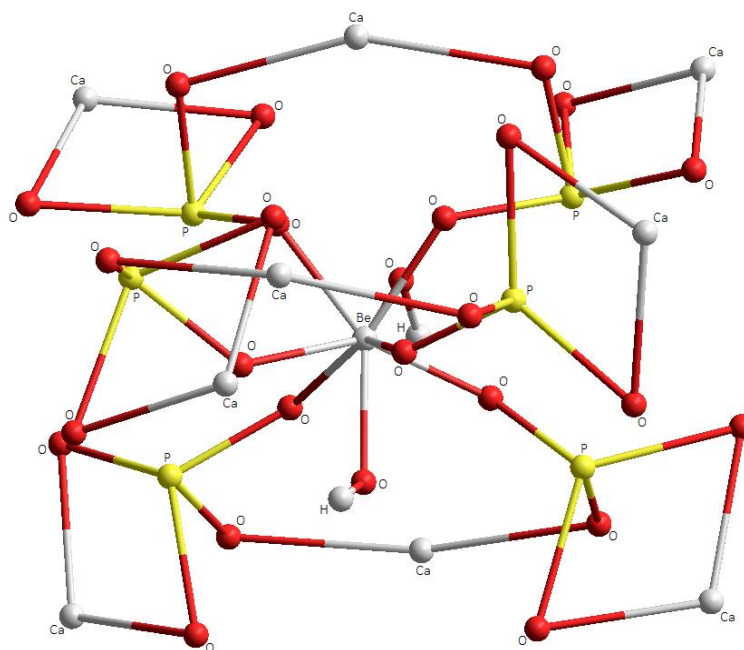


Figura 6 - Modelo da hidroxiapatita tendo berílio como substituto na posição do cálcio central.

Comparando os modelos representados nas figuras a seguir percebe-se que este raciocínio se aplica aos íons menores do que o cálcio e, em primeiro lugar, ao berílio (Figura 6) cujo raio iônico constitui apenas 50% do raio iônico do zinco. Então é lógico que tenham sido em vão todas as tentativas experimentais para se obter este composto. Além disso, de um modo geral a química dos fosfatos de berílio é limitada. O único composto bem estudado é o mineral moraesita $\text{Be}_2\text{PO}_4(\text{OH})_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ descoberto na mina de Sapucaia no estado de Minas Gerais [65]. Dá para ver que a molécula contém os mesmos componentes da HA mas não é seu equivalente. O fato da moraesita ser encontrada na natureza indica que é ela a mais estável entre os fosfatos de berílio e não a berílio-apatita, apesar de seu modelo hipotético ser o mais simétrico dentre todos.

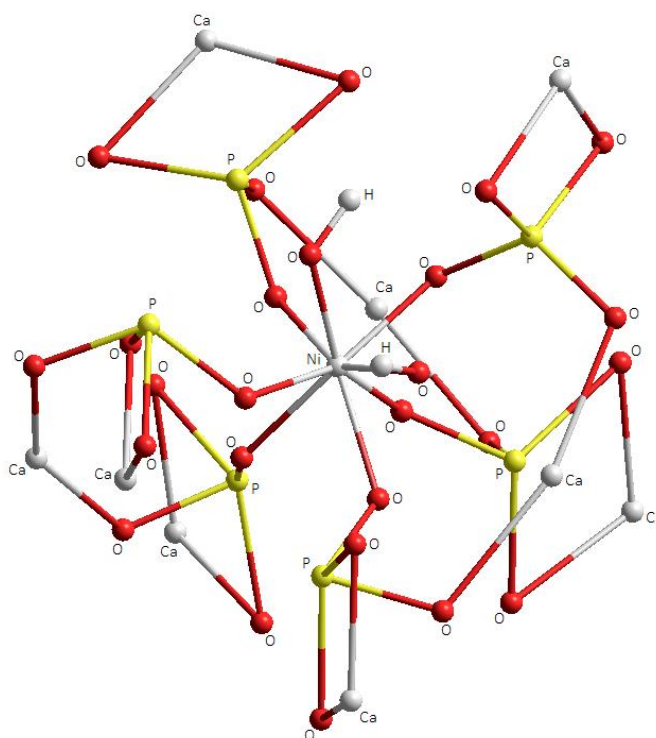


Figura 7 - Modelo da hidroxiapatita tendo níquel como substituto na posição do cálcio central.

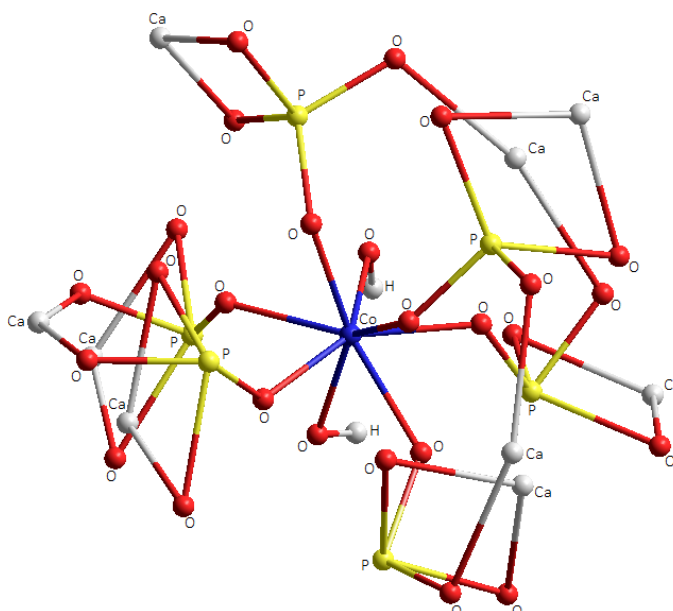


Figura 8 - Modelo da hidroxiapatita tendo cobalto como substituto na posição do cálcio central.

No que diz respeito aos fosfatos de níquel e cobalto, cujo os raios iônicos são quase iguais ao do zinco, as publicações sobre as hidroxiapatitas desses elementos não foram encontradas na literatura. Apesar das semelhanças na química desses dois elementos, os modelos otimizados (Figuras 7 e 8) são bem diferentes, inclusive na geometria do núcleo central. Os fosfatos mais estáveis desses elementos são triníquel fosfato e tricobalto fosfato análogos à whitlockita. O fosfato de níquel é usado como parte das peneiras moleculares VSB-5 [66]. Em contraste com o zinco, as apatitas parcialmente substituídas por esses elementos são desconhecidas.

O raio iônico do mercúrio é 1,02 Å. Este valor é praticamente igual ao raio iônico do cálcio, como no caso do cádmio que será abordado adiante. Porém, a química dos fosfatos de mercúrio é bem limitada, devido à maior covalência e ao primeiro potencial de ionização mais alto entre todos os metais [62]. Portanto, a hidroxiapatita de mercúrio é desconhecida e o modelo otimizado deve ser considerado hipotético (Figura 9). É para ser notado que a estrutura existente do trimercúrio fosfato $\text{Hg}_3(\text{PO}_4)_2$ é totalmente diferente daquela do tricálcio fosfato [67].

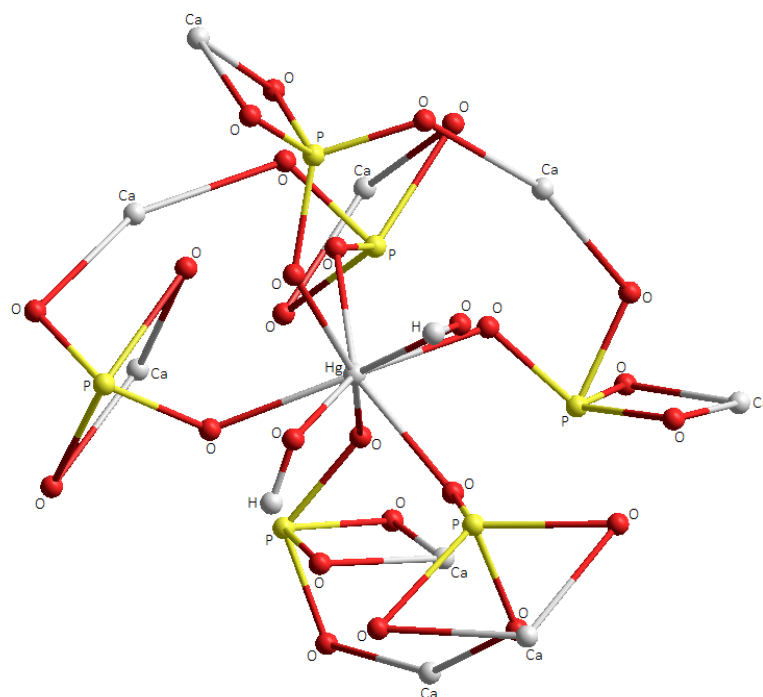


Figura 9 - Modelo da hidroxiapatita tendo mercúrio como substituto na posição do cálcio central.

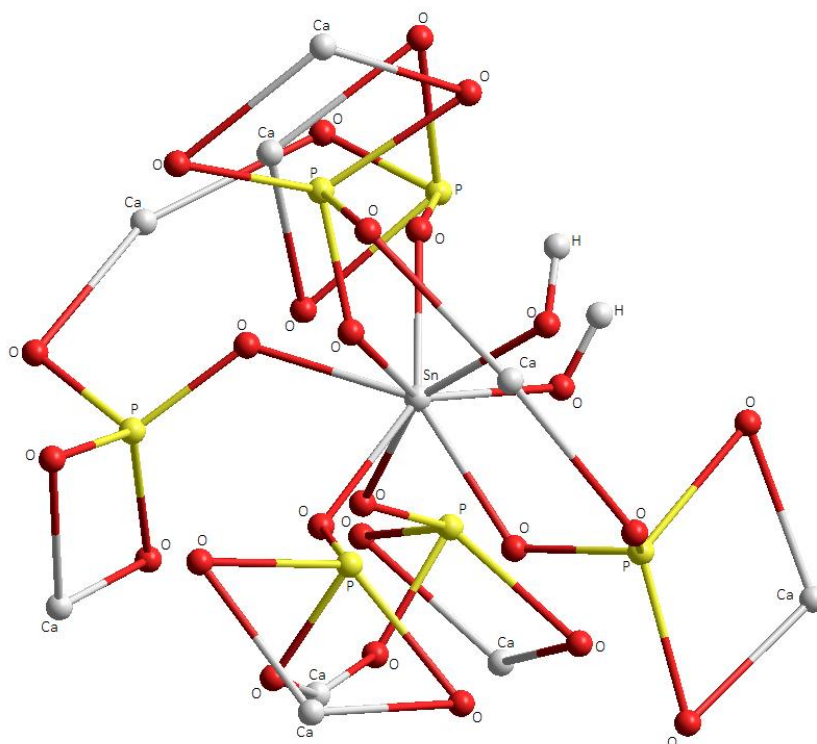


Figura 10 - Modelo da hidroxiapatita tendo estanho como substituto na posição do cálcio central.

O raio iônico do estanho no estado bivalente é de 1,18 Å, ou seja, quase igual àquele do estrôncio que tem o valor de 1,12 Å partindo só dessa característica era de se esperar a existência da hidroxiapatita com estanho como composto estável. Porém, a química do estanho é totalmente diferente da dos metais alcalinos terrosos e o número de seus fosfatos é pequeno. A hidroxiapatita de estanho é desconhecida e o triestanho fosfato $\text{Sn}_3(\text{PO}_4)_2$ tem, como no caso do mercúrio, a estrutura totalmente diferente do hidroxiapatita cálcica [68]. Pode-se concluir que seu modelo otimizado (Figura 10) é praticamente hipotético, posto que o comportamento do Sn^{2+} é aquele de um típico metal de transição em contraste ao cálcio, estrôncio e bário.

Os modelos das hidroxiapatitas para os elementos entre berílio e cálcio seguem o modelo do zinco, que pode ser ilustrado pelas distâncias interatômicas (Tabela VI).

Tabela VI - Comparação de modelos de HA e HA substituída por Zn na posição do cálcio central conforme nossos dados e dados da literatura

	Técnica de modelagem molecular				Dados de raios-X*)
	MM+ (nossos dados)		Método ETH [63]		
Distâncias interatômicas (Å)	HA	Zn-HA	HA	Zn-HA	HA
Ca ou Zn(1)-O(2)	2,42	2,00	2,42	1,98	2,35
Ca ou Zn(1)-O(3)	2,41	2,03	2,42	1,97	2,36
Ca ou Zn(1)-O(4)	2,42	1,98	2,41	2,02	2,52
Ca ou Zn(1)-O(5)	2,42	1,99	2,42	2,00	2,35
Ca ou Zn(1)-O(6)	2,42	2,01	2,43	2,03	2,52
Ca ou Zn(1)-O(7)	2,43	2,02	2,42	2,01	2,72
Ca ou Zn(1)-O(8)	2,40	1,93	2,40	1,94	2,40
Ca ou Zn(1)-O(9)	2,40	1,97	2,41	1,98	2,40
Energia total (kcal/mol)	3241,32	3367,73	-95159	-96759	-

^{*)}184822-ICSD

Nossa modelagem permitiu obter dados praticamente idênticos aos de Gutowska et al. [63] e, o que é mais importante, coincidentes com as distâncias interatômicas referidas no banco de dados de raios-X. Comparando os dados para HA, fica evidente que as distâncias, como já foi mencionado, se encontram num intervalo de 2,40 - 2,43 Å. No entanto, o mesmo intervalo para o conjunto de distâncias cristalográficas é mais amplo, indo de 2,35 a 2,72 Å. Por outra parte, a diferença entre os dois intervalos pode ser devida à diferença entre o modelo calculado para vácuo e a rede cristalina do corpo sólido, que obedece aos requerimentos do empacotamento denso.

No que diz respeito ao modelo em que houve substituição parcial por zinco, não existe informação do refinamento por difratometria de raios-X. Neste caso os dados obtidos apresentam a única fonte para caracterizar a estrutura. Como era de se esperar, a partir da diferença entre os raios iônicos de Ca e Zn (0,99 e 0,74 Å, respectivamente) as distâncias interatômicas no modelo do zinco são explicitamente inferiores daquelas na HA clássica, variando essas distâncias apenas entre 1,94 e 2,03 Å.

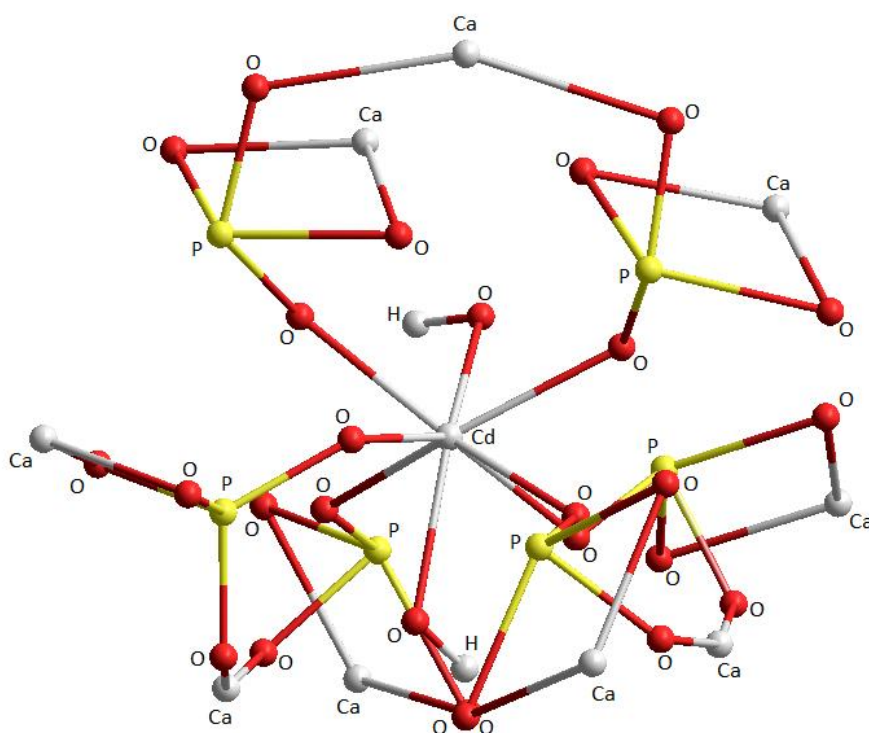


Figura 11 - Modelo da hidroxiapatita tendo cádmio como substituto na posição do cálcio central.

O cádmio pertence ao mesmo subgrupo do zinco e mercúrio. Porém, seu raio iônico é praticamente igual àquele do cálcio (0,95 e 0,99 Å, respectivamente), portanto é de se esperar que, caso a influência do raio iônico prevaleça devem existir tanto a hidroxiapatita de cádmio pura quanto uma série de soluções sólidas de substituição em respeito ao cálcio. Realmente, o composto $\text{Cd}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (cujo modelo está apresentado na Figura 11) é conhecido experimentalmente. Igualmente foram obtidas e bem caracterizadas estruturalmente as soluções sólidas $[\text{Cd}_x\text{Ca}_{1-x}]_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ [69,70].

