



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Instituto de Química
Programa de Pós-graduação em Química
Mestrado em Química



**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE VIDROS BIOATIVOS CONTENDO
PRATA E TRICLOSAN**

Luiz Felipe Praça Vargas

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Utrera Martines
Co-orientador: Prof. Dr. José Rentato Jurkevicz Delben.

Campo Grande – MS
2016



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Instituto de Química
Programa de Pós-graduação em Ensino de Ciências
Mestrado em Ensino de Ciências



**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE VIDROS BIOATIVOS CONTENDO
PRATA E TRICLOSAN**

Luiz Felipe Plaça Vargas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química – Nível de Mestrado – da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Mestre em Química. (área de concentração: Química)

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Utrera Martines
Co-orientador: Prof. Dr. José Rentato Jurkevicz Delben.

Campo Grande – MS

2016

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE VIDROS BIOATIVOS
CONTENDO PRATA E TRICLOSAN**

Luiz Felipe Praça

Dissertação submetida à banca de defesa do curso de mestrado em Química,
constituída dos seguintes membros:

Presidente da banca/Orientador

Nome: Prof. Dr. Marco Antônio Utrera Martines

UFMS

Membro Externo

Nome: _____

Instituição: _____

Membro Interno

Nome: _____

Instituição: _____

Suplente

Nome: _____

Instituição: _____

Dedico este trabalho à minha família, a meus pais e a amigos. Em especial, à minha companheira Jaqueline, pelo grande apoio, incentivo e companheirismo, e ao meu co-orientador José Renato, que esteve presente em toda minha vida acadêmica e formação profissional e social.

AGRADECIMENTOS

Agradeço...

A DEUS, pela oportunidade de viver.

Aos meus pais, Moacir e Fatima, meu infinito agradecimento. Não mediram esforços para nos educar e nos formar com a perspectiva de um futuro melhor.

Aos meus irmãos tios e avós que sempre confiaram em mim.

À minha companheira e parceira Jaqueline, por ter estado ao meu lado me dando conforto e alento, pelas nossas conversas sobre a vida e desenvolvimento acadêmico e pelo incondicional apoio.

Ao meu professor, “pai acadêmico” e “desorientador” (como costumamos brincar) Zé Renato, pelas conversas, devaneios e “bobices” com as quais aprendi e me diverti muito, pela minha orientação na vida acadêmica e profissional e pela força que me deu no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus professores que passaram em algum momento em minha vida. Cada um participou do meu processo de formação profissional e pessoal. Entre eles Ângela, Shirley, Salvetti, e Piubéli.

Aos meus amigos Edson, Marcel, Edilene, Raphael e Leonardo que sempre foram como uma família para mim.

Ao professor Sílvio Rainho Teixeira da UNESP de presidente Prudente que sempre deixou as portas de seu laboratório abertas para mim.

Ao Instituto de Física (INFI) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), representado pela sua diretora Dorotéia de Fatima Bozano, que me apoiou incondicionalmente no desenvolvimento deste trabalho me liberando do serviço sempre quando foi necessário.

Ao meu orientador Marco Antônio, que aceitou me orientar e contribuiu muito no desenvolvimento deste trabalho.

Aos membros da minha banca de qualificação que apontaram possíveis direções para a investigação, fazendo com que o trabalho ficasse melhor.

Obrigado a todos que fizeram parte dessa realização.

*"Se eu soubesse antes o que sei
agora erraria tudo exatamente igual."*

(Humberto Gessinger)

RESUMO

O uso de materiais bioativos, como o vidro bioativo, cresceu muito nas últimas décadas, especialmente os materiais aplicados para regeneração óssea. O vidro bioativo permite um aceleração na recuperação tanto de ossos quanto de dentes. A produção de vidro bioativo por método sol-gel se mostrou uma opção bastante interessante pois se pode controlar melhor a estequiometria do vidro, aumentar a inserção de sílica que controla a solubilidade do vidro bioativo em fluido corporal e se trabalha com baixas temperaturas. Um dos problemas de implantes ósseos é a formação de biofilmes resistentes a antibióticos, por isso a inserção no vidro bioativo de fármacos que sejam bactericidas se torna necessária. Um material bastante utilizado e que possui um excelente poder bactericida é o triclosan. Em pesquisas anteriores foi verificado que o vidro bioativo com prata e triclosan possui poder bactericida duas ordens de grandeza maior do que o triclosan puro mostrando ser uma combinação interessante para implantes ósseos. O objetivo desse trabalho é preparar e caracterizar vidros bioativos com 0%, 2% e 5% de prata compostos com triclosan. Os vidros bioativos foram preparados pelo método sol-gel e calcinados a 600°C e 700°C. Em seguida foi incorporado o triclosan ao vidro. Os resultados mostraram que a incorporação do triclosan altera as propriedades superficiais do vidro bioativo, provavelmente ligando-se às hidroxilas superficiais. Também o triclosan promove a redução dos íons de prata presentes na superfície do vidro bioativo em prata metálica (Ag^0), corroborando a hipótese de que o triclosan se liga às hidroxilas na superfície do vidro. Além disso, a adição de triclosan não altera a morfologia do vidro bioativo, indicando que o triclosan não influenciaria muito na estrutura do implante ósseo.

Palavras-chave: Biomateriais. Implante ósseo. Vidro bioativo. Triclosan.

ABSTRACT

The use of bioactive materials, such as bioactive glass, has grown in recent decades, especially the materials used for bone regeneration. The bioactive glass allows accelerating the recovery of both bone as teeth. The production of bioactive glass by sol-gel method was a very interesting option because it can better control the stoichiometry of the glass, increasing the insertion silica and it works at low temperatures. A problem in bones implants is the formation of resistant to antibiotics biofilms, so becomes necessary the insertion into the bioactive glass drugs which are bactericidal. A widely used material and has an excellent bactericidal power is triclosan. In previous studies it was found that the bioactive glass with silver and triclosan have bactericidal power two orders of magnitude greater than pure triclosan, showing to be an interesting combination for bone implants. The aim of this work is to prepare and characterize bioactive glasses with 0%, 2% and 5% of silver, compounds with triclosan. Bioactive glasses have been prepared by the sol-gel method and calcined at 600 °C and 700 °C. Then triclosan was incorporated to the glass. The results showed that the incorporation of triclosan alters the surface properties of the bioactive glass, probably by binding to surface hydroxyls. Also the Triclosan promotes the reduction of silver ions present on the surface of the bioactive glass to metallic silver (Ag^0), supporting the hypothesis that triclosan binds to hydroxyl groups on the glass surface. Furthermore, the addition of triclosan does not alter the morphology of the bioactive glass, indicating that the triclosan not influence on bone implant structure.

Key-words:. Biomaterials. Bone implant. Bioactive glass. Triclosan

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – tipos de biomateriais com suas vantagens, desvantagem e aplicações	13
Tabela 2 – Exemplos de biomateriais quanto a sua atividade biodinâmica.	14
Tabela 3 – Tipos de colágeno.....	16
Tabela 4 – Precursores utilizados para a síntese do vidro bioativo	23
Tabela 5 – Composições dos vidros bioativos com seus respectivos códigos	25
Tabela 6 – amostras de vidro bioativo com triclosan	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fases de geração de novas células ósseas	19
Figura 2 – Fórmula estrutural do triclosan.	20
Figura 3 – Esquema de preparação do vidro bioativo	25
Figura 4 – TGA e DSC do triclosan	29
Figura 5 – Análise termogravimétrica com derivada das amostras de vidro bioativo puro sem e com triclosan. (— TGA e --- DTG).....	30
Figura 6 – Análise termogravimétrica com derivada das amostras de vidro bioativo com 2% de prata sem e com triclosan (— TGA e --- DTG).	31
Figura 7– Análise termogravimétrica com derivada das amostras de vidro bioativo com 5% de prata sem e com triclosan (— TGA e --- DTG).....	31
Figura 8 – espectro de refletância das amostras tratadas a 600°C	32
Figura 9 – espectro de refletância das amostras tratadas a 700°C	33
Figura 10 – Espectro de FTIR do triclosan	34
Figura 11 – FTIR da amostra de vidro bioativo puro com triclosan.....	34
Figura 12 – FTIR da amostra de vidro bioativo com 2% de prata com triclosan.....	35
Figura 13 – FTIR da amostra de vidro bioativo com 5% de prata com triclosan.....	35
Figura 14 – FTIR da amostra de vidro bioativo puro com triclosan.....	36
Figura 15 – FTIR da amostra de vidro bioativo com 2% de prata e triclosan.....	37
Figura 16 – FTIR da amostra de vidro bioativo com 5% de prata e triclosan.....	37
Figura 17 – Difratoograma de raios-X do triclosan	38
Figura 18 – Difratoogramas de raios-X dos vidros bioativos puros sem e com triclosan	39