Quanto às energias potenciais mínimas da HA clássica e daquela com zinco, os valores são bem similares, desde que a técnica utilizada seja a mesma. A comparação das energias para todos os modelos obtidos mostra que seus valores são maiores para os íons menores do cálcio, confirmando as considerações acima.

De qualquer modo, concluiu-se que a capacidade do nosso enfoque permite usá-lo para a modelagem de substituições com íons de carga 2^+ não referidos na literatura. Os resultados dessa modelagem para íons como Sr, Ba, Ra, Pb e Cd estão expostos na Tabela VII. Já que os raios iônicos de todos esses elementos são superiores àquele do cálcio, as distâncias entre o átomo central e os oxigênios O(2) e O(7) deveriam ser maiores devido ao estiramento do arranjo molecular. Realmente, como verificado, em todos os casos nossos dados confirmam esta suposição. As energias potenciais mínimas para todos esses modelos são da mesma ordem, variando entre 3234 e 3361 kcal/mol, indicando uma estabilidade quase idêntica. Para as comparações, a Tabela VIII traz as distâncias interatômicas obtidas através da difração de raios-X.

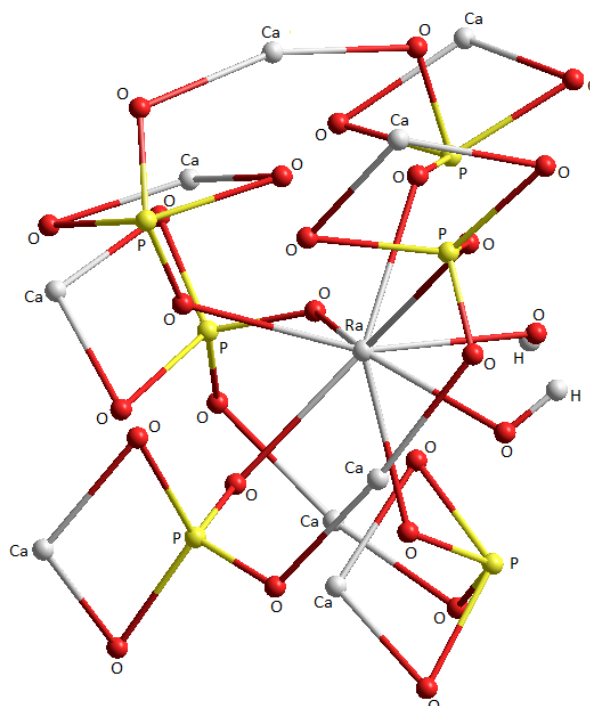


Figura 12 - Modelo da hidroxiapatita tendo rádio como substituto na posição do cálcio central.

Tabela VII - Distâncias interatômicas (Å) e energias (kcal/mol) dos modelos de hidroxiapatita e hidroxiapatita substituída por Sr, Ba, Ra, Pb e Cd conforme nossos dados

Distâncias interatômicas	HA	Sr-HA	Ba-HA	Ra-HA	Pb-HA	Cd-HA
Me ²⁺ (1)-O(2)	2,42	2,60	2,65	2,73	2,20	2,19
Me ²⁺ (1)-O(3)	2,41	2,59	2,65	2,73	2,19	2,18
Me ²⁺ (1)-O(4)	2,42	2,59	2,65	2,72	2,17	2,19
Me ²⁺ (1)-O(5)	2,42	2,58	2,66	2,72	2,17	2,19
Me ²⁺ (1)-O(6)	2,42	2,59	2,66	2,73	2,19	2,21
Me ²⁺ (1)-O(7)	2,43	2,60	2,66	2,72	2,20	2,21
Me ²⁺ (1)-O(8)	2,40	2,57	2,64	2,71	2,15	2,16
Me ²⁺ (1)-O(9)	2,40	2,57	2,64	2,72	2,16	2,16
Energia total	3241,32	3250,89	3233,85	3242,54	3360,93	3307,60

Tabela VIII - Distâncias interatômicas (Å) da HA cálcica e hidroxiapatitas substituída por Sr, Ba, Ra, Pb e Cd conforme as fontes literárias*)

Distâncias interatômicas	HA ICSD-184822	Sr-HA ICSD-424164	Ba-HA ICSD-151679	Pb-HA ICSD-84244	Cd-HA ICSD-2387
Me ²⁺ (1)-O(2)	2,35	2,51	2,69	2,57	2,24
Me ²⁺ (1)-O(3)	2,36	2,48	2,66	2,44	2,35
Me ²⁺ (1)-O(4)	2,52	2,67	2,89	2,63	2,49
Me ²⁺ (1)-O(5)	2,35	2,51	2,69	2,57	2,24
Me ²⁺ (1)-O(6)	2,52	2,67	2,89	2,63	2,49
Me ²⁺ (1)-O(7)	2,72	2,75	2,90	-	2,64
Me ²⁺ (1)-O(8)	2,40	2,51	2,69	2,59	2,35
Me ²⁺ (1)-O(9)	2,40	2,51	2,69	2,59	2,35

*)Dados ICSD acessados através do programa Mercury

Nessa série destaca-se, em particular, a composição referente ao modelo contendo o elemento rádio apresentando na Figura 12. Geralmente, as hidroxiapatitas substituídas não são difíceis de serem obtidas experimentalmente. Todavia, este seria o único caso em que o composto resulta de suma dificuldade para ser obtido e investigado devido à escassez do rádio e sua intensa atividade radioativa. No entanto, os dados são importantes posto que poderiam ser usados para predizer a possibilidade de absorção deste elemento pelo osso natural quando usado nos tratamentos. Isto, por sua vez, auxilia na avaliação de um dano hipotético que venha a ocorrer na medula óssea bem próxima, com todas suas consequências patológicas.

5.2.2 Modelos com Substituições Aniônicas

Para realizar a modelagem de substituições aniônicas é preciso considerar os possíveis candidatos que podem ficar no sítio do fósforo, porém mantendo ainda a estrutura da hidroxiapatita. O Grupo 5A, além do nitrogênio e fósforo contém arsênio, antimônio e bismuto. O nitrogênio não possui os orbitais p e, portanto, não pode participar na geometria tetraédrica. Os raios aniônicos do fósforo e arsênio são comparáveis, assim é possível esperar a formação de arsênio-apatitas. Os dois elementos restantes do Grupo 5A possuem propriedades marcadamente metálicas. De acordo com os fundamentos da teoria do campo cristalino, em vez de geometria tetraédrica são caracterizados pela estrutura octaédrica, totalmente alheia àquela das hidroxiapatitas. Ficam ainda os elementos do Grupo 5B que são vanádio, nióbio e tântalo. Entre eles somente o vanádio, na sua maior valência 5^+ ainda exibe a capacidade de formar tetraedro [62]. Desse modo, para a modelagem das substituições aniônicas, foram escolhidos o arsênio e o vanádio. Por causa da toxicidade do arsênio, deles somente o composto com vanádio é promissor como componente de biomateriais. De qualquer modo, o arsênio pode ser incluído na modelagem levando em conta apenas aspectos teóricos.

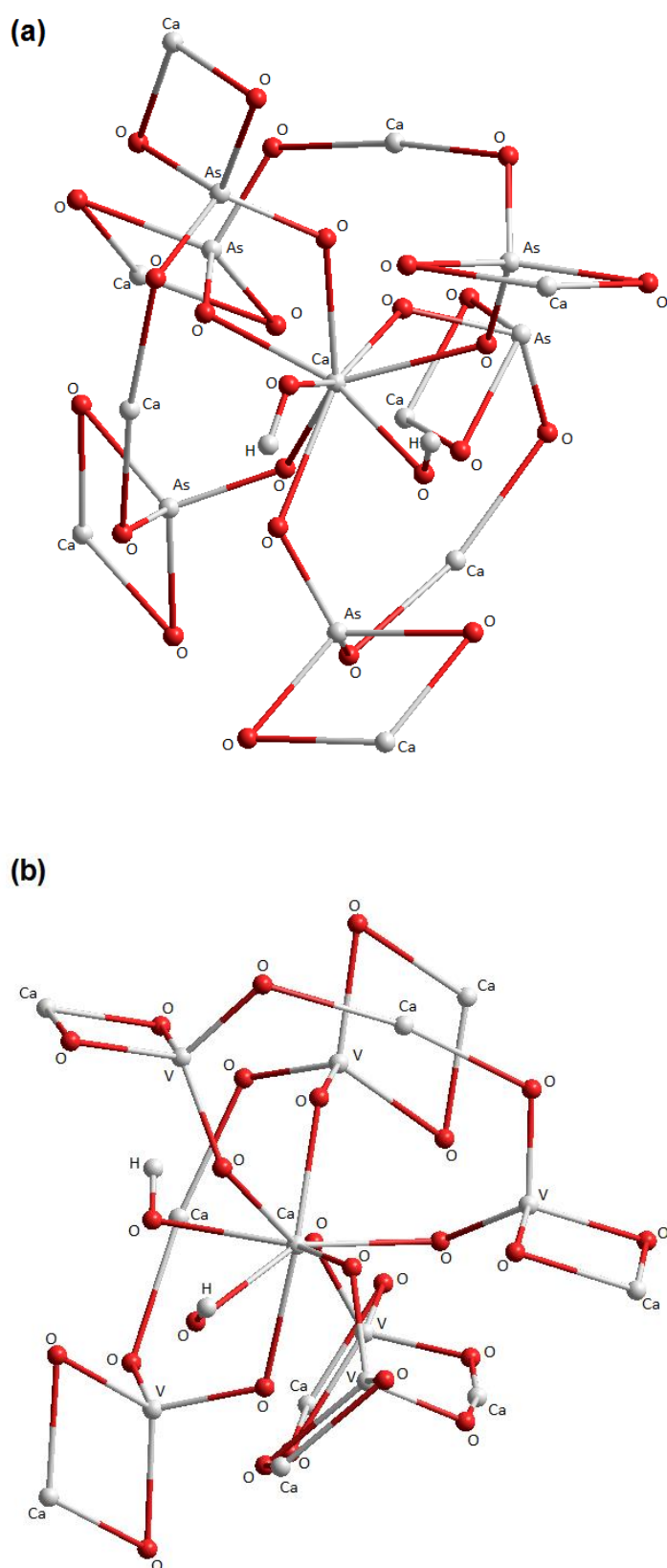


Figura 13 - Modelos de arsênio-apatita (a) e vanadato-apatita (b).

Os modelos da arsênio-apatita e vanadato-apatita estão apresentados na Figura 13. Pode-se notar que ambas as geometrias são praticamente idênticas, o que se confirma pelos dados das distâncias interatômicas e ângulos vistos da Tabela IX. Nesse caso foram usadas duas matrizes: a da HA clássica e da HA contendo estrôncio. Comparados com os dados das Tabelas VII e VIII, os comprimentos das ligações $\text{Me}^{2+} - \text{O}$ aumentam de fosfato para arseniato e de fosfato para vanadato. Por outra parte, na matriz com estrôncio, tanto o arseniato como o vanadato também mostram aumento nas ligações. O primeiro desses aumentos é explicado pelo maior raio aniônico do vanadato em comparação ao arseniato e o segundo pelo maior raio iônico do estrôncio em comparação com o cálcio. Contudo, as distâncias intra-aniônicas As/V – O se mantêm praticamente idênticas, o que indica que os tetraedros em questão não são deformados. Os valores dos ângulos O – As/V – O são praticamente iguais, o que confirma ainda mais a ausência das deformações estruturais. Conforme as energias potenciais mínimas, a estabilidade dos compostos é da mesma ordem, indicando que a troca aniônica não se faz prejudicial para a estrutura.

Na Tabela X estão apresentados os parâmetros estruturais obtidos a partir da difratometria de raios-X. Dá para perceber que as distâncias no corpo sólido são ligeiramente menores do que as obtidas nos modelos. As distâncias intra-aniônicas e ângulos do tetraedro também são visivelmente diferentes. Uma explicação plausível é a influência do campo cristalino existente no corpo sólido.

Como era de se esperar, os parâmetros análogos no caso da substituição na hidroxiapatita com estrôncio são maiores em comparação com a recém discutida hidroxiapatita cálcica. Como se pode observar, os raios iônicos são um fator determinante para interpretar o aumento ou diminuição dos parâmetros de rede. Isto significa que as interações intramoleculares, na sua maior parte, são interações Coulombianas. Posto que o campo de força MM+ implementado no HyperChem 7.5 descreve com boa concordância o enfoque “massa-mola”, não há necessidade da interpretação quântica. Assim, esse instrumento de modelagem pode ser considerado adequado para a descrição da estrutura da apatita e compostos afim. Isto por sua vez, permite evitar gastos energéticos e materiais na computação dos modelos.

Os modelos correspondentes estão expostos nas Figuras 14-16.

Tabela IX - Distâncias interatômicas (Å), ângulo tetraédrico (°) e energia (kcal/mol) dos modelos de HA clássica e Sr-HA com troca do ânion PO₄ por AsO₄ e VO₄, conforme nossos dados

Parâmetros	HA-AsO ₄	HA-VO ₄	Sr-HA-AsO ₄	Sr-HA-VO ₄
Ca ou Sr(1)-O(2)	2,41	2,40	2,58	2,59
Ca ou Sr(1)-O(3)	2,43	2,41	2,58	2,57
Ca ou Sr(1)-O(4)	2,41	2,41	2,58	2,58
Ca ou Sr(1)-O(5)	2,42	2,41	2,58	2,58
Ca ou Sr(1)-O(6)	2,42	2,41	2,57	2,58
Ca ou Sr(1)-O(7)	2,42	2,42	2,58	2,58
Ca ou Sr(1)-O(8)	2,41	2,41	2,57	2,57
Ca ou Sr(1)-O(9)	2,41	2,40	2,57	2,57
As ou V(10)-O(2)	1,87	1,88	1,86	1,88
As ou V(10)-O(20)	1,82	1,84	1,82	1,84
O(20)-As ou V(10)-O(2)	111,0	111,5	110,3	110,2
Energia total	2711,24	2458,72	2678,88	2443,22

Tabela X - Distâncias interatômicas (Å) e ângulo tetraédrico (°) da HA clássica e Sr-HA com troca do ânion PO₄ por AsO₄ e VO₄, conforme as fontes literárias

Parâmetros	HA ICSD- 184822	Sr-HA ICSD- 424164	HA- AsO ₄ ^{*)} ICSD- 188066	HA-VO ₄ ICSD- 92044
Me ²⁺ (1)-O(2)	2,35	2,51	2,34	2,32
Me ²⁺ (1)-O(3)	2,36	2,48	2,40	2,31
Me ²⁺ (1)-O(4)	2,52	2,67	2,52	2,56
Me ²⁺ (1)-O(5)	2,35	2,51	2,34	2,56
Me ²⁺ (1)-O(6)	2,52	2,67	2,52	2,32
Me ²⁺ (1)-O(7)	2,72	2,75	2,86	2,78
Me ²⁺ (1)-O(8) do OH	2,40	2,51	2,40	2,39
Me ²⁺ (1)-O(9) do OH	2,40	2,51	2,40	2,39
As ou V(10)-O(2)	1,54	1,54	1,71	1,73
As ou V(10)-O(20)	1,54	1,54	1,70	1,68
O(20)- As ou V(10)-O(2)	111,24	110,7	109,1	111,0

^{*)}O banco de dados não contém resultados para o arseniato puro. Na tabela estão incluídos as distâncias e ângulos para o mineral Ca₅(As_{0,97}P_{0,03}O₄)₃OH

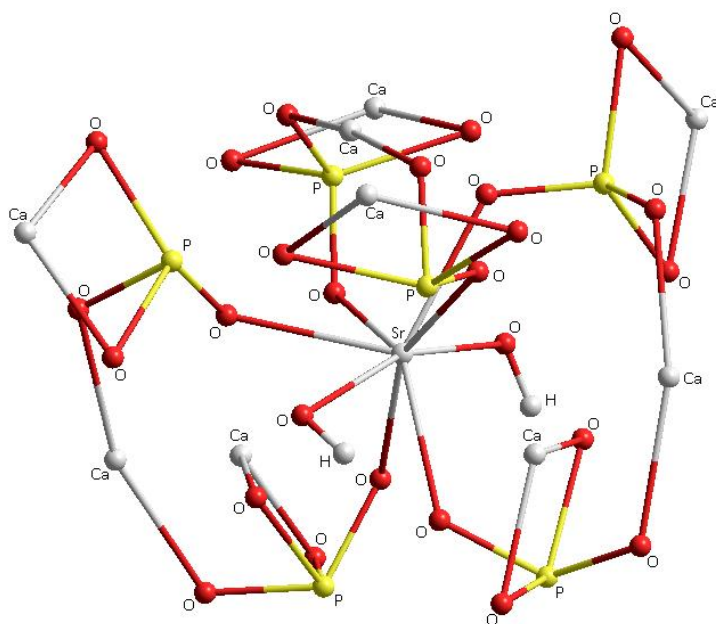


Figura 14 - Modelo da Sr-HA sem substituições aniônicas.