Figura 19 – Difractogramas de raios-X dos vidros bioativos com 2% de prata sem e com triclosan	39
Figura 20 – Difractogramas de raios-X dos vidros bioativos com 5% de prata sem e com triclosan	40
Figura 21 – Micrografias das amostras A) VB-600, B) VB-600-tri, C) VBAg2-600, D) VBAg2-600-tri, E) VBAg5-600e F) VBAg5-600-tri	41
Figura 22 - Micrografias das amostras A) VB-700, B) VB-700-tri, C) VBAg2-700, D) VBAg2-700-tri, E) VBAg5-700e F) VBAg5-700-tri	42
Figura 23 – EDS das amostras A) VB-600, B) VB-600-tri, C) VBAg2-600, D) VBAg2-600-tri, E) VBAg5-600e F) VBAg5-600-tri	43
Figura 24 - EDS das amostras A) VB-700, B) VB-700-tri, C) VBAg2-700, D) VBAg2-700-tri, E) VBAg5-700e F) VBAg5-700-tri	44

LISTA DE SIGLAS

VB	Vidro bioativo
PTFE	Politetrafluoretileno
PMMA	Polimetilmetacrilato
HCA	Hidroxiapatita carbonatada
DL ₅₀	Dose letal em 50% dos casos
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
TEOS	Tetraetilortossilicato
TEP	Trietilfosfato
DRX	Difratometria de raios-X
FTIR	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier
UV-Vis	Espectroscopia no ultravioleta-visível
DSC	Calorimetria diferencial exploratória
TGA	Análise termogravimétrica
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
NBO	Oxigênios não ligantes
ATR	Refletância total atenuada
MULTILAM	Laboratório Multiusuário de Análises de Materiais
EDS	Espectroscopia de energia dispersiva de raios-X

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. O vidro bioativo	14
1.2. Tecido ósseo	15
1.3. Bioatividade em tecidos ósseos	18
1.4. Triclosan.....	20
2. OBJETIVOS.....	22
2.1. Objetivo geral	22
2.2. Objetivos específicos	22
3. METODOLOGIA.....	23
3.1. Preparação dos vidros bioativos	23
3.2. Incorporação do triclosan	25
3.3. Caracterização dos compostos vidros bioativos - triclosan	27
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1. Análise termogravimétrica (TGA) e calorimetria diferencial exploratória (DSC).....	29
4.2. Espectroscopia de refletância (UV-Vis).....	31
4.3. Espectroscopia FTIR.....	33
4.4. Difratomia de Raios-X.....	37
4.5. Microscopia Eletrônica da Varredura (MEV) e Espectroscopia de Energia Dispersiva de raios-X (EDS).....	40
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS	46

1. INTRODUÇÃO

Vidros bioativos (VB's) são uma classe de biomateriais com propriedades bioativas. Um biomaterial é um material natural ou sintético, que não seja fármaco, que tem por finalidade aumentar, realizar ou substituir permanentemente ou provisoriamente uma função em um organismo vivo. (WILLIAMS, 1999). Esses materiais podem ser cerâmicos, polímeros, vidros, metais e composições entre eles e são divididos conforme Tabela 1.

Tabela 1 – tipos de biomateriais com suas vantagens, desvantagem e aplicações

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

Fonte: (CANDELORIO, 2011)

Os biomateriais, de acordo com sua interação com o organismo ou atividade biodinâmica, podem ser classificados em biotolerados, bioinertes e bioativos.

Os biotolerados, embora não sejam rejeitados pelo organismo, são encapsulados em tecido conjuntivo fibroso.

Os bioinertes são aceitos pelo organismo, porém, não há troca de materiais, ficando permanentemente no organismo até que, se necessário, sejam retirados. Os materiais bioinertes se fixam diretamente ao tecido fazendo com que haja uma ligação entre o material e o tecido.

Os materiais bioativos interagem com o organismo de tal forma que, geralmente promove o crescimento do tecido em substituição ao próprio material. É o caso do vidro bioativo que, quando implantado no tecido ósseo, promove o crescimento do osso (osteogênese) enquanto é solubilizado e absorvido pelo organismo.

Tabela 2 – Exemplos de biomateriais quanto a sua atividade biodinâmica.

Atividade biodinâmica	Composição Química		
	Metais	Cerâmicos	Polímeros
Biotolerados	Ouro Liga Cr-Co-Mo Aço inoxidável		Polietileno Poliamida Polimetilmetacrilato Politetrafluoetileno Poliuretano
Bioinertes	Nióbio Titânio Tântalo	Óxido de alumínio	
Bioativos		Hidroxiapatita Fosfatos de cálcio Fluorapatita Vidro bioativo	Poliuretana de mamona

Fonte: (SYKARAS et al., 2000)

1.1. O vidro bioativo

Até a guerra do Vietnã um grande problema para os soldados feridos era o grande índice de amputações devido a rejeições de implantes ósseos devido a formação de um tecido conjuntivo fibroso entre o implante e o osso. Até que

em 1967 um coronel do exército estadunidense levantou o seguinte questionamento a Larry L. Hench: “Se você pode produzir materiais que resistem à exposição de radiações de altas energias, você consegue produzir um material que resista à exposição ao corpo humano?”(HENCH, 2006). Esse questionamento levou Hench a desenvolver um material que era composto por soda, cal, fosfato e silicato. Hench implantou esse material em fêmures de ratos gerando uma ligação entre esse novo material e o osso de rato. Essa ligação foi tão intensa que era impossível separar o implante do osso (HENCH et al., 1971). E assim foi criado o primeiro vidro bioativo, que foi o primeiro material bioativo, o biovidro ou *Bioglass®*.(HENCH et al., 2010)

Esse primeiro vidro foi sintetizado por método de fusão com a composição 45% de SiO_2 como agente formador de rede, 24,5% de CaO e 24,5% de Na_2O como modificadores de rede e 6% de P_2O_5 para promover a formação de fosfato de cálcio, que é a principal composição da hidroxiapatita (a fase mineral do osso). Essa composição apresentou melhores resultados de bioatividade, patenteada como *45S5 Bioglass®*.(HENCH, 2006; HENCH et al., 2010)

No começo da década de 90, Rounan Li, Clark e Hench mostraram que é possível sintetizar vidros bioativos estáveis pelo método sol-gel, com as vantagens de apresentarem partículas menores e com maiores concentrações de sílica na composição, controlando sua solubilidade. (DELBEN et al., 2009; HENCH, 2006)

Além do que foi anteriormente exposto, a produção de vidros pelo método sol-gel apresenta algumas vantagens em relação ao método de fusão. Pelo método de fusão podem ocorrer perdas de materiais por evaporação e condensação perdendo, assim, a estequiometria inicial. Já o método sol-gel permite controlar melhor a estequiometria do vidro produzido por se trabalhar com baixas temperaturas.

1.2. Tecido ósseo

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo especializado e é o principal constituinte do esqueleto. Ele possui diversas funções, entre elas:

- Proteção de órgãos vitais, como coração, pulmões e cérebro;
- Sustentação do corpo;
- Locomoção;
- Fonte de cálcio e fósforo;
- Arcabouço para a medula óssea;
- Absorvedores de metais pesados(JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

A matriz óssea é formada por duas partes, uma orgânica e outra mineral. A parte orgânica, que corresponde a, aproximadamente, 50% da massa do osso, é composta, basicamente de fibras de colágeno.

O colágeno é a proteína mais abundante do corpo humano, correspondendo a 30% de seu peso seco. Existem mais de vinte tipos de colágenos distribuídos em quatro grupos de acordo com sua estrutura e função. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008) A Tabela 3 apresenta os tipos mais conhecidos de colágeno. O colágeno ósseo é o do tipo I, que tem estrutura de fibrilas, o que confere resistência à tensão ao osso (Tabela 3).