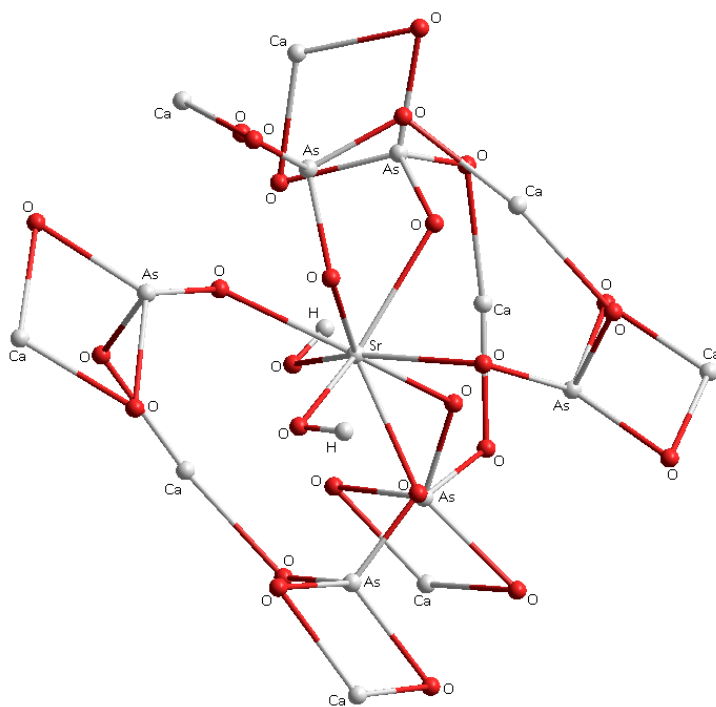


Figura 15 - Modelo da Sr-HA com substituição do ânion PO₄ por AsO₄.

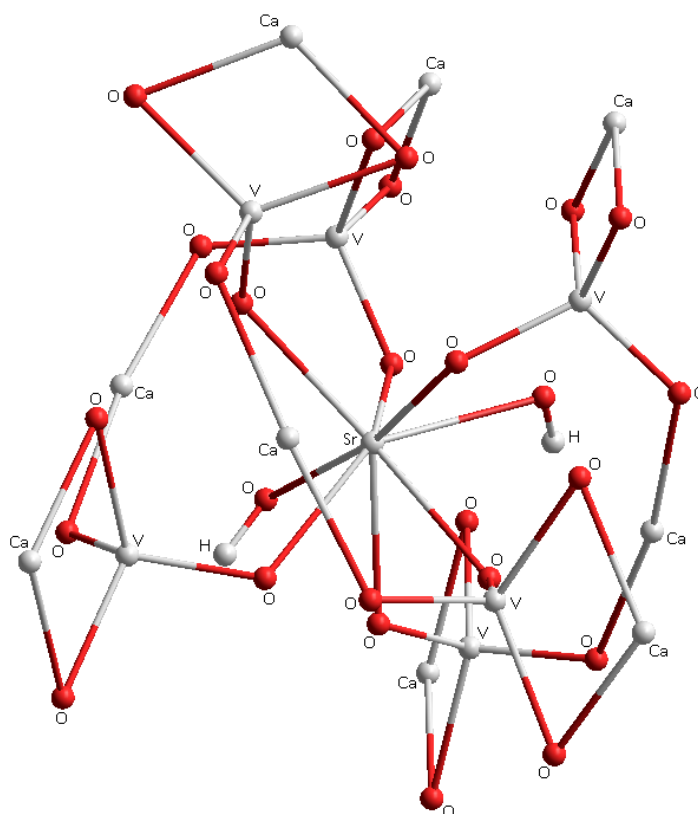


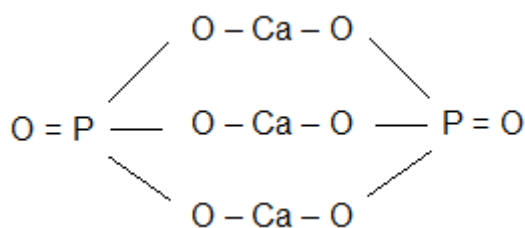
Figura 16 - Modelo da Sr-HA com substituição do ânion PO₄ por VO₄.

5.2.3 Modelagem do Tricálcio Fosfato

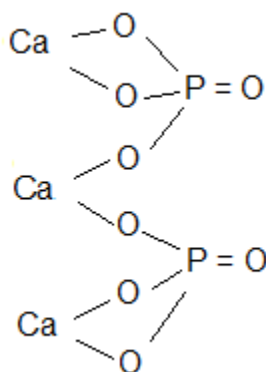
Nos capítulos anteriores realizamos a modelagem das hidroxiapatitas com diferentes substituições utilizando o modelo de Ca(1) central. Os problemas de índole puramente computacional não nos permitiram realizar a otimização de uma molécula completa, mesmo porque o conceito de molécula neste caso é relativo. A HA pode ser representada na forma de monômero $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, dímero $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ ou polímero se optarmos pela rede cristalina referida no resumo bibliográfico. Mesmo assim, a modelagem pode ser realizada escolhendo um objeto mais simples que é o tricálcio fosfato. Este composto pode ser considerado como a origem de numerosos fosfatos, incluindo a HA.

A molécula $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ pode ser representada na forma de 2 isômeros.

1- aquele que contém três cálcios em ponte com dois grupos PO_4 :



2- aquele que contém dois cálcios ligados com um fósforo através do oxigênio e o terceiro servindo de ponte entre dois grupos CaPO_4 :



A otimização do modelo do isômero 1 rendeu três conformers, expostos na Figura 17. Para o isômero 2 foram encontrados apenas dois conformers, vistos na Figura 18. As distâncias interatômicas, ângulos e energia potencial mínima estão listados na Tabela XI. Julgando pelas energias, o conformer “a” do isômero 1 é o mais

estável: 50 kcal/mol comparado com 90 e 100 kcal/mol dos conformes “b” e “c”. Do ponto de vista geométrico, “a” é caracterizado pela posição dos oxigênios fora da “gaiola” do composto. É evidente que os outros dois tenham maiores tensões internas devido à posição interna dos dois oxigênios. Os conformers do isômero 2 têm as energias potenciais quase idênticas: 1057 e 1062 kcal/mol o que indica a estabilidade comparável. Realmente, a Figura 17 mostra que o tricálcio fosfato lembra “halteres” cujos extremos estão compostos de ciclos onde se alternam Ca, O, P e O. Um oxigênio sempre fica fora do ciclo; é aquele da ligação dupla com o fósforo. Já que a ponte O - Ca - O é praticamente igual para os dois conformers, a diferença consiste só no ângulo de rotação dos ciclos ao redor da ligação O - P. Portanto, não é para se surpreender caso as energias potenciais mínimas sejam semelhantes.

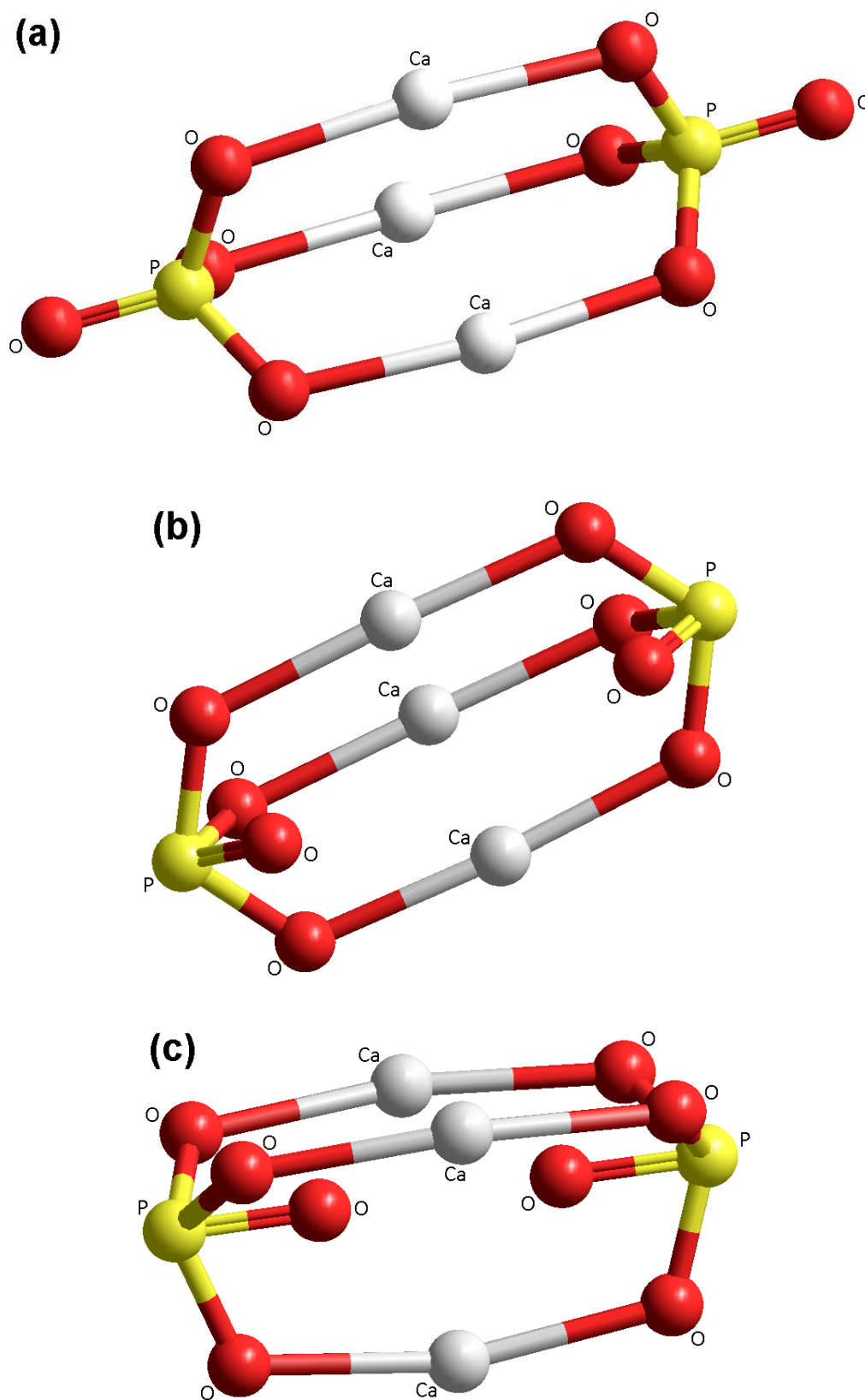


Figura 17 - Modelos do isômero 1 com três conformers (a), (b) e (c).

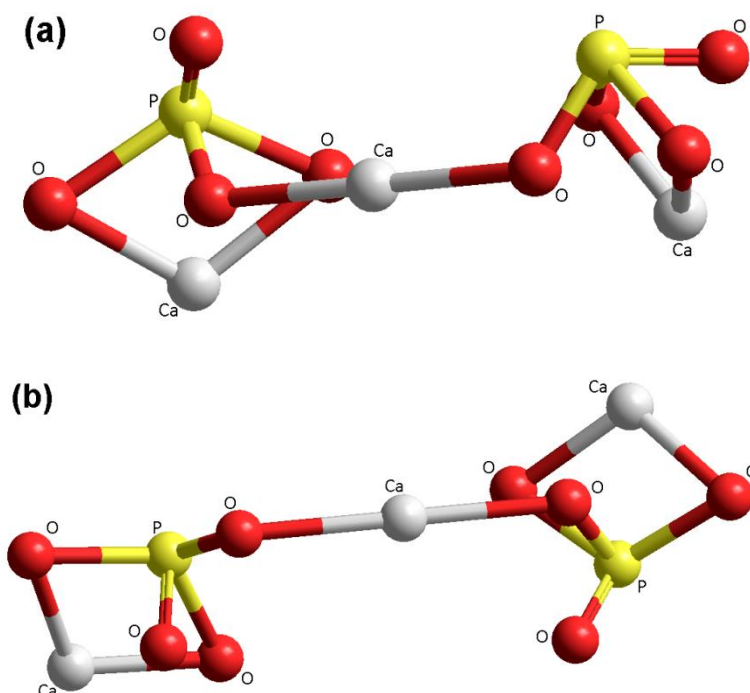


Figura 18 - Modelos do isômero 2 com dois conformers (a) e (b).

Tabela XI - Distâncias interatômicas (Å), ângulos (°) e energias (kcal/mol) para as variedades do tricálcio fosfato (whitlockita), conforme nossos dados

Parâmetros	Isômero 1			Isômero 2	
	Conf. a	Conf. b	Conf. c	Conf. a	Conf. b
Distâncias					
Ca - O	2,45	2,45	2,46	2,23	2,44
P - O	1,64	1,70	1,68	2,10	2,10
P = O	1,59	1,63	1,63	1,61	1,64
Ângulos					
P - O - Ca	115,1	123,8	116,3	64,3	119,9
O - P - O	106,8	117,2	109,5	121,0	121,0
O = P - O	112,0	112,7	70,5	111,2	75,0
O - Ca - O	173,8	175,6	166,3	110,3	179,8
O - P - O - O	-114,0	-123,1	120,1	66,1	-135
O - P - O - Ca	57,0	-61,6	60,1	56,1	-175,8
O = P - O - O	123,0	-120,6	60,0	133,3	68,2
O = P - O - Ca	180,0	56,8	0,0	135,8	114,4
Energia total	50,15	90,54	99,94	1056,92	1062,82

Tabela XII - Distâncias interatômicas (Å) e ângulos (°) para as variedades do tricálcio fosfato (whitlockita) pertencentes aos três grupos espaciais, conforme fontes literárias

Parâmetros	P6 ₃ /mmc, Z=1		R3c, Z = 21		R-3m, Z = 1	
	ICSD-89320		ICSD-97500		ICSD-200202	
Distâncias interatômicas						
Ca - O	2,50	2,68	2,40	2,53	2,22	2,44
P - O	1,48	1,39	1,51	1,52	1,50	1,57
Ângulos						
P - O - Ca	129,9	91,3	142,0	123,7	150,4	95,3
O - P - O	120,0	112,4	105,9	112,4	111,5	107,4
O - Ca - O	67,5	180,1	85,5	119,6	156,3	67,3
O - P - O - O	110,4	180,0	16,0	124,6	-115,3	122,4
O - P - O - Ca	0,0	90,0	-162,0	-102,0	100,6	-122,4

As considerações acima são aplicadas para os modelos no vácuo e não correspondem necessariamente as variedades cristalográficas do tricálcio fosfato (Tabela XII). Contudo, não se deve excluir a possibilidade de que um isômero reflita as estruturas α e β do $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Para concluir esta investigação podemos constatar que a modelagem molecular da hidroxiapatita é um instrumento que com boa aproximação permite obter os parâmetros cristalinos dos compostos substituídos tanto no cátion como no ânion. Esse conceito é reforçado já que no campo de aplicação, que são os biomateriais para a ortopedia, vêm sendo aumentado não somente o interesse pelos compostos com cátions e ânions únicos, mas aqueles que podem conter vários elementos análogos numa única fórmula. Trata-se assim, das composições “sob medida” da fórmula geral $\text{Me}_5(\text{TO}_4)_3\text{A}$, onde Me = Mg, Ca, Sr, Zn, Ni, Co, Fe e Cu; T = P, V, Mn, Cr e W; e A = OH, F, Cl, Br e I. As soluções sólidas catiônicas e aniônicas, naturalmente, também podem incluir as combinações de Me, T e A em diferentes proporções para alcançar as propriedades necessárias para o desenvolvimento de um leque de cimentos que um médico possa desejar para um caso clínico concreto.

6 CONCLUSÕES

- 1- A comparação de vários softwares de modelagem mostrou que no caso das hidroxiapatitas o instrumento mais adequado foi o HyperChem 7.5 com o campo de força preferencialmente MM+:
- 2- Os modelos das hidroxiapatitas substituídas no cátion renderam boas aproximações aos resultados obtidos pela difração de raios-X, permitindo preencher os *gaps* na informação estrutural para os compostos desconhecidos.
- 3- Os modelos da hidroxiapatitas substituídas no ânion mostraram a capacidade dos elementos arsênio e vanádio de formar tetraedros compatíveis com a estrutura da hidroxiapatita.
4. Foi realizada a modelagem da estrutura do tricálcio fosfato comparando o arranjo atômico dos dois isômeros e seus conformers.
- 5- As substituições na matriz $\text{Me}_5(\text{TO}_4)_3\text{A}$ onde Me = metal bivalente, T = não metal formador de tetraedros e A = OH ou halogenetos permitiu obter combinações desejáveis para aplicações na ortopedia.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Dorozhkin SV. Calcium orthophosphates in nature, biology and medicine. *Materials*. 2009; 2(2):399-498.
- [2] Hagen AR. Structural features of biologically involved phosphates. *Acta Odont Scand*. 1973; 31:149-173.
- [3] Posner AS. The structure of bone apatite surfaces. *J Biomed Mater Res*. 1985; 19:241-250.
- [4] Boivin G. The hydroxyapatite crystal: a closer look. *Medicographia*. 2007; 29(2):126-31.
- [5] Brown PW. Phase relationships in the ternary system $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{H}_2\text{O}$ at 25°C. *J Am Ceram Soc*. 1992; 75:17-22.
- [6] Martin RI, Brown PW. Phase equilibria among acid calcium phosphates. *J Am Ceram Soc*. 1997; 80:1263-66.
- [7] Huan Z, Chang J. Novel bioactive composite bone cements based on the β -tricalcium phosphate - monocalcium phosphate monohydrate composite cement system. *Acta Biomater*. 2009; 5(4):1253-64.
- [8] Becker P. Phosphates and Phosphoric Acid: Raw Materials Technology and Economics of the Wet Process. 2nd Ed. In *Fertilizer science and technology series*. New York: Marcel Dekker. 1989.
- [9] Fluck E, Van Wazer JR, Groenweghe LCD. Principles of phosphorus chemistry. VIII. Reorganization of triply connected monophosphorus compounds. *J Am Chem Soc*. 1959; 81(24):6363-66.
- [10] Yamamoto H, Niwa S, Hori M, et al. Mechanical strength of calcium phosphate cement in vivo and in vitro. *Biomaterials*. 1998; 19(17):1587-91.
- [11] Crall JJ, Bjerga JM. Effects of DCPD / APF application and prolonged exposure to fluoride on caries-like lesion formation in vitro. *J Oral Pathol Med*. 1987; 16(10):488-91.
- [12] O'Neil MJ. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biological. 12th Ed. Whitehouse Station, NJ:Chapman & Hall. 1996.