Tabela 3 – Tipos de colágeno

Tipo	Estrutura	Tecido representativos	Principal função
Colágenos que formam fibrilas			
I	Molécula de 300nm, periodicidade de 67nm	Pele, tendão, osso, dentina	Resistência a tensão.
II	Molécula de 300nm, periodicidade de 67nm	Cartilagem, corpo vítreo	Resistência a pressão.
III	Periodicidade de 67nm	Pele, músculo, vasos, frequentemente se associa ao tipo I	Manutenção da estrutura de órgãos expansíveis
V	Molécula de 390nm, Domínio N-terminal globular	Tecidos fetais, pele, osso, placenta	Participa na função do Tipo I
XI	Molécula de 300nm	Cartilagem	Participa na função do Tipo II
Colágenos associados a fibrilas			
IX	Molécula de 200nm	Cartilagem, corpo vítreo	Liga-se a glicoseminoglicanos; associado com

colágeno tipo II			
XII	Molécula de 300nm, periodicidade de 67nm	Tendão embrionário e pele	Interage com colágeno tipo I
XIV	Periodicidade de 67nm	Pele fetal e tendão	
Colágeno que forma fibrilas de ancoragem			
VII	Molécula de 450nm, Domínios globulares	Interface epitélio-conjuntivo	Ancora a lâmina basal da epiderme ao estroma subjacente
Colágeno que forma rede			
IV	Rede bidimensional	Todas as membranas basais	Suporta estruturas delicadas, filtração

Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008

Já a parte mineral da matriz óssea, esta é composta de minerais de cálcio e fósforo. Estudos de difratometria de raios-X mostraram que a parte mineral do osso é, basicamente, hidroxiapatita e sua composição é $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

A matriz óssea possui três tipos de células: Os osteoblastos, os osteócitos e os osteoclastos.

Os osteoblastos são as células da camada mais externa do osso. Elas têm a função de sintetizar a parte orgânica da matriz óssea e concentrar os íons de cálcio e fósforo para a mineralização do osso. Após ser aprisionado pela parte mineral recém formada, o osteoblasto se torna o osteócito, formando, assim, a estrutura do osso.

O osteócito é a célula estrutural do osso. Esta célula contém o colágeno e a hidroxiapatita. No processo de formação óssea, osteogênese, o osteoblasto forma camadas de colágeno e hidroxiapatita em torno de si e esse processo o transforma em osteócito.

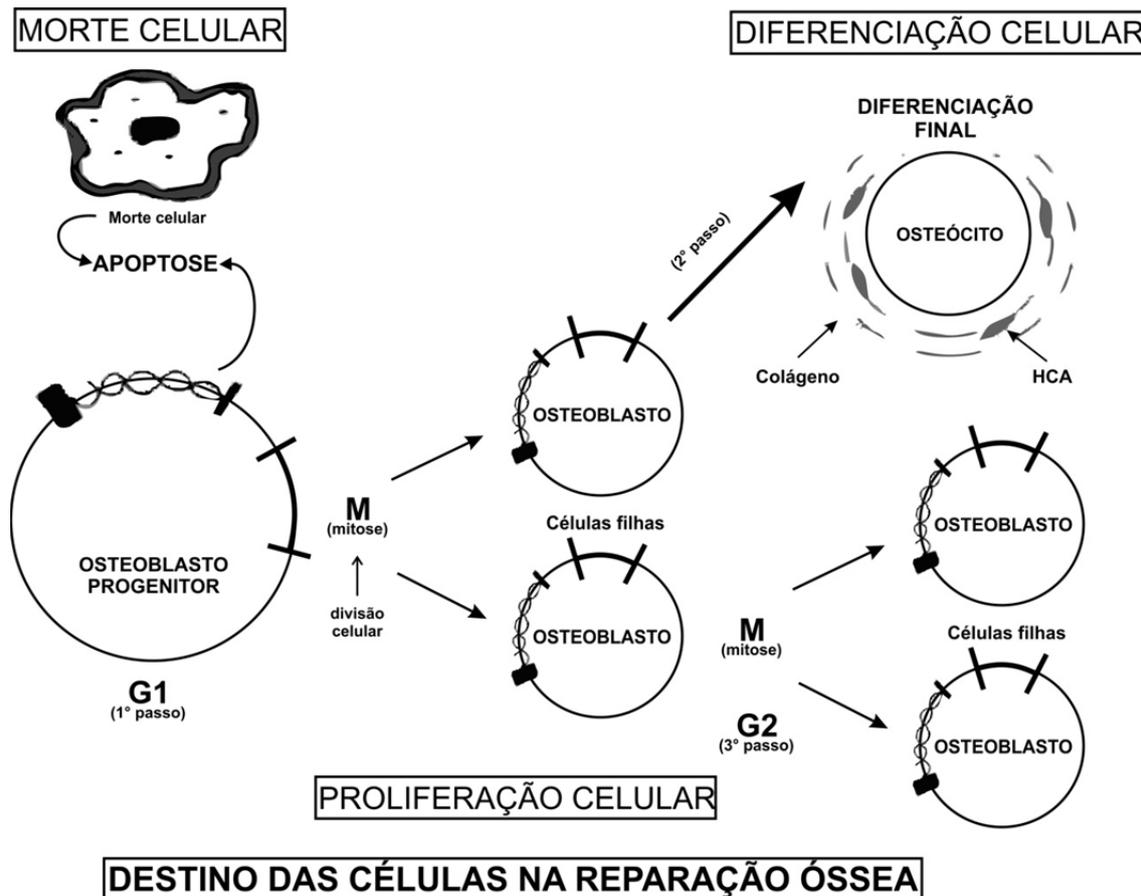
Os osteoclastos são grandes células que possuem diversos núcleos e tem a função de reabsorver tecido ósseo, realizando, assim, a modelação do osso.

1.3. Bioatividade em tecidos ósseos

Até o final da década de 1960, acreditava-se que o crescimento ósseo se dava através da presença de uma camada de hidroxiapatita carbonatada (HCA) na superfície do biomaterial. Porém, em 1969, descobriu-se que, embora a concentração de HCA na superfície seja importante para o crescimento ósseo, ela não é essencial, bastando que haja um ambiente químico propício para a formação de novas células ósseas. Esse ambiente químico é fornecido por sílica solubilizada e íons de cálcio.(HENCH et al., 1971)

A produção de novas células ósseas, os osteoblastos, se dá pela mitose de uma célula chamada de osteoblasto progenitor. Tendo uma concentração propícia de sílica solubilizada e íons de cálcio, o osteoblasto progenitor, que está na fase G1, inicia o processo de duplicação do seu DNA, realizando a mitose e passando da fase G1 para a fase M (Figura 1). Não havendo um ambiente químico local propício para a transição G1-M ou G2-M, se inicia a morte programada da célula, chamada Apoptose.(HENCH, 2006)

Figura 1 – Fases de geração de novas células ósseas



Fonte: . (HENCH, 2006)

Essas novas células podem reiniciar o ciclo e realizar a mitose novamente ou iniciar uma nova fase de diferenciação e, havendo a concentração de fosfato propícia, iniciar a formação de HCA e colágeno formando os osteócitos que formarão o novo osso. (HENCH, 2006)

De fato, se tiver uma grande concentração de fosfato, grande parte dos osteoblastos novos se tornarão osteócitos, diminuindo o processo de formação óssea. Se tiver uma baixa concentração, não será suficiente a produção de novos osteócitos.

Em face do acima exposto pode-se dizer que os vidros bioativos são osteoindutores e osteocondutores. São **osteoindutores** por promoverem a produção de osteoblastos criando um ambiente químico propício à mitose dos osteoblastos progenitores pela liberação de íons Ca^{2+} e Si^{4+} presentes no vidro bioativo e também são **osteocondutores** por permitirem que os osteoblastos

cresçam e produzam colágeno em substituição à matriz vítrea. (CANDELORIO, 2011; HENCH, 2006; HENCH et al., 2010)

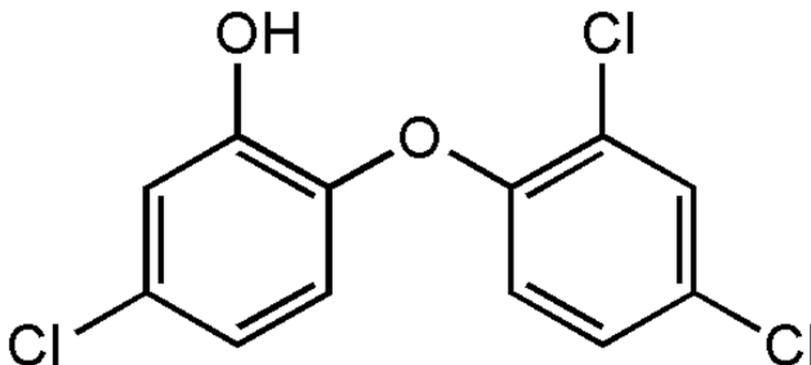
É importante notar que os materiais bioinertes não fornecem o ambiente químico propício para o início da mitose, por isso que não promovem o crescimento ósseo.