- [13] Chow LC, Eanes ED, Gaithersburg MD. Octacalcium Phosphate. Basel, Freiburg, Paris, London, New York, New Delhi, Bangkok, Singapore, Tokyo, Sydney:Karger. 2001.
- [14] Brown WE, Mathew M, Tung MS. Crystal chemistry of octacalcium phosphate. *Prog Cryst Growth Ch.* 1981; 4(1):59-87.
- [15] Le Geros RZ. Variations in the crystalline components of human dental calculus: I. crystallographic and spectroscopic methods of analysis. *J Dent Res.* 1974; 53(1):45-50.
- [16] Bodier-Houllé P, Steuer P, Voegel JC, et al. First experimental evidence for human dentine crystal formation involving conversion of octacalcium phosphate to hydroxyapatite. *Acta Crystallogr D.* 1998; 54:1377-81.
- [17] Tomazic BB, Brown WE, Shoen FJ. Physicochemical properties of calcific deposits isolated from porcine bioprosthetic heart valves removed from patients following 2-13 years function. *J Biomed Mater Res.* 1994; 28(1):35-47.
- [18] Kikawa T, Kashimoto O, Imaizumi H, et al. Intramembranous bone tissue response to biodegradable octacalcium phosphate implant. *Acta Biomater.* 2009; 5(5):1756-66.
- [19] Le Geros RZ. Calcium phosphates in oral biology and medicine. Basel: Karger. 1991.
- [20] O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int.* 2007; 72:792-96.
- [21] Becker A, Epple M, Müller KM, Schmitz I. A comparative study of clinically well-characterized human atherosclerotic plaques with histological, chemical, and ultrastructural methods. *J Inorg Biochem.* 2004; 98(12):2032-38.
- [22] Ohura K, Böhner M, Hardouin P, et al. Resorption of, and bone formation from, new β -tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements: an in vivo study. *J Biomed Mater Res.* 1996; 30(2):193-200.
- [23] Yin X, Stott MJ, Rubio A. α - and β -tricalcium phosphate: a density functional study. *Phys Rev B.* 2003; 68:205205.

- [24] Bermúdez O, Boltong MG, Driessens FCM, Planell JA. Development of some calcium phosphate cements from combinations of α -TCP, MCPM and CaO. *J Mater Sci-Mater M*. 1994; 5(3):160-63.
- [25] Betts F, Posner AS. An X-ray radial distribution study of amorphous calcium phosphate. *Mater Res Bull*. 1974; 9(3):353-60.
- [26] Posner AS, Betts F, Blumenthal NC. Formation and structure of synthetic and bone hydroxyapatite. *Progr Cryst Growth Ch*. 1980; 3(1):49-64.
- [27] Kumar R, Prakash KH, Cheang P, Khor KA. Temperature driven morphological changes of chemically precipitated hydroxyapatite nanoparticles. *Langmuir* 2004; 20(13):5196-5200.
- [28] Rey C, Combes C, Drouet C, Sfihi H. Chemical diversity of apatites. *Adv Sci Tech*. 2006; 49:27-36.
- [29] Konstant ZA, Dindune AP. Phosphates of bivalent metals. Riga: Zinantne. 1987. (in Russian)
- [30] Driessens FCM, Boltong MG, Bermúdez O, et al. Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements. *J Mater Sci-Mater M*. 1994; 5(3):164-70.
- [31] Elliot JC. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. *Stud. Inorg. Chem*. London: Elsevier. 1994.
- [32] Melnikov P, Gonçalves RV. Preparation and characterization of strontium hydroxyapatite $\text{Sr}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ suitable for orthopaedic applications. *J Phys Chem Solids*. (In print).
- [33] Jaffe WL, Scott DF. Total hip arthroplasty with hydroxyapatite-coated prostheses. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78(12):1918-34.
- [34] Bigi A, Boanini E, Capuccini C, Gazzano M. Strontium-substituted hydroxyapatite nanocrystals. *Inorg Chim Acta*. 2007; 360(3):1009-16.
- [35] Rabone JAL, De Leeuw NH. Interatomic potential models for natural apatite crystals: incorporating strontium and the lanthanides. *J Comput Chem*. 2006; 27(2):253-66.

- [36] Chemical Product Properties CB2131094, j-7 - Disponível em: http://us.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_US_CB2131094.aspx (Acesso em: outubro 2014).
- [37] Fortunato G, Marini E, Valdinucci F, Bonucci E. Long-term results of hydroxyapatite-fibrin glue implantation in plastic and reconstructive craniofacial surgery. *J Cranio Maxill Surg.* 1997; 25(3):124-35.
- [38] Oonih H. Orthopaedic applications of hydroxyapatite. *Biomaterials.* 1991; 12(2):171-78.
- [39] Ueda K, Oba S, Omiya Y, Okada M. Cranial-bone defects with depression deformity treated with ceramic implants and free-flap transfers. *Brit J Plast Surg.* 2001; 54(5):403-8.
- [40] Dorozhkin SV, Nanosized and nanocrystalline calcium orthophosphates, *Acta Biomater.* 2010; 6(3):715-34.
- [41] Mavropoulos E. A hidroxiapatita como removedora de chumbo [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz; 1999.
- [42] Supová M. Problem of hydroxyapatite dispersion in polymer matrices: a review. *J Mater Sci-Mater M.* 2009; 20(6):1201-13.
- [43] Knyazev AV, Chernorukov NG, Bulanov EM, Apatite-structured compounds: Synthesis and high-temperature investigation, *Mater Chem Phys.* 2012; 132(2-3):773-81.
- [44] Henderson CMB, Bell AMT, Charnock JM, et al. Synchrotron X-ray absorption spectroscopy and X-ray powder diffraction studies of the structure of johnbaumite $[\text{Ca}_{10}(\text{AsO}_4)_6(\text{OH},\text{F})_2]$ and synthetic Pb-, Sr- and Ba-arsenate apatites and some comments on the crystal chemistry of the apatite structure type in general. *Mineral Mag.* 2009; 73(3):433-55.
- [45] Sanchez-Pastenes E, Reyes-Gasgab J. Determination of the point and space groups for hydroxyapatite by computer simulation of CBED electron diffraction patterns. *Rev Mex Fis.* 2005; 51(5):525-29.
- [46] Terra J, Dourado ER, Eon J-G, et al. The structure of strontium-doped hydroxyapatite: an experimental and theoretical study. *Phys Chem Chem Phys.* 2009; 11(3):568-77.

- [47] Hinchliffe A. Molecular Modelling for Beginners. 2nd Ed. Chichester: Wiley. 2008.
- [48] Coelho LW, Junqueira GMA, Herrera JOM, et al. Aplicação de mecânica molecular em química inorgânica. Quim Nova. 1999; 22(3):396-404.
- [49] Segalin J. Parâmetros de carga para o campo de força e análise estrutural do aminoesteróide esqualamina [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química; 2008.
- [50] Young DC. Computational Chemistry. 1st Ed. New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto: Wiley. 2001.
- [51] The ghemical homepage - Disponível em:
<http://bioinformatics.org/ghemical/ghemical/index.html>
(Acesso em: outubro 2014).
- [52] Spartan'14 Manual - Disponível em:
<http://downloads.wavefun.com/Spartan14Manual.pdf>
(Acesso em: dezembro 2014).
- [53] HyperChem® for Windows - Disponível em:
<http://cheminfo.chemi.muni.cz/ktfch/janderka/Manuals/New75.pdf>
(Acesso em: dezembro 2014).
- [54] Karplus M, McCammon JA. Molecular dynamics simulations of biomolecules. Nat Struct Mol Biol. 2002; 9:646-52.
- [55] Rinkevicius Z, Li X, Sandberg JA, et al. A hybrid density functional theory/molecular mechanics approach for linear response properties in heterogeneous environments. J Chem Theory Comput. 2014; 10(3):989-1003.
- [56] Peroos S, Du Z, de Leeuw NH. A computer modelling study of the uptake, structure and distribution of carbonate defects in hydroxy-apatite. Biomaterials. 2006; 27(9):2150-61.
- [57] Nascimento VA, Melnikov P, Consolo LZZ. Computerized modeling of adenosine triphosphate, adenosine triarsenate and adenosine trivanadate. Molecules (Basel, Online). 2012; 17(8):9489-95.

- [58] Nascimento VA, Melnikov P, Consolo LZZ. Comparative structural modeling of cysteine and selenocysteine. *J Solids Struct.* 2011; 5:153-61.
- [59] Melnikov P, Nascimento VA, Silva AF, Consolo LZZ. Structural modeling of djenkolic acid with sulfur replaced by selenium and tellurium. *Molecules.* 2014; 19(4):4847-56.
- [60] Kokubo T. *Bioceramics and their Clinical Applications.* Boca Raton, Boston, New York, Washington, DC: Woodhead publishing. 2008.
- [61] Hench LL. The challenge of orthopaedic materials. *Curr Orthopaed.* 2000; 14:7-15.
- [62] Lee JD. *Concise Inorganic Chemistry.* 5th Ed. New Delhi: Wiley. 2008.
- [63] Gutowska I, Machoy Z, Machalinski B. The role of bivalent metals in hydroxyapatite structures as revealed by molecular modeling with the HyperChem software. *J Biomed Mater Res A.* 2005; 75A(4):788-93.
- [64] Gomes S, Nedelec J-M, Jallot E, et al. Unexpected Mechanism of Zn^{2+} Insertion in Calcium Phosphate Bioceramics. *Chem Mater.* 2011; 23(12):3072-85.
- [65] Lindberg ML, Pecora WT, Barbosa A. Moraesite, a new hydrous beryllium phosphate from Minas-Gerais, Brazil. *Am Mineral.* 1953; 38(11-1):1126-33.
- [66] Delidovich IV, Timofeeva MN, Orlov AY, et al. Nickel phosphate molecular sieves VSB-5 as heterogeneous catalysts for synthesis of monosaccharides from formaldehyde and dihydroxyacetone. *New J Chem.* 2012; 36(11):2201-04.
- [67] Aurivillius K, Nilsson BA, The crystal structure of mercury(II)phosphate, $Hg_3(PO_4)_2$. *Z Kristallogr.* 1975; 141(1-2):1-10.
- [68] Mathew M, Schroeder LW, Jordan TH. The Crystal Structure of Anhydrous Stannous Phosphate, $Sn_3(PO_4)_2$. *Acta Crystall B-Stru.* 1977; 33(6):1812-16.
- [69] Hata M, Okada K, Iwai S, et al. Cadmium hydroxyapatite. *Acta Crystall B-Stru.* 1978; 34(10):3062-64.
- [70] Nounah A. Lacout JL, Savariault JM. Localization of cadmium in cadmium-containing hydroxy- and fluorapatites. *J Alloy Compd.* 1992; 188:141-146.

8 APÊNDICE

8.1 DESCRIÇÃO DOS PASSOS DE UTILIZAÇÃO DOS SOFTWARES

8.1.1 Etapas de Otimização no Guemical 2.98

- 1 - Iniciar o Guemical 2.98;
- 2 - Criar novo projeto;
- 3 - Montar a fórmula química escolhendo os elementos no menu “el” ou “set the current element”;
- 4 - Conferir tipos de ligações conforme as valências e número de coordenação;
- 5 - No menu “su” ou “setup ou change de comp. chem. or method in use”;
 - 5.1 - Selecionar “all MM” que corresponde ao Tripos 5.2 implementation ported from Guemical 1.00;
- 6 - Clicar com o botão esquerdo do mouse na área escura ativando o menu específico para otimização de geometria;
 - 6.1 - Abrir o submenu “Compute” e selecionar “Geometry Optmization”, ignorando “Molecular Dynamics” e “Random Conformational Search”;
 - 6.2 - Na caixa de diálogo “Geometry Optmization” colocar os valores referentes ao número máximo de passos e gradiente de corte;
 - 6.3 - Iniciar a otimização do modelo;
- 7 - Verificar qual critério interrompeu o processo de otimização: número máximo de passos ou gradiente de corte;
- 8 - Supondo que tenha sido atingido o número máximo de passos, proceder a nova otimização, aumentando tal opção;
- 9 - Avaliar a energia potencial mínima obtida;
- 10 - Seguir para a medição das distâncias interatômicas e ângulos;
- 11 - Comparar os parâmetros obtidos com os resultados de difratometria de raios-X para os compostos relacionados quimicamente;

12 - Proceder com a interpretação da estabilidade do modelo.

8.1.2 Etapas de Otimização no Spartan'14

1 - Iniciar o Spartan'14;

2 - Criar novo projeto;

3 - Montar a fórmula química escolhendo os elementos da Tabela Periódica;

4 - ligar os átomos conforme as valências e número de coordenação;

5 - No menu "setup" preencher a caixa de diálogo deste modo;

5.1 - Selecionar as opções referentes aos campos "calculate": "equilibrium geometry", "ground", "molecular mechanics" e finalmente o campo de força "MMFF";

5.2 - Selecionar as opções "charges & bond orders" e "global calculations"

5.2 - Clicar no botão "submit".

6 - No menu "display" abrir a caixa de diálogo "output";

7 - Avaliar a energia potencial mínima obtida;

8 - Proceder a medição das distâncias interatômicas e ângulos;

9 - Comparar os parâmetros obtidos com os resultados de difratometria de raios-X para os compostos relacionados quimicamente;

10 - Proceder com interpretação da estabilidade do modelo.

8.1.3 Etapas de Otimização No HyperChem 7.5

1 - Iniciar o HyperChem;

2 - Criar novo projeto;

3 - Montar a fórmula química escolhendo os elementos no menu "Build" abrindo a Tabela Periódica no submenu "default element";

4 - ligar os átomos conforme as valências e número de coordenação;

5 - No menu “setup” abrir a caixa de diálogo “Molecular Mechanichs...”;

5.1 - Selecionar o campo de força “MM+”;

5.2 - Abrir a caixa de diálogo “MM+ options” selecionar na opção “eletrostatics” - “atomic charges” e na opção “cutoffs” - “none”;

5.2 - Abrir a caixa de diálogo “components of force field included” e selecionar todos.

6 - No menu compute abrir a caixa de diálogo “Geometry Optmization”;

6.1 - Na lista de opções de algoritmos de otimização, escolher “Polak-Ribiere (Conjugate Gradient)”;

6.2 - Na opção “Termination Condition” definir “RMS gradient of” igual a 0,01 kcal/(Å·mol) e 75 “max cycles”;

6.3 - Iniciar a otimização do modelo;

7 - Verificar qual critério interrompeu o processo de otimização: número máximo de passos ou gradiente de corte;

8 - Supondo que tenha sido atingido o número máximo de passos, proceder outra otimização, aumentando o número de passos;

9 - Avaliar a energia potencial mínima obtida;

10 - Medir as distâncias interatômicas e ângulos;

11 - Comparar os parâmetros obtidos com os resultados da difratometria de raios-X para os compostos quimicamente correlacionados;

12 - Partir para a interpretação da estabilidade do modelo.