1.4. Triclosan

Um dos problemas dos implantes ósseos é a possibilidade de formação de biofilmes bacterianos resistentes a antibióticos, por isso a inserção no vidro bioativo de fármacos que sejam bactericidas se torna necessária. Desse modo o triclosan se torna uma boa opção pelo seu alto poder bactericida.

O triclosan (5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol) (“PubChem Compound”, 2013), possui fórmula molecular $C_{12}H_7Cl_3O_2$ e fórmula estrutural conforme Figura 2. É um pó branco, inodoro, insolúvel em água e solúvel em etanol e na maioria dos solventes apolares orgânicos.

Figura 2 – Fórmula estrutural do triclosan.



É um conhecido bactericida de largo espectro que já é muito utilizado como desinfetante hospitalar e recentemente vem sendo utilizado de outras formas, como agente anti-placa e bactericida oral em pastas de dentes e outros dentífrícios (BHARGAVA; LEONARD, 1996), em cosméticos, produtos de higiene e até em plásticos para fabricação de brinquedos infantis (MARTINS, 2010).

O local primário de ação do triclosan é na membrana plasmática e sua absorção se dá pela parede celular, provavelmente ocorre por difusão. Sua ação bactericida primária atua diretamente no RNA e na produção de proteínas das bactérias, e não contra o DNA. (BHARGAVA; LEONARD, 1996; MARTINS, 2010).

Estudos de toxicidade aguda do triclosan administrado por via oral realizados por KANETOSHI et al. (1992) mostraram que a DL₅₀ (dose que produz efeitos letais em, pelo menos, 50% dos casos) em ratos, cães e camundongos adultos fica entre 3750 e 5000mg/kg. Para se ter uma ideia da baixa toxicidade do triclosan, de acordo com a ficha de informações de segurança de produtos químicos (FISPQ) do cloreto de sódio sua DL₅₀ em ratos é de 2610mg/kg, ou seja, por via oral, o triclosan apresenta menos efeitos letais em ratos do que sal de cozinha. Quando a administração é intravenosa há um decréscimo na DL₅₀, reduzindo para 19 a 29 mg/kg. Estes estudos mostraram que a toxicidade do triclosan dependa da forma de administração; quando é por via oral sua toxicidade é muito baixa, porém, por via intravenosa a toxicidade do triclosan se torna maior.(BHARGAVA; LEONARD, 1996)

De acordo com Martins (2010), o composto vidro bioativo com prata e triclosan possui ação antibacteriana até 2 ordens de grandeza superior à ação do triclosan isolado contra a bactéria *Escherichia coli*. (MARTINS, 2010).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Preparação e caracterização de Vidros Bioativos contendo prata e triclosan..

2.2. Objetivos específicos

- Síntese por método sol-gel de vidros bioativos com a composição 60% SiO₂, 36% CaO e 4% P₂O₅ e 4% P₂O₅ contendo 0%, 2% e 5% de prata.

- Incorporação do triclosan no vidro bioativo.

- Caracterização do triclosan no vidro bioativo contendo 0%, 2% e 5% de prata.

- Caracterização da morfologia do vidro bioativo com triclosan.

3. METODOLOGIA

3.1. Preparação dos vidros bioativos

A preparação de vidros bioativos (VB's) por método sol-gel acarreta vantagens em relação ao VB preparado por fusão. O método sol-gel permite produzir VB's com menores tamanhos de partículas, aumentando, assim, sua superfície de reatividade e degradabilidade. (FURINI, 2009)

Dessa forma, em pesquisas desenvolvidas dentro do Grupo de Materiais da UFMS, (CANDELORIO, 2011; DELBEN et al., 2009, 2013; FURINI, 2009; NACER et al., 2012) foi desenvolvida uma metodologia para a preparação de vidros bioativos com a composição molar de 60% de SiO₂, 36% de CaO e 4% de P₂O₅ dopados com 0%, 2% e 5% em mol em excesso de prata. Neste trabalho foi utilizada esta metodologia com alteração no precursor de cálcio, que foi alterado de nitrato de cálcio para carbonato de cálcio.