8.2 RESULTADOS DOS CÁLCULOS (OUTPUT) DOS PRINCIPAIS MODELOS

8.2.1 Hidroxiapatita

```
HyperChem log start -- Wed Oct 31 15:50:15 2012.
Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem
files\hanumeradaartigo.hin.
mmpplus
PolakRibiere optimizer
Default parameters being used for torsions...
Default parameters being used for stretches...
Default parameters being used for van der Waals...
Default parameters being used for bends...
Energy=271371.625000 Gradient=42094.238281 Converged=NO (1 cycles 4 points).
Energy=198496.218750 Gradient=9930.777344 Converged=NO (2 cycles 11 points).
Energy=158765.031250 Gradient=8918.229492 Converged=NO (3 cycles 13 points).
Energy=112526.984375 Gradient=3255.465820 Converged=NO (4 cycles 17 points).
Energy=79378.648438 Gradient=1664.793945 Converged=NO (5 cycles 21 points).
Energy=39864.035156 Gradient=1371.237549 Converged=NO (6 cycles 24 points).
Energy=27373.744141 Gradient=723.502747 Converged=NO (7 cycles 26 points).
Energy=16528.656250 Gradient=452.305145 Converged=NO (8 cycles 29 points).
Energy=11923.343750 Gradient=321.013885 Converged=NO (9 cycles 31 points).
Energy=9468.772461 Gradient=195.141785 Converged=NO (10 cycles 33 points).
Energy=8232.363281 Gradient=216.459152 Converged=NO (11 cycles 36 points).
Energy=7333.948730 Gradient=176.783218 Converged=NO (12 cycles 38 points).
Energy=6522.366699 Gradient=171.181961 Converged=NO (13 cycles 41 points).
Energy=5998.997559 Gradient=137.605225 Converged=NO (14 cycles 43 points).
Energy=5467.144043 Gradient=111.976952 Converged=NO (15 cycles 46 points).
Energy=5181.989746 Gradient=90.662193 Converged=NO (16 cycles 48 points).
Energy=4985.770020 Gradient=75.432632 Converged=NO (17 cycles 51 points).
Energy=4865.240234 Gradient=61.022198 Converged=NO (18 cycles 53 points).
Energy=4744.981445 Gradient=59.750652 Converged=NO (19 cycles 56 points).
Energy=4642.685547 Gradient=64.294647 Converged=NO (20 cycles 58 points).
Energy=4515.136719 Gradient=57.835548 Converged=NO (21 cycles 61 points).
Energy=4385.333984 Gradient=61.334438 Converged=NO (22 cycles 63 points).
Energy=4279.795410 Gradient=46.898621 Converged=NO (23 cycles 65 points).
Energy=4203.632324 Gradient=41.137650 Converged=NO (24 cycles 67 points).

...

Energy=3241.320801 Gradient=0.014360 Converged=NO (914 cycles 1949 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.013942 Converged=NO (915 cycles 1951 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.012043 Converged=NO (916 cycles 1953 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.012055 Converged=NO (917 cycles 1955 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.012998 Converged=NO (918 cycles 1957 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.013494 Converged=NO (919 cycles 1959 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.011912 Converged=NO (920 cycles 1961 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.013878 Converged=NO (921 cycles 1963 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.012744 Converged=NO (922 cycles 1965 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.013759 Converged=NO (923 cycles 1967 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.011165 Converged=NO (924 cycles 1969 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.011260 Converged=NO (925 cycles 1971 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.013624 Converged=NO (926 cycles 1973 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.010391 Converged=NO (927 cycles 1975 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.010038 Converged=NO (928 cycles 1977 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.009927 Converged=NO (929 cycles 1979 points).
Energy=3241.320801 Gradient=0.009927 Converged=YES (929 cycles 1979 points).
Bond=773.773 Angle=2366.27 Dihedral=33.2391 Vdw=38.1807 Stretch-bend=29.8591 Electrostatic=0.
HyperChem log stop -- Wed Oct 31 15:52:09 2012.
```

8.2.2 Zn-Hidroxiapatita

```
HyperChem log start -- Wed Oct 31 16:28:12 2012.
Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem
files\ZnHANumeradaartigo.hin.
mmpplus
PolakRibiere optimizer
Default parameters being used for torsions...
Default parameters being used for stretches...
Default parameters being used for van der Waals...
Default parameters being used for bends...
Energy=258244.890625 Gradient=36727.324219 Converged=NO (1 cycles 4 points).
Energy=166427.312500 Gradient=4077.486084 Converged=NO (2 cycles 11 points).
Energy=90844.578125 Gradient=1887.898804 Converged=NO (3 cycles 18 points).
Energy=57164.757813 Gradient=1106.949829 Converged=NO (4 cycles 20 points).
Energy=30956.531250 Gradient=1317.281006 Converged=NO (5 cycles 24 points).
Energy=28295.857422 Gradient=871.062134 Converged=NO (6 cycles 27 points).
Energy=17234.048828 Gradient=451.806519 Converged=NO (7 cycles 32 points).
Energy=12128.22656 Gradient=301.634979 Converged=NO (8 cycles 34 points).
Energy=9963.852539 Gradient=258.164673 Converged=NO (9 cycles 36 points).
Energy=8659.294922 Gradient=202.163925 Converged=NO (10 cycles 38 points).
Energy=7717.395508 Gradient=148.797806 Converged=NO (11 cycles 40 points).
Energy=7142.730957 Gradient=116.790657 Converged=NO (12 cycles 43 points).
Energy=6781.243164 Gradient=101.942993 Converged=NO (13 cycles 45 points).
Energy=6458.475586 Gradient=100.060524 Converged=NO (14 cycles 47 points).
Energy=6183.640625 Gradient=105.214661 Converged=NO (15 cycles 49 points).
```

```

Energy=5877.353516 Gradient=103.941612 Converged=NO (16 cycles 51 points).
Energy=5543.317871 Gradient=126.665245 Converged=NO (17 cycles 53 points).
Energy=5275.912598 Gradient=99.690758 Converged=NO (18 cycles 55 points).
Energy=5117.635742 Gradient=71.352028 Converged=NO (19 cycles 57 points).
Energy=4984.902832 Gradient=60.906376 Converged=NO (20 cycles 60 points).
Energy=4850.282715 Gradient=61.458469 Converged=NO (21 cycles 62 points).
Energy=4747.904785 Gradient=54.061890 Converged=NO (22 cycles 64 points).
Energy=4670.758789 Gradient=43.148388 Converged=NO (23 cycles 66 points).
Energy=4605.416992 Gradient=45.150417 Converged=NO (24 cycles 68 points).

```

...

```

Energy=3367.735840 Gradient=0.014534 Converged=NO (568 cycles 1266 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.011270 Converged=NO (569 cycles 1268 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.011622 Converged=NO (570 cycles 1272 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.012855 Converged=NO (571 cycles 1274 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.013544 Converged=NO (572 cycles 1276 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.011791 Converged=NO (573 cycles 1278 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.013125 Converged=NO (574 cycles 1281 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.013072 Converged=NO (575 cycles 1283 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.013769 Converged=NO (576 cycles 1286 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.011750 Converged=NO (577 cycles 1288 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.015997 Converged=NO (578 cycles 1290 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.012773 Converged=NO (579 cycles 1292 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.012529 Converged=NO (580 cycles 1295 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.011634 Converged=NO (581 cycles 1297 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.013554 Converged=NO (582 cycles 1300 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.010547 Converged=NO (583 cycles 1302 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.010623 Converged=NO (584 cycles 1304 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.009363 Converged=NO (585 cycles 1308 points).
Energy=3367.735840 Gradient=0.009363 Converged=YES (585 cycles 1308 points).
Bond=784.487 Angle=2410.21 Dihedral=34.094 Vdw=87.791 Stretch-bend=51.1526 Electrostatic=0.
HyperChem log stop -- Wed Oct 31 16:29:56 2012.

```

8.2.3 Be-Hidroxiapatita

```

HyperChem log start -- Mon Dec 29 10:28:00 2014.
Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem
files\HA\hanumradaartigo.hin.
mmplus
PolakRibiere optimizer
Default parameters being used for torsions...
Default parameters being used for stretches...
Default parameters being used for van der Waals...
Default parameters being used for bends...
Energy=261231.859375 Gradient=42708.503906 Converged=NO (1 cycles 4 points).
Energy=161019.421875 Gradient=4731.125488 Converged=NO (2 cycles 11 points).
Energy=102753.812500 Gradient=1806.335449 Converged=NO (3 cycles 16 points).
Energy=56965.488281 Gradient=1732.012329 Converged=NO (4 cycles 20 points).
Energy=49036.390625 Gradient=1007.647095 Converged=NO (5 cycles 24 points).
Energy=34013.531250 Gradient=1005.012207 Converged=NO (6 cycles 28 points).
Energy=22601.716797 Gradient=649.865356 Converged=NO (7 cycles 30 points).
Energy=17422.685547 Gradient=407.635498 Converged=NO (8 cycles 32 points).
Energy=13409.654297 Gradient=296.043671 Converged=NO (9 cycles 34 points).
Energy=11102.860352 Gradient=237.672485 Converged=NO (10 cycles 37 points).
Energy=9477.139648 Gradient=187.763672 Converged=NO (11 cycles 39 points).
Energy=8568.440430 Gradient=164.062241 Converged=NO (12 cycles 41 points).
Energy=7935.640625 Gradient=143.095001 Converged=NO (13 cycles 43 points).
Energy=7470.302246 Gradient=111.860680 Converged=NO (14 cycles 45 points).
Energy=7012.618164 Gradient=118.454636 Converged=NO (15 cycles 48 points).
Energy=6545.604980 Gradient=119.555389 Converged=NO (16 cycles 50 points).
Energy=6233.011230 Gradient=99.203377 Converged=NO (17 cycles 52 points).
Energy=5863.744629 Gradient=99.656929 Converged=NO (18 cycles 54 points).
Energy=5651.830078 Gradient=91.966698 Converged=NO (19 cycles 56 points).
Energy=5501.225586 Gradient=83.570374 Converged=NO (20 cycles 58 points).
Energy=5342.611328 Gradient=68.955093 Converged=NO (21 cycles 61 points).
Energy=5180.856934 Gradient=61.530144 Converged=NO (22 cycles 63 points).
Energy=5044.416016 Gradient=55.798424 Converged=NO (23 cycles 65 points).
Energy=4973.872559 Gradient=46.724277 Converged=NO (24 cycles 67 points).

```

...

```

Energy=3544.384766 Gradient=0.015677 Converged=NO (1134 cycles 2511 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.014309 Converged=NO (1135 cycles 2514 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.014087 Converged=NO (1136 cycles 2516 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.014931 Converged=NO (1137 cycles 2518 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.012497 Converged=NO (1138 cycles 2520 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.014833 Converged=NO (1139 cycles 2523 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.012183 Converged=NO (1140 cycles 2525 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.013258 Converged=NO (1141 cycles 2527 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.011891 Converged=NO (1142 cycles 2529 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.012586 Converged=NO (1143 cycles 2532 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.010424 Converged=NO (1144 cycles 2534 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.013268 Converged=NO (1145 cycles 2537 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.011160 Converged=NO (1146 cycles 2539 points).
Energy=3544.384766 Gradient=0.011068 Converged=NO (1147 cycles 2542 points).
Energy=3544.384521 Gradient=0.011595 Converged=NO (1148 cycles 2544 points).
Energy=3544.384521 Gradient=0.012803 Converged=NO (1149 cycles 2546 points).
Energy=3544.384521 Gradient=0.009697 Converged=NO (1150 cycles 2548 points).
Energy=3544.384521 Gradient=0.009697 Converged=YES (1150 cycles 2548 points).
Bond=875.038 Angle=2445.48 Dihedral=27.3523 Vdw=153.29 Stretch-bend=43.2196 Electrostatic=0.
HyperChem log stop -- Mon Dec 29 10:30:04 2014.

```

8.2.4 Ni-Hidroxiapatita

```
HyperChem log start -- Mon Jan 05 10:46:30 2015.
Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem
files\HA\hanumeradaartigo.hin.
mmpplus
PolakRibiere optimizer
Default parameters being used for torsions...
Default parameters being used for stretches...
Default parameters being used for van der Waals...
Default parameters being used for bends...
Energy=260526.656250 Gradient=37654.363281 Converged=NO (1 cycles 4 points).
Energy=171686.187500 Gradient=17440.958984 Converged=NO (2 cycles 6 points).
Energy=144539.015625 Gradient=3577.020020 Converged=NO (3 cycles 8 points).
Energy=71929.093750 Gradient=2499.065186 Converged=NO (4 cycles 15 points).
Energy=63677.082031 Gradient=1221.809204 Converged=NO (5 cycles 17 points).
Energy=42111.308594 Gradient=1232.240845 Converged=NO (6 cycles 21 points).
Energy=29758.589844 Gradient=708.071777 Converged=NO (7 cycles 23 points).
Energy=18429.802734 Gradient=499.683868 Converged=NO (8 cycles 26 points).
Energy=13812.952148 Gradient=347.277832 Converged=NO (9 cycles 28 points).
Energy=11208.417969 Gradient=244.121262 Converged=NO (10 cycles 30 points).
Energy=9378.049805 Gradient=223.687378 Converged=NO (11 cycles 33 points).
Energy=8398.184570 Gradient=168.307831 Converged=NO (12 cycles 35 points).
Energy=7704.547363 Gradient=115.611488 Converged=NO (13 cycles 37 points).
Energy=7381.567383 Gradient=99.431190 Converged=NO (14 cycles 39 points).
Energy=7149.240234 Gradient=91.092339 Converged=NO (15 cycles 41 points).
Energy=6919.635254 Gradient=107.911873 Converged=NO (16 cycles 44 points).
Energy=6593.540039 Gradient=95.054024 Converged=NO (17 cycles 46 points).
Energy=6319.816895 Gradient=85.921379 Converged=NO (18 cycles 48 points).
Energy=6141.136719 Gradient=69.422035 Converged=NO (19 cycles 50 points).
Energy=5987.686523 Gradient=72.528816 Converged=NO (20 cycles 52 points).
Energy=5835.642578 Gradient=80.974480 Converged=NO (21 cycles 54 points).
Energy=5641.886230 Gradient=64.163902 Converged=NO (22 cycles 56 points).
Energy=5525.500977 Gradient=60.577675 Converged=NO (23 cycles 58 points).
Energy=5410.759766 Gradient=58.650761 Converged=NO (24 cycles 60 points).
Energy=5317.389160 Gradient=43.892170 Converged=NO (25 cycles 62 points).
Energy=5252.041992 Gradient=42.122433 Converged=NO (26 cycles 64 points).
Energy=5192.800781 Gradient=39.581280 Converged=NO (27 cycles 66 points).
Energy=5124.381836 Gradient=41.502419 Converged=NO (28 cycles 69 points).
Energy=5079.688965 Gradient=35.872276 Converged=NO (29 cycles 71 points).
Energy=5033.841309 Gradient=37.504337 Converged=NO (30 cycles 74 points).
Energy=4992.672363 Gradient=38.922569 Converged=NO (31 cycles 76 points).
Energy=4944.692871 Gradient=41.200993 Converged=NO (32 cycles 78 points).
Energy=4885.459961 Gradient=38.819988 Converged=NO (33 cycles 80 points).
Energy=4828.913574 Gradient=41.648460 Converged=NO (34 cycles 82 points).

...

Energy=3393.044434 Gradient=0.016077 Converged=NO (1100 cycles 2363 points).
Energy=3393.044434 Gradient=0.013964 Converged=NO (1101 cycles 2365 points).
Energy=3393.044434 Gradient=0.014423 Converged=NO (1102 cycles 2367 points).
Energy=3393.044434 Gradient=0.014060 Converged=NO (1103 cycles 2369 points).
Energy=3393.044434 Gradient=0.015638 Converged=NO (1104 cycles 2371 points).
Energy=3393.044434 Gradient=0.012281 Converged=NO (1105 cycles 2373 points).
Energy=3393.044434 Gradient=0.014178 Converged=NO (1106 cycles 2375 points).
Energy=3393.044434 Gradient=0.013168 Converged=NO (1107 cycles 2377 points).
Energy=3393.044434 Gradient=0.011709 Converged=NO (1108 cycles 2379 points).
Energy=3393.044434 Gradient=0.012514 Converged=NO (1109 cycles 2381 points).
Energy=3393.044434 Gradient=0.012073 Converged=NO (1110 cycles 2383 points).
Energy=3393.044434 Gradient=0.010281 Converged=NO (1111 cycles 2385 points).
Energy=3393.044189 Gradient=0.010916 Converged=NO (1112 cycles 2387 points).
Energy=3393.044189 Gradient=0.010233 Converged=NO (1113 cycles 2389 points).
Energy=3393.044189 Gradient=0.010148 Converged=NO (1114 cycles 2391 points).
Energy=3393.044189 Gradient=0.008993 Converged=NO (1115 cycles 2393 points).
Energy=3393.044189 Gradient=0.008993 Converged=YES (1115 cycles 2393 points).
Bond=800.872 Angle=2412.08 Dihedral=30.7368 Vdw=107.199 Stretch-bend=42.1574 Electrostatic=0.
HyperChem log stop -- Mon Jan 05 10:47:44 2015.
```

8.2.5 Co-Hidroxiapatita

```
HyperChem log start -- Mon Jan 05 10:59:03 2015.
Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem
files\HA\hanumeradaartigo.hin.
mmpplus
PolakRibiere optimizer
Default parameters being used for torsions...
Default parameters being used for stretches...
Default parameters being used for van der Waals...
Default parameters being used for bends...
Energy=262816.937500 Gradient=40057.234375 Converged=NO (1 cycles 4 points).
Energy=169163.109375 Gradient=8615.080078 Converged=NO (2 cycles 6 points).
Energy=138712.328125 Gradient=7461.959961 Converged=NO (3 cycles 9 points).
Energy=94365.984375 Gradient=2173.837158 Converged=NO (4 cycles 14 points).
Energy=67213.234375 Gradient=2388.827881 Converged=NO (5 cycles 18 points).
Energy=56439.187500 Gradient=1425.920288 Converged=NO (6 cycles 20 points).
Energy=39564.527344 Gradient=877.109009 Converged=NO (7 cycles 23 points).
Energy=24982.600156 Gradient=911.426392 Converged=NO (8 cycles 26 points).
Energy=19042.785156 Gradient=625.846680 Converged=NO (9 cycles 28 points).
Energy=13687.519531 Gradient=350.171173 Converged=NO (10 cycles 31 points).
Energy=10504.362305 Gradient=232.079758 Converged=NO (11 cycles 33 points).
```

```

Energy=8722.515625 Gradient=206.570526 Converged=NO (12 cycles 36 points).
Energy=7669.524414 Gradient=179.504425 Converged=NO (13 cycles 38 points).
Energy=6895.830078 Gradient=124.739395 Converged=NO (14 cycles 40 points).
Energy=6518.778809 Gradient=112.818367 Converged=NO (15 cycles 42 points).
Energy=6136.111816 Gradient=103.373123 Converged=NO (16 cycles 44 points).
Energy=5718.729004 Gradient=110.962532 Converged=NO (17 cycles 47 points).
Energy=5398.789063 Gradient=88.018585 Converged=NO (18 cycles 49 points).
Energy=5191.016113 Gradient=75.942200 Converged=NO (19 cycles 51 points).
Energy=4990.356445 Gradient=68.159195 Converged=NO (20 cycles 53 points).
Energy=4855.235840 Gradient=68.428459 Converged=NO (21 cycles 55 points).
Energy=4687.241699 Gradient=65.771919 Converged=NO (22 cycles 58 points).
Energy=4554.477539 Gradient=68.615227 Converged=NO (23 cycles 60 points).
Energy=4422.303223 Gradient=55.642967 Converged=NO (24 cycles 62 points).
Energy=4304.828125 Gradient=52.431286 Converged=NO (25 cycles 65 points).
Energy=4235.230957 Gradient=48.926823 Converged=NO (26 cycles 67 points).
Energy=4171.270508 Gradient=41.761539 Converged=NO (27 cycles 69 points).
Energy=4102.722656 Gradient=39.162476 Converged=NO (28 cycles 72 points).
Energy=4053.289551 Gradient=40.107613 Converged=NO (29 cycles 74 points).
Energy=3995.828369 Gradient=37.014431 Converged=NO (30 cycles 76 points).
Energy=3949.602295 Gradient=32.373238 Converged=NO (31 cycles 78 points).
Energy=3924.709717 Gradient=28.384100 Converged=NO (32 cycles 80 points).
Energy=3891.767578 Gradient=26.697062 Converged=NO (33 cycles 83 points).
Energy=3864.025879 Gradient=28.405834 Converged=NO (34 cycles 85 points).
Energy=3842.954590 Gradient=22.705502 Converged=NO (35 cycles 87 points).
Energy=3822.557373 Gradient=20.508488 Converged=NO (36 cycles 89 points).
Energy=3806.324463 Gradient=24.130033 Converged=NO (37 cycles 91 points).
Energy=3786.267822 Gradient=24.446325 Converged=NO (38 cycles 93 points).

```

...

```

Energy=3429.880127 Gradient=0.015837 Converged=NO (632 cycles 1397 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.016679 Converged=NO (633 cycles 1400 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.017206 Converged=NO (634 cycles 1402 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.016419 Converged=NO (635 cycles 1404 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.014512 Converged=NO (636 cycles 1406 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.016480 Converged=NO (637 cycles 1409 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.013571 Converged=NO (638 cycles 1411 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.015320 Converged=NO (639 cycles 1413 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.012276 Converged=NO (640 cycles 1416 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.012783 Converged=NO (641 cycles 1418 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.012804 Converged=NO (642 cycles 1421 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.012047 Converged=NO (643 cycles 1423 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.010538 Converged=NO (644 cycles 1426 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.011976 Converged=NO (645 cycles 1428 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.011123 Converged=NO (646 cycles 1430 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.010124 Converged=NO (647 cycles 1432 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.010265 Converged=NO (648 cycles 1435 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.009267 Converged=NO (649 cycles 1437 points).
Energy=3429.880127 Gradient=0.009267 Converged=YES (649 cycles 1437 points).
Bond=803.328 Angle=2437.55 Dihedral=29.5222 Vdw=126.877 Stretch-bend=32.6015 Electrostatic=0.
HyperChem log stop -- Mon Jan 05 11:00:08 2015.

```

8.2.6 Hg-Hidroxiapatita

```

HyperChem log start -- Mon Jan 05 11:13:15 2015.
Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem
files\HA\hanumeradaartigo.hin.
mmpplus
PolakRibiere optimizer
Default parameters being used for torsions...
Default parameters being used for stretches...
Default parameters being used for van der Waals...
Default parameters being used for bends...
Energy=259580.000000 Gradient=30803.626953 Converged=NO (1 cycles 4 points).
Energy=176164.531250 Gradient=9370.045898 Converged=NO (2 cycles 6 points).
Energy=121440.679688 Gradient=5476.556641 Converged=NO (3 cycles 10 points).
Energy=102126.492188 Gradient=1683.914917 Converged=NO (4 cycles 13 points).
Energy=51901.195313 Gradient=2060.343018 Converged=NO (5 cycles 17 points).
Energy=43397.980469 Gradient=1063.471436 Converged=NO (6 cycles 21 points).
Energy=21943.636719 Gradient=626.183594 Converged=NO (7 cycles 25 points).
Energy=15129.208008 Gradient=365.502777 Converged=NO (8 cycles 27 points).
Energy=10989.053711 Gradient=279.100983 Converged=NO (9 cycles 30 points).
Energy=8878.118164 Gradient=201.569153 Converged=NO (10 cycles 32 points).
Energy=7764.472656 Gradient=161.257599 Converged=NO (11 cycles 34 points).
Energy=6954.985352 Gradient=125.806404 Converged=NO (12 cycles 36 points).
Energy=6500.167480 Gradient=111.257759 Converged=NO (13 cycles 38 points).
Energy=6208.315918 Gradient=93.734734 Converged=NO (14 cycles 40 points).
Energy=5934.445313 Gradient=80.768669 Converged=NO (15 cycles 42 points).
Energy=5712.164551 Gradient=80.333153 Converged=NO (16 cycles 44 points).
Energy=5504.740234 Gradient=82.444893 Converged=NO (17 cycles 46 points).
Energy=5263.427734 Gradient=86.842842 Converged=NO (18 cycles 49 points).
Energy=5059.796387 Gradient=79.069420 Converged=NO (19 cycles 51 points).
Energy=4865.078613 Gradient=71.831764 Converged=NO (20 cycles 53 points).
Energy=4695.040527 Gradient=70.156952 Converged=NO (21 cycles 55 points).
Energy=4558.178223 Gradient=59.618633 Converged=NO (22 cycles 57 points).
Energy=4453.424805 Gradient=48.852577 Converged=NO (23 cycles 59 points).
Energy=4371.553223 Gradient=48.041775 Converged=NO (24 cycles 61 points).
Energy=4294.885254 Gradient=43.681541 Converged=NO (25 cycles 63 points).
Energy=4211.554199 Gradient=46.456676 Converged=NO (26 cycles 66 points).
Energy=4146.935059 Gradient=39.036789 Converged=NO (27 cycles 68 points).
Energy=4102.650391 Gradient=31.257383 Converged=NO (28 cycles 70 points).
Energy=4059.686279 Gradient=30.081133 Converged=NO (29 cycles 73 points).

```

```

Energy=4026.487549 Gradient=35.515057 Converged=NO (30 cycles 75 points).
Energy=3967.709473 Gradient=35.348614 Converged=NO (31 cycles 79 points).
Energy=3924.493408 Gradient=33.424809 Converged=NO (32 cycles 81 points).
Energy=3889.303467 Gradient=29.692001 Converged=NO (33 cycles 83 points).
Energy=3859.397217 Gradient=24.392757 Converged=NO (34 cycles 85 points).
Energy=3837.166504 Gradient=22.958883 Converged=NO (35 cycles 87 points).
Energy=3817.473633 Gradient=21.952951 Converged=NO (36 cycles 89 points).
Energy=3800.500732 Gradient=22.407883 Converged=NO (37 cycles 91 points).

```

...

```

Energy=3307.638672 Gradient=0.019124 Converged=NO (485 cycles 1080 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.017051 Converged=NO (486 cycles 1082 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.016616 Converged=NO (487 cycles 1084 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.014458 Converged=NO (488 cycles 1087 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.018108 Converged=NO (489 cycles 1089 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.013421 Converged=NO (490 cycles 1091 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.015542 Converged=NO (491 cycles 1094 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.013340 Converged=NO (492 cycles 1096 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.012404 Converged=NO (493 cycles 1098 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.012153 Converged=NO (494 cycles 1100 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.012767 Converged=NO (495 cycles 1102 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.012547 Converged=NO (496 cycles 1104 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.013306 Converged=NO (497 cycles 1106 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.010613 Converged=NO (498 cycles 1108 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.012407 Converged=NO (499 cycles 1110 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.010909 Converged=NO (500 cycles 1112 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.008752 Converged=NO (501 cycles 1114 points).
Energy=3307.638672 Gradient=0.008752 Converged=YES (501 cycles 1114 points).
Bond=780.967 Angle=2402.78 Dihedral=28.2818 Vdw=80.3353 Stretch-bend=15.2741 Electrostatic=0.
HyperChem log stop -- Mon Jan 05 11:15:00 2015.

```

8.2.7 Sn-Hidroxiapatita

```

HyperChem log start -- Mon Jan 05 11:36:39 2015.
Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem
files\HA\hanumeradaartigo.hin.
mmplus
PolakRibiere optimizer
Default parameters being used for torsions...
Default parameters being used for stretches...
Default parameters being used for van der Waals...
Default parameters being used for bends...
Energy=275046.218750 Gradient=59886.312500 Converged=NO (1 cycles 4 points).
Energy=195361.421875 Gradient=6473.173340 Converged=NO (2 cycles 11 points).
Energy=133854.578125 Gradient=3919.620605 Converged=NO (3 cycles 17 points).
Energy=110981.367188 Gradient=1718.978516 Converged=NO (4 cycles 20 points).
Energy=48785.863281 Gradient=1280.416138 Converged=NO (5 cycles 23 points).
Energy=37027.320313 Gradient=774.013611 Converged=NO (6 cycles 25 points).
Energy=24473.082031 Gradient=829.233276 Converged=NO (7 cycles 28 points).
Energy=20938.619141 Gradient=509.132904 Converged=NO (8 cycles 32 points).
Energy=16683.832031 Gradient=325.249512 Converged=NO (9 cycles 35 points).
Energy=12758.338867 Gradient=302.506378 Converged=NO (10 cycles 38 points).
Energy=10353.103516 Gradient=232.553619 Converged=NO (11 cycles 40 points).
Energy=8676.879883 Gradient=195.650284 Converged=NO (12 cycles 42 points).
Energy=7894.822754 Gradient=166.918365 Converged=NO (13 cycles 44 points).
Energy=7042.656250 Gradient=152.102386 Converged=NO (14 cycles 47 points).
Energy=6402.904297 Gradient=119.080345 Converged=NO (15 cycles 49 points).
Energy=5970.678711 Gradient=100.195396 Converged=NO (16 cycles 51 points).
Energy=5659.317383 Gradient=88.344978 Converged=NO (17 cycles 53 points).
Energy=5460.776367 Gradient=88.608025 Converged=NO (18 cycles 55 points).
Energy=5283.017578 Gradient=72.929443 Converged=NO (19 cycles 57 points).
Energy=5132.838379 Gradient=79.898697 Converged=NO (20 cycles 59 points).
Energy=4829.771484 Gradient=84.803276 Converged=NO (21 cycles 62 points).
Energy=4655.379883 Gradient=76.409950 Converged=NO (22 cycles 64 points).
Energy=4507.186523 Gradient=64.296059 Converged=NO (23 cycles 66 points).
Energy=4348.936035 Gradient=53.645142 Converged=NO (24 cycles 68 points).
Energy=4242.977051 Gradient=49.686512 Converged=NO (25 cycles 71 points).
Energy=4155.185547 Gradient=42.866283 Converged=NO (26 cycles 75 points).
Energy=4098.201172 Gradient=41.067280 Converged=NO (27 cycles 77 points).
Energy=4011.806396 Gradient=38.891708 Converged=NO (28 cycles 80 points).
Energy=3960.793213 Gradient=33.155136 Converged=NO (29 cycles 82 points).
Energy=3929.103760 Gradient=28.737617 Converged=NO (30 cycles 84 points).
Energy=3894.196045 Gradient=24.680258 Converged=NO (31 cycles 87 points).
Energy=3870.581543 Gradient=23.192930 Converged=NO (32 cycles 89 points).
Energy=3852.387939 Gradient=23.093876 Converged=NO (33 cycles 91 points).
Energy=3830.390625 Gradient=23.316849 Converged=NO (34 cycles 93 points).
Energy=3803.383545 Gradient=23.129210 Converged=NO (35 cycles 95 points).
Energy=3784.799072 Gradient=22.816158 Converged=NO (36 cycles 97 points).
Energy=3767.562256 Gradient=20.803267 Converged=NO (37 cycles 99 points).

```

...

```

Energy=3298.264648 Gradient=0.014815 Converged=NO (731 cycles 1651 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.014338 Converged=NO (732 cycles 1653 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.014263 Converged=NO (733 cycles 1656 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.013766 Converged=NO (734 cycles 1658 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.012225 Converged=NO (735 cycles 1660 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.013823 Converged=NO (736 cycles 1662 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.012453 Converged=NO (737 cycles 1665 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.011702 Converged=NO (738 cycles 1667 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.015874 Converged=NO (739 cycles 1670 points).

```

```

Energy=3298.264648 Gradient=0.011484 Converged=NO (740 cycles 1672 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.013127 Converged=NO (741 cycles 1675 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.012822 Converged=NO (742 cycles 1677 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.013471 Converged=NO (743 cycles 1679 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.011578 Converged=NO (744 cycles 1681 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.011546 Converged=NO (745 cycles 1684 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.011094 Converged=NO (746 cycles 1686 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.012027 Converged=NO (747 cycles 1688 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.008992 Converged=NO (748 cycles 1690 points).
Energy=3298.264648 Gradient=0.008992 Converged=YES (748 cycles 1690 points).
Bond=771.65 Angle=2391.66 Dihedral=31.5541 Vdw=57.3112 Stretch-bend=46.0903 Electrostatic=0.

```

8.2.8 Cd-Hidroxiapatita

```

HyperChem log start -- Fri Nov 23 15:27:42 2012.
Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem
files\CdHANumeradaartigo.hin.
mmpplus
PolakRibiere optimizer
Default parameters being used for torsions...
Default parameters being used for stretches...
Default parameters being used for van der Waals...
Default parameters being used for bends...
Energy=240072.828125 Gradient=27604.005859 Converged=NO (1 cycles 3 points).
Energy=174007.656250 Gradient=6787.555664 Converged=NO (2 cycles 5 points).
Energy=124941.617188 Gradient=3769.185059 Converged=NO (3 cycles 8 points).
Energy=93954.578125 Gradient=3343.473145 Converged=NO (4 cycles 11 points).
Energy=66123.625000 Gradient=3186.551025 Converged=NO (5 cycles 14 points).
Energy=57493.066406 Gradient=1336.138550 Converged=NO (6 cycles 17 points).
Energy=45302.347656 Gradient=760.023499 Converged=NO (7 cycles 22 points).
Energy=35609.089844 Gradient=891.547913 Converged=NO (8 cycles 26 points).
Energy=29183.486328 Gradient=757.348328 Converged=NO (9 cycles 28 points).
Energy=23137.802734 Gradient=437.595673 Converged=NO (10 cycles 31 points).
Energy=18552.964844 Gradient=450.733368 Converged=NO (11 cycles 33 points).
Energy=16164.540039 Gradient=304.285828 Converged=NO (12 cycles 35 points).
Energy=13822.451172 Gradient=285.800781 Converged=NO (13 cycles 37 points).
Energy=11627.158203 Gradient=324.923218 Converged=NO (14 cycles 40 points).
Energy=9252.115234 Gradient=233.757553 Converged=NO (15 cycles 42 points).
Energy=7635.235352 Gradient=174.704315 Converged=NO (16 cycles 44 points).
Energy=6840.456055 Gradient=133.912262 Converged=NO (17 cycles 47 points).
Energy=6351.263184 Gradient=113.735771 Converged=NO (18 cycles 49 points).
Energy=5848.749512 Gradient=116.352646 Converged=NO (19 cycles 51 points).
Energy=5536.208008 Gradient=101.839691 Converged=NO (20 cycles 53 points).
Energy=5304.266113 Gradient=78.854187 Converged=NO (21 cycles 55 points).
Energy=5154.101074 Gradient=61.171921 Converged=NO (22 cycles 57 points).
Energy=5009.540039 Gradient=74.719398 Converged=NO (23 cycles 59 points).
Energy=4839.789551 Gradient=73.841019 Converged=NO (24 cycles 61 points).
Energy=4704.253906 Gradient=63.491653 Converged=NO (25 cycles 63 points).
Energy=4584.618652 Gradient=48.830292 Converged=NO (26 cycles 65 points).
Energy=4497.955566 Gradient=46.023373 Converged=NO (27 cycles 67 points).
Energy=4417.122070 Gradient=45.375786 Converged=NO (28 cycles 70 points).
Energy=4358.035156 Gradient=37.362537 Converged=NO (29 cycles 72 points).
Energy=4311.386719 Gradient=30.466581 Converged=NO (30 cycles 77 points).
Energy=4268.958008 Gradient=37.591717 Converged=NO (31 cycles 80 points).
Energy=4223.485352 Gradient=32.756279 Converged=NO (32 cycles 82 points).
Energy=4187.019043 Gradient=27.647367 Converged=NO (33 cycles 84 points).
Energy=4162.270996 Gradient=26.563885 Converged=NO (34 cycles 86 points).
Energy=4135.315430 Gradient=26.956867 Converged=NO (35 cycles 88 points).
Energy=4112.713867 Gradient=22.168499 Converged=NO (36 cycles 90 points).
Energy=4094.195801 Gradient=21.963629 Converged=NO (37 cycles 92 points).
...
Energy=3307.603271 Gradient=0.014114 Converged=NO (720 cycles 1608 points).
Energy=3307.603271 Gradient=0.012415 Converged=NO (721 cycles 1610 points).
Energy=3307.603271 Gradient=0.013355 Converged=NO (722 cycles 1613 points).
Energy=3307.603271 Gradient=0.013337 Converged=NO (723 cycles 1615 points).
Energy=3307.603271 Gradient=0.013777 Converged=NO (724 cycles 1617 points).
Energy=3307.603271 Gradient=0.011733 Converged=NO (725 cycles 1620 points).
Energy=3307.603027 Gradient=0.012984 Converged=NO (726 cycles 1622 points).
Energy=3307.603027 Gradient=0.013519 Converged=NO (727 cycles 1624 points).
Energy=3307.603027 Gradient=0.012233 Converged=NO (728 cycles 1629 points).
Energy=3307.603027 Gradient=0.012508 Converged=NO (729 cycles 1631 points).
Energy=3307.603027 Gradient=0.014726 Converged=NO (730 cycles 1633 points).
Energy=3307.603027 Gradient=0.013137 Converged=NO (731 cycles 1635 points).
Energy=3307.603027 Gradient=0.012782 Converged=NO (732 cycles 1638 points).
Energy=3307.603027 Gradient=0.012109 Converged=NO (733 cycles 1640 points).
Energy=3307.603027 Gradient=0.012908 Converged=NO (734 cycles 1642 points).
Energy=3307.603027 Gradient=0.011599 Converged=NO (735 cycles 1644 points).
Energy=3307.603027 Gradient=0.009921 Converged=NO (736 cycles 1647 points).
Energy=3307.603027 Gradient=0.009921 Converged=YES (736 cycles 1647 points).
Bond=788.018 Angle=2410.45 Dihedral=30.347 Vdw=60.3496 Stretch-bend=18.4414 Electrostatic=0.
HyperChem log stop -- Fri Nov 23 15:29:11 2012.

```

8.2.9 Ra-Hidroxiapatita

```
HyperChem log start -- Thu Nov 22 15:07:29 2012.
Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem
files\RaHAnumeradaartigo.hin.
mmpplus
PolakRibiere optimizer
Default parameters being used for torsions...
Default parameters being used for stretches...
Default parameters being used for van der Waals...
Default parameters being used for bends...
Energy=279751.250000 Gradient=148517.375000 Converged=NO (1 cycles 3 points).
Energy=219112.906250 Gradient=9946.629883 Converged=NO (2 cycles 6 points).
Energy=175946.875000 Gradient=7219.993652 Converged=NO (3 cycles 12 points).
Energy=95843.742188 Gradient=3272.478027 Converged=NO (4 cycles 16 points).
Energy=63914.574219 Gradient=1955.278687 Converged=NO (5 cycles 19 points).
Energy=47500.644531 Gradient=1244.664063 Converged=NO (6 cycles 22 points).
Energy=32379.554688 Gradient=974.170349 Converged=NO (7 cycles 25 points).
Energy=21195.666016 Gradient=500.685608 Converged=NO (8 cycles 28 points).
Energy=14774.209961 Gradient=391.842987 Converged=NO (9 cycles 30 points).
Energy=11529.329102 Gradient=310.294800 Converged=NO (10 cycles 32 points).
Energy=9211.602539 Gradient=245.126419 Converged=NO (11 cycles 34 points).
Energy=7747.663574 Gradient=196.949310 Converged=NO (12 cycles 36 points).
Energy=6854.267578 Gradient=166.382767 Converged=NO (13 cycles 38 points).
Energy=6156.358398 Gradient=128.900131 Converged=NO (14 cycles 41 points).
Energy=5625.156738 Gradient=107.188454 Converged=NO (15 cycles 43 points).
Energy=5237.277832 Gradient=109.619370 Converged=NO (16 cycles 45 points).
Energy=4939.967285 Gradient=85.930313 Converged=NO (17 cycles 47 points).
Energy=4738.375977 Gradient=68.025063 Converged=NO (18 cycles 49 points).
Energy=4598.932617 Gradient=57.634930 Converged=NO (19 cycles 51 points).
Energy=4484.762695 Gradient=58.196152 Converged=NO (20 cycles 53 points).
Energy=4395.748047 Gradient=45.937405 Converged=NO (21 cycles 55 points).
Energy=4322.341797 Gradient=40.195168 Converged=NO (22 cycles 57 points).
Energy=4264.058105 Gradient=40.197956 Converged=NO (23 cycles 60 points).
Energy=4204.783691 Gradient=37.892818 Converged=NO (24 cycles 62 points).
Energy=4146.179688 Gradient=38.248302 Converged=NO (25 cycles 64 points).
Energy=4084.301025 Gradient=39.763206 Converged=NO (26 cycles 66 points).
Energy=4029.322754 Gradient=37.722633 Converged=NO (27 cycles 68 points).
Energy=3975.130371 Gradient=35.513523 Converged=NO (28 cycles 70 points).
Energy=3922.080781 Gradient=31.120920 Converged=NO (29 cycles 72 points).
Energy=3887.164795 Gradient=30.501472 Converged=NO (30 cycles 74 points).
Energy=3851.693604 Gradient=31.174475 Converged=NO (31 cycles 76 points).
Energy=3820.187012 Gradient=24.992384 Converged=NO (32 cycles 78 points).
Energy=3795.297363 Gradient=23.905375 Converged=NO (33 cycles 80 points).
Energy=3777.083008 Gradient=23.590996 Converged=NO (34 cycles 82 points).
Energy=3753.111084 Gradient=26.988520 Converged=NO (35 cycles 84 points).
Energy=3715.308838 Gradient=30.244982 Converged=NO (36 cycles 87 points).
Energy=3687.468750 Gradient=26.009359 Converged=NO (37 cycles 89 points).
...
Energy=3242.547852 Gradient=0.014798 Converged=NO (930 cycles 2009 points).
Energy=3242.547852 Gradient=0.013550 Converged=NO (931 cycles 2011 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.012103 Converged=NO (932 cycles 2013 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.015189 Converged=NO (933 cycles 2015 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.013004 Converged=NO (934 cycles 2017 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.012192 Converged=NO (935 cycles 2020 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.013781 Converged=NO (936 cycles 2022 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.014181 Converged=NO (937 cycles 2024 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.012138 Converged=NO (938 cycles 2026 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.012810 Converged=NO (939 cycles 2028 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.013645 Converged=NO (940 cycles 2030 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.013435 Converged=NO (941 cycles 2032 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.011694 Converged=NO (942 cycles 2034 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.012304 Converged=NO (943 cycles 2036 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.011769 Converged=NO (944 cycles 2038 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.010777 Converged=NO (945 cycles 2041 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.009913 Converged=NO (946 cycles 2043 points).
Energy=3242.547607 Gradient=0.009913 Converged=YES (946 cycles 2043 points).
Bond=771.4 Angle=2360.19 Dihedral=30.1081 Vdw=43.364 Stretch-bend=37.4814 Electrostatic=0.
HyperChem log stop -- Thu Nov 22 15:08:51 2012.
```

8.2.10 As-Hidroxiapatita

```
HyperChem log start -- Tue Nov 06 17:12:50 2012.
Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem
files\HAnumeradaartigo-AsP04.hin.
mmpplus
PolakRibiere optimizer
Default parameters being used for torsions...
Default parameters being used for stretches...
Default parameters being used for van der Waals...
Default parameters being used for bends...
Energy=401480.875000 Gradient=59485.785156 Converged=NO (1 cycles 5 points).
Energy=228610.828125 Gradient=11165.885742 Converged=NO (2 cycles 7 points).
Energy=195434.828125 Gradient=12915.573242 Converged=NO (3 cycles 11 points).
Energy=122874.359375 Gradient=13149.636719 Converged=NO (4 cycles 16 points).
Energy=92646.953125 Gradient=4126.682129 Converged=NO (5 cycles 18 points).
Energy=56253.500000 Gradient=2662.692139 Converged=NO (6 cycles 23 points).
```

```

Energy=44477.589844 Gradient=1184.711182 Converged=NO (7 cycles 25 points).
Energy=23252.884766 Gradient=656.473206 Converged=NO (8 cycles 30 points).
Energy=16779.339844 Gradient=401.039215 Converged=NO (9 cycles 32 points).
Energy=12798.833984 Gradient=318.204865 Converged=NO (10 cycles 34 points).
Energy=10624.078125 Gradient=267.007294 Converged=NO (11 cycles 37 points).
Energy=8811.679688 Gradient=215.837280 Converged=NO (12 cycles 39 points).
Energy=7560.169434 Gradient=173.417709 Converged=NO (13 cycles 41 points).
Energy=6728.450195 Gradient=159.527328 Converged=NO (14 cycles 43 points).
Energy=6171.282715 Gradient=135.002121 Converged=NO (15 cycles 45 points).
Energy=5721.725098 Gradient=114.786980 Converged=NO (16 cycles 47 points).
Energy=5402.574219 Gradient=98.837128 Converged=NO (17 cycles 49 points).
Energy=5133.581543 Gradient=103.481697 Converged=NO (18 cycles 51 points).
Energy=4797.122070 Gradient=97.830406 Converged=NO (19 cycles 53 points).
Energy=4576.056152 Gradient=67.698936 Converged=NO (20 cycles 55 points).
Energy=4449.474609 Gradient=51.616093 Converged=NO (21 cycles 57 points).
Energy=4355.936523 Gradient=47.455910 Converged=NO (22 cycles 59 points).
Energy=4284.884766 Gradient=40.359058 Converged=NO (23 cycles 61 points).
Energy=4239.461914 Gradient=33.087872 Converged=NO (24 cycles 63 points).
Energy=4199.471191 Gradient=31.688925 Converged=NO (25 cycles 68 points).
Energy=4159.023926 Gradient=36.075478 Converged=NO (26 cycles 70 points).
Energy=4114.955566 Gradient=33.295967 Converged=NO (27 cycles 72 points).
Energy=4076.000977 Gradient=30.434546 Converged=NO (28 cycles 74 points).
Energy=4039.096191 Gradient=30.247046 Converged=NO (29 cycles 76 points).
Energy=4000.550293 Gradient=33.134762 Converged=NO (30 cycles 78 points).
Energy=3961.724121 Gradient=33.344673 Converged=NO (31 cycles 80 points).
Energy=3919.062744 Gradient=33.261322 Converged=NO (32 cycles 82 points).
Energy=3879.859619 Gradient=34.088974 Converged=NO (33 cycles 84 points).
Energy=3827.662842 Gradient=39.402527 Converged=NO (34 cycles 87 points).
Energy=3759.748047 Gradient=42.914463 Converged=NO (35 cycles 89 points).
Energy=3689.663330 Gradient=43.627811 Converged=NO (36 cycles 91 points).
Energy=3609.565430 Gradient=43.804794 Converged=NO (37 cycles 93 points).

...

Energy=2711.244873 Gradient=0.012587 Converged=NO (1006 cycles 2142 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.013993 Converged=NO (1007 cycles 2144 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.012577 Converged=NO (1008 cycles 2146 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.013006 Converged=NO (1009 cycles 2148 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.013730 Converged=NO (1010 cycles 2150 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.013219 Converged=NO (1011 cycles 2152 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.012039 Converged=NO (1012 cycles 2154 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.014013 Converged=NO (1013 cycles 2156 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.011378 Converged=NO (1014 cycles 2158 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.012260 Converged=NO (1015 cycles 2160 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.011121 Converged=NO (1016 cycles 2162 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.012664 Converged=NO (1017 cycles 2164 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.011002 Converged=NO (1018 cycles 2166 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.010974 Converged=NO (1019 cycles 2168 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.012011 Converged=NO (1020 cycles 2170 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.011899 Converged=NO (1021 cycles 2172 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.009669 Converged=NO (1022 cycles 2174 points).
Energy=2711.244873 Gradient=0.009669 Converged=YES (1022 cycles 2174 points).
Bond=584.663 Angle=2115.59 Dihedral=33.0519 Vdw=20.8331 Stretch-bend=-42.8968 Electrostatic=0.
HyperChem log stop -- Tue Nov 06 17:14:25 2012.

```

8.2.11 V-Hidroxiapatita

```

HyperChem log start -- Tue Nov 06 17:31:16 2012.
Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem
files\HAnumeradaartigo-VP04.hin.
mmpplus
PolakRibiere optimizer
Default parameters being used for torsions...
Default parameters being used for stretches...
Default parameters being used for van der Waals...
Default parameters being used for bends...
Energy=212679.093750 Gradient=54083.105469 Converged=NO (1 cycles 3 points).
Energy=149506.718750 Gradient=3843.762451 Converged=NO (2 cycles 10 points).
Energy=74578.515625 Gradient=3840.009277 Converged=NO (3 cycles 15 points).
Energy=65071.117188 Gradient=1915.348755 Converged=NO (4 cycles 17 points).
Energy=44253.812500 Gradient=1030.311157 Converged=NO (5 cycles 21 points).
Energy=30274.085938 Gradient=776.253418 Converged=NO (6 cycles 23 points).
Energy=24354.906250 Gradient=659.521912 Converged=NO (7 cycles 25 points).
Energy=17821.132813 Gradient=424.060089 Converged=NO (8 cycles 28 points).
Energy=13543.382813 Gradient=281.628235 Converged=NO (9 cycles 30 points).
Energy=10898.080078 Gradient=235.079224 Converged=NO (10 cycles 33 points).
Energy=9413.153320 Gradient=183.734711 Converged=NO (11 cycles 35 points).
Energy=8084.380859 Gradient=200.093445 Converged=NO (12 cycles 37 points).
Energy=6920.798828 Gradient=171.878250 Converged=NO (13 cycles 39 points).
Energy=6128.779785 Gradient=150.451294 Converged=NO (14 cycles 41 points).
Energy=5594.266602 Gradient=125.881859 Converged=NO (15 cycles 43 points).
Energy=5157.965332 Gradient=118.482018 Converged=NO (16 cycles 45 points).
Energy=4805.655273 Gradient=97.890633 Converged=NO (17 cycles 47 points).
Energy=4505.859375 Gradient=85.600525 Converged=NO (18 cycles 49 points).
Energy=4318.259277 Gradient=71.790329 Converged=NO (19 cycles 51 points).
Energy=4164.767578 Gradient=65.655708 Converged=NO (20 cycles 53 points).
Energy=4029.187744 Gradient=63.371166 Converged=NO (21 cycles 55 points).
Energy=3885.414551 Gradient=62.943329 Converged=NO (22 cycles 58 points).
Energy=3767.293945 Gradient=60.582138 Converged=NO (23 cycles 60 points).
Energy=3660.907227 Gradient=55.689129 Converged=NO (24 cycles 62 points).
Energy=3577.967285 Gradient=43.907978 Converged=NO (25 cycles 64 points).
Energy=3514.169189 Gradient=42.238625 Converged=NO (26 cycles 67 points).

```

```

Energy=3445.940674 Gradient=44.477413 Converged=NO (27 cycles 69 points).
Energy=3384.532471 Gradient=44.435566 Converged=NO (28 cycles 71 points).
Energy=3324.085449 Gradient=36.813595 Converged=NO (29 cycles 73 points).
Energy=3270.874512 Gradient=36.829395 Converged=NO (30 cycles 75 points).
Energy=3233.372314 Gradient=28.123312 Converged=NO (31 cycles 77 points).
Energy=3201.250244 Gradient=27.134499 Converged=NO (32 cycles 79 points).
Energy=3169.674805 Gradient=31.326321 Converged=NO (33 cycles 81 points).
Energy=3134.024658 Gradient=25.971285 Converged=NO (34 cycles 83 points).
Energy=3107.359863 Gradient=26.912107 Converged=NO (35 cycles 85 points).
Energy=3078.488281 Gradient=30.852934 Converged=NO (36 cycles 87 points).
Energy=3038.494629 Gradient=29.137152 Converged=NO (37 cycles 89 points).

```

...

```

Energy=2458.720947 Gradient=0.012086 Converged=NO (1436 cycles 3089 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.016846 Converged=NO (1437 cycles 3092 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.013822 Converged=NO (1438 cycles 3094 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.014256 Converged=NO (1439 cycles 3096 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.015480 Converged=NO (1440 cycles 3099 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.017116 Converged=NO (1441 cycles 3101 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.013426 Converged=NO (1442 cycles 3103 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.016733 Converged=NO (1443 cycles 3105 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.015424 Converged=NO (1444 cycles 3108 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.014370 Converged=NO (1445 cycles 3110 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.013716 Converged=NO (1446 cycles 3112 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.014943 Converged=NO (1447 cycles 3115 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.012897 Converged=NO (1448 cycles 3117 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.011840 Converged=NO (1449 cycles 3119 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.012613 Converged=NO (1450 cycles 3122 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.013069 Converged=NO (1451 cycles 3124 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.009098 Converged=NO (1452 cycles 3126 points).
Energy=2458.720703 Gradient=0.009098 Converged=YES (1452 cycles 3126 points).
Bond=562.282 Angle=1899.08 Dihedral=32.6374 Vdw=7.91307 Stretch-bend=-43.191 Electrostatic=0.
HyperChem Log stop -- Tue Nov 06 17:32:44 2012.

```

8.2.12 Sr-Hidroxiapatita

HyperChem log start -- Wed Nov 21 15:00:27 2012.

Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem files\SrHANumeradaartigo.hin.

mmpplus

PolakRibiere optimizer

Default parameters being used for torsions...

Default parameters being used for stretches...

Default parameters being used for van der Waals...

Default parameters being used for bends...

```

Energy=262205.718750 Gradient=85362.101563 Converged=NO (1 cycles 3 points).
Energy=205412.390625 Gradient=37721.882813 Converged=NO (2 cycles 11 points).
Energy=191728.937500 Gradient=4330.336426 Converged=NO (3 cycles 15 points).
Energy=85009.812500 Gradient=2763.454102 Converged=NO (4 cycles 24 points).
Energy=61631.296875 Gradient=1494.264771 Converged=NO (5 cycles 26 points).
Energy=44423.199219 Gradient=1367.535400 Converged=NO (6 cycles 29 points).
Energy=30776.537109 Gradient=701.005615 Converged=NO (7 cycles 31 points).
Energy=22296.294922 Gradient=685.850830 Converged=NO (8 cycles 34 points).
Energy=20003.611328 Gradient=529.316223 Converged=NO (9 cycles 36 points).
Energy=13998.668945 Gradient=290.194092 Converged=NO (10 cycles 39 points).
Energy=11807.851563 Gradient=244.549103 Converged=NO (11 cycles 41 points).
Energy=10429.380859 Gradient=201.247879 Converged=NO (12 cycles 43 points).
Energy=9176.421875 Gradient=198.176727 Converged=NO (13 cycles 46 points).
Energy=8098.011719 Gradient=165.829681 Converged=NO (14 cycles 48 points).
Energy=7287.083496 Gradient=149.419952 Converged=NO (15 cycles 50 points).
Energy=6405.844238 Gradient=131.680786 Converged=NO (16 cycles 52 points).
Energy=6019.951660 Gradient=116.658806 Converged=NO (17 cycles 54 points).
Energy=5686.359375 Gradient=112.339859 Converged=NO (18 cycles 56 points).
Energy=5371.824707 Gradient=80.314461 Converged=NO (19 cycles 58 points).
Energy=5169.807129 Gradient=69.058525 Converged=NO (20 cycles 60 points).
Energy=4977.745117 Gradient=74.922066 Converged=NO (21 cycles 63 points).
Energy=4814.384277 Gradient=65.739563 Converged=NO (22 cycles 65 points).
Energy=4695.964844 Gradient=49.872742 Converged=NO (23 cycles 67 points).
Energy=4614.025391 Gradient=49.198559 Converged=NO (24 cycles 69 points).
Energy=4546.885254 Gradient=39.252441 Converged=NO (25 cycles 71 points).
Energy=4495.555176 Gradient=36.233665 Converged=NO (26 cycles 73 points).
Energy=4449.569824 Gradient=38.543270 Converged=NO (27 cycles 76 points).
Energy=4408.928711 Gradient=30.899225 Converged=NO (28 cycles 78 points).
Energy=4377.377930 Gradient=28.996666 Converged=NO (29 cycles 81 points).
Energy=4343.370117 Gradient=34.864460 Converged=NO (30 cycles 83 points).
Energy=4306.276855 Gradient=32.543709 Converged=NO (31 cycles 85 points).
Energy=4267.693848 Gradient=35.441765 Converged=NO (32 cycles 87 points).
Energy=4228.372070 Gradient=37.232208 Converged=NO (33 cycles 89 points).
Energy=4162.589355 Gradient=42.358295 Converged=NO (34 cycles 92 points).
Energy=4111.316406 Gradient=45.008553 Converged=NO (35 cycles 94 points).
Energy=4055.452637 Gradient=33.163029 Converged=NO (36 cycles 96 points).
Energy=4016.033936 Gradient=29.313156 Converged=NO (37 cycles 98 points).

```

...

```

Energy=3250.898682 Gradient=0.018856 Converged=NO (1206 cycles 2605 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.014383 Converged=NO (1207 cycles 2607 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.017846 Converged=NO (1208 cycles 2609 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.013427 Converged=NO (1209 cycles 2611 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.013767 Converged=NO (1210 cycles 2614 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.012126 Converged=NO (1211 cycles 2616 points).

```

```

Energy=3250.898682 Gradient=0.016453 Converged=NO (1212 cycles 2618 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.012580 Converged=NO (1213 cycles 2620 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.011505 Converged=NO (1214 cycles 2623 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.013470 Converged=NO (1215 cycles 2625 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.010643 Converged=NO (1216 cycles 2627 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.010157 Converged=NO (1217 cycles 2630 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.011422 Converged=NO (1218 cycles 2632 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.014479 Converged=NO (1219 cycles 2635 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.011934 Converged=NO (1220 cycles 2637 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.010015 Converged=NO (1221 cycles 2639 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.009679 Converged=NO (1222 cycles 2641 points).
Energy=3250.898682 Gradient=0.009679 Converged=YES (1222 cycles 2641 points).

```

8.2.13 Sr-As-Hidroxiapatita

HyperChem log start -- Mon Dec 03 09:54:56 2012.
 Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem files\HAnumeradaartigo-AsP04.hin.

mmpplus

PolakRibiere optimizer

Default parameters being used for torsions...

Default parameters being used for stretches...

Default parameters being used for van der Waals...

Default parameters being used for bends...

```

Energy=571650.000000 Gradient=112439.039063 Converged=NO (1 cycles 4 points).
Energy=188735.218750 Gradient=12512.470703 Converged=NO (2 cycles 12 points).
Energy=124038.210938 Gradient=2432.023438 Converged=NO (3 cycles 16 points).
Energy=56964.246094 Gradient=4421.492188 Converged=NO (4 cycles 20 points).
Energy=50719.195313 Gradient=1165.620605 Converged=NO (5 cycles 23 points).
Energy=37892.582031 Gradient=999.896301 Converged=NO (6 cycles 29 points).
Energy=30292.015625 Gradient=706.533508 Converged=NO (7 cycles 31 points).
Energy=24936.275391 Gradient=509.738251 Converged=NO (8 cycles 33 points).
Energy=15605.627930 Gradient=460.138794 Converged=NO (9 cycles 37 points).
Energy=12266.057617 Gradient=323.946411 Converged=NO (10 cycles 39 points).
Energy=9779.393555 Gradient=237.819595 Converged=NO (11 cycles 41 points).
Energy=8904.404297 Gradient=177.990967 Converged=NO (12 cycles 43 points).
Energy=7995.268555 Gradient=158.636200 Converged=NO (13 cycles 46 points).
Energy=7230.936035 Gradient=151.515808 Converged=NO (14 cycles 48 points).
Energy=6566.798340 Gradient=143.153000 Converged=NO (15 cycles 50 points).
Energy=6002.210938 Gradient=137.546112 Converged=NO (16 cycles 52 points).
Energy=5500.491699 Gradient=108.198944 Converged=NO (17 cycles 54 points).
Energy=5201.359375 Gradient=87.849770 Converged=NO (18 cycles 56 points).
Energy=4937.504395 Gradient=82.460732 Converged=NO (19 cycles 58 points).
Energy=4693.588867 Gradient=68.671646 Converged=NO (20 cycles 61 points).
Energy=4547.705566 Gradient=55.749737 Converged=NO (21 cycles 63 points).
Energy=4446.441895 Gradient=51.422283 Converged=NO (22 cycles 65 points).
Energy=4357.703613 Gradient=50.622955 Converged=NO (23 cycles 67 points).
Energy=4259.539063 Gradient=51.456474 Converged=NO (24 cycles 70 points).
Energy=4159.521973 Gradient=57.944027 Converged=NO (25 cycles 72 points).
Energy=4041.452393 Gradient=53.157379 Converged=NO (26 cycles 74 points).
Energy=3948.951904 Gradient=50.066879 Converged=NO (27 cycles 76 points).
Energy=3873.733398 Gradient=45.215809 Converged=NO (28 cycles 78 points).
Energy=3778.072021 Gradient=46.687023 Converged=NO (29 cycles 80 points).
Energy=3707.845703 Gradient=37.315014 Converged=NO (30 cycles 82 points).
Energy=3661.273193 Gradient=31.990372 Converged=NO (31 cycles 84 points).
Energy=3617.771484 Gradient=33.339157 Converged=NO (32 cycles 86 points).
Energy=3580.054443 Gradient=31.842018 Converged=NO (33 cycles 88 points).
Energy=3535.292480 Gradient=36.381580 Converged=NO (34 cycles 90 points).
Energy=3483.414063 Gradient=40.228207 Converged=NO (35 cycles 92 points).
Energy=3430.460205 Gradient=33.348221 Converged=NO (36 cycles 94 points).
Energy=3398.995117 Gradient=26.544037 Converged=NO (37 cycles 96 points).

```

...

```

Energy=2678.880859 Gradient=0.011187 Converged=NO (835 cycles 1763 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.012059 Converged=NO (836 cycles 1765 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.011025 Converged=NO (837 cycles 1767 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.011307 Converged=NO (838 cycles 1769 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.011668 Converged=NO (839 cycles 1771 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.011270 Converged=NO (840 cycles 1773 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.010043 Converged=NO (841 cycles 1775 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.012076 Converged=NO (842 cycles 1777 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.010158 Converged=NO (843 cycles 1779 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.011547 Converged=NO (844 cycles 1781 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.010662 Converged=NO (845 cycles 1783 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.011473 Converged=NO (846 cycles 1785 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.010421 Converged=NO (847 cycles 1787 points).
Energy=2678.880859 Gradient=0.010929 Converged=NO (848 cycles 1789 points).
Energy=2678.880615 Gradient=0.010951 Converged=NO (849 cycles 1791 points).
Energy=2678.880615 Gradient=0.010311 Converged=NO (850 cycles 1793 points).
Energy=2678.880615 Gradient=0.009927 Converged=NO (851 cycles 1795 points).
Energy=2678.880615 Gradient=0.009927 Converged=YES (851 cycles 1795 points).
Bond=574.494 Angle=2119.55 Dihedral=33.1793 Vdw=-4.55869 Stretch-bend=-43.7839 Electrostatic=0.
HyperChem log stop -- Mon Dec 03 10:35:20 2012.

```

8.2.14 Sr-V-Hidroxiapatita

```

HyperChem log start -- Wed Dec 05 10:08:07 2012.
Geometry optimization, MolecularMechanics, molecule = C:\Documents and Settings\Administrador\Meus documentos\Wellington\hyperchem
files\HAnumeradaartigo-VP04.hin.
mplusplus
PolakRibiere optimizer
Default parameters being used for torsions...
Default parameters being used for stretches...
Default parameters being used for van der Waals...
Default parameters being used for bends...
Energy=202467.578125 Gradient=21212.146484 Converged=NO (1 cycles 3 points).
Energy=138503.546875 Gradient=4536.322266 Converged=NO (2 cycles 5 points).
Energy=81809.226563 Gradient=5755.293457 Converged=NO (3 cycles 9 points).
Energy=72333.015625 Gradient=1792.058472 Converged=NO (4 cycles 11 points).
Energy=46716.613281 Gradient=1368.545410 Converged=NO (5 cycles 17 points).
Energy=36222.628906 Gradient=820.340210 Converged=NO (6 cycles 19 points).
Energy=24953.779297 Gradient=537.708496 Converged=NO (7 cycles 22 points).
Energy=17962.539063 Gradient=542.849792 Converged=NO (8 cycles 24 points).
Energy=14937.827148 Gradient=369.436310 Converged=NO (9 cycles 26 points).
Energy=11495.177734 Gradient=277.383453 Converged=NO (10 cycles 28 points).
Energy=9368.002930 Gradient=227.363556 Converged=NO (11 cycles 31 points).
Energy=7756.711426 Gradient=192.035233 Converged=NO (12 cycles 33 points).
Energy=6338.968262 Gradient=169.204102 Converged=NO (13 cycles 35 points).
Energy=5499.865234 Gradient=113.814201 Converged=NO (14 cycles 37 points).
Energy=5091.135742 Gradient=93.474693 Converged=NO (15 cycles 39 points).
Energy=4845.711426 Gradient=77.639679 Converged=NO (16 cycles 41 points).
Energy=4652.310059 Gradient=67.016212 Converged=NO (17 cycles 43 points).
Energy=4457.662598 Gradient=72.364159 Converged=NO (18 cycles 46 points).
Energy=4280.181152 Gradient=69.814323 Converged=NO (19 cycles 48 points).
Energy=4095.184814 Gradient=64.419197 Converged=NO (20 cycles 50 points).
Energy=3942.578125 Gradient=67.221458 Converged=NO (21 cycles 52 points).
Energy=3780.817139 Gradient=65.490921 Converged=NO (22 cycles 54 points).
Energy=3638.541992 Gradient=49.986736 Converged=NO (23 cycles 56 points).
Energy=3559.434326 Gradient=39.876400 Converged=NO (24 cycles 58 points).
Energy=3496.579346 Gradient=37.409092 Converged=NO (25 cycles 61 points).
Energy=3439.315918 Gradient=35.312939 Converged=NO (26 cycles 63 points).
Energy=3382.062988 Gradient=32.233501 Converged=NO (27 cycles 65 points).
Energy=3345.366699 Gradient=27.403847 Converged=NO (28 cycles 67 points).
Energy=3309.971191 Gradient=29.354727 Converged=NO (29 cycles 69 points).
Energy=3275.415283 Gradient=24.937664 Converged=NO (30 cycles 71 points).
Energy=3239.133545 Gradient=26.585344 Converged=NO (31 cycles 76 points).
Energy=3204.234131 Gradient=28.658888 Converged=NO (32 cycles 78 points).
Energy=3171.907227 Gradient=27.253609 Converged=NO (33 cycles 80 points).
Energy=3138.823730 Gradient=25.894495 Converged=NO (34 cycles 82 points).
Energy=3109.245850 Gradient=23.787764 Converged=NO (35 cycles 84 points).
Energy=3081.550537 Gradient=22.718431 Converged=NO (36 cycles 86 points).
Energy=3063.268799 Gradient=19.542349 Converged=NO (37 cycles 88 points).

...

Energy=2443.229492 Gradient=0.012109 Converged=NO (1535 cycles 3372 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.011177 Converged=NO (1536 cycles 3374 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.011777 Converged=NO (1537 cycles 3376 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.013106 Converged=NO (1538 cycles 3378 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.010366 Converged=NO (1539 cycles 3380 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.010955 Converged=NO (1540 cycles 3382 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.012984 Converged=NO (1541 cycles 3386 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.010656 Converged=NO (1542 cycles 3388 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.011161 Converged=NO (1543 cycles 3390 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.011678 Converged=NO (1544 cycles 3393 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.010236 Converged=NO (1545 cycles 3395 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.012139 Converged=NO (1546 cycles 3397 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.010333 Converged=NO (1547 cycles 3399 points).
Energy=2443.229492 Gradient=0.010099 Converged=NO (1548 cycles 3401 points).
Energy=2443.229248 Gradient=0.011266 Converged=NO (1549 cycles 3403 points).
Energy=2443.229248 Gradient=0.011440 Converged=NO (1550 cycles 3405 points).
Energy=2443.229248 Gradient=0.008750 Converged=NO (1551 cycles 3407 points).
Energy=2443.229248 Gradient=0.008750 Converged=YES (1551 cycles 3407 points).
Bond=560.917 Angle=1889.34 Dihedral=32.7418 Vdw=3.62029 Stretch-bend=-43.3912 Electrostatic=0.
HyperChem log stop -- Wed Dec 05 10:10:22 2012.

```