A Tabela 4 apresenta os precursores com massa ou volume utilizados:

Tabela 4 – Precursores utilizados para a síntese do vidro bioativo

Composto	Precursor	Massa ou volume de precursor	Marca
SiO ₂	Tetraetil Ortossilicato (TEOS)	36,8 ml	Fluka®
CaO	Carbonato de Cálcio	9,7880 g	Dinâmica®
P ₂ O ₅	Trietil Fosfato (TEP)	3,7 ml	Sigma-Aldrich®
Ag	Nitrato de Prata	0,9235 g (2%) 2,3088 g (5%)	Merk®

A preparação dos VB's foi composta das seguintes etapas: mistura dos reagentes, hidrólise, gelificação, envelhecimento, secagem e estabilização.

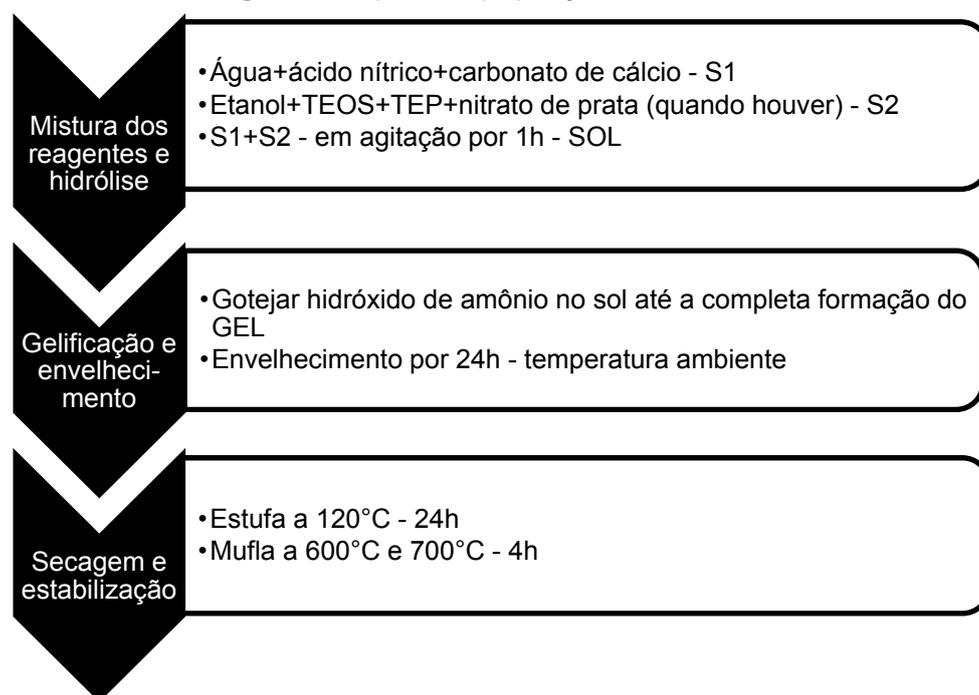
Inicialmente, foi preparada uma solução de 22 ml de ácido nítrico 65% e 130 ml de água deionizada e a esta solução foi adicionado 9,7880 g de carbonato de cálcio. Essa solução foi chamada de S1.

Em seguida, foi feita uma solução de 112 ml de etanol PA, 36,8 ml de TEOS e 3,7 ml de TEP. (para os vidros com prata, nessa etapa foi adicionado 0,9235 g de nitrato de prata para os vidros com 2% de prata e 2,3088 g para os vidros com 5% de prata). Essa solução foi chamada de S2.

S1 foi adicionado a S2 formando o SOL e essa mistura ficou em agitação magnética por 1 hora até completar a hidrólise dos componentes.

Ainda em agitação magnética, foi gotejado hidróxido de amônio - que catalisa o processo de policondensação (ou gelificação) do SOL – até atingir pH entre 10 e 11 (medido com papel medidor de pH) formando o GEL.

O gel foi envelhecido em temperatura ambiente por 24h para completar o processo de policondensação. Em seguida foi seco em estufa a 120°C por 24h e, após esse período, o gel seco foi submetido ao processo de calcinação (ou estabilização) em forno tipo mufla, uma parte do vidro a 600°C e outra a 700°C por 4h. O pó obtido por esse processo é o vidro bioativo. (DELBEN et al., 2009)

Figura 3 – Esquema de preparação do vidro bioativo

Conforme descrito acima, obtivemos 6 amostras de vidro bioativo descritas na tabela abaixo:

Tabela 5 – Composições dos vidros bioativos com seus respectivos códigos

Composição do vidro bioativo	Código da amostra
Vidro bioativo puro calcinado a 600°C	VB-600
Vidro bioativo com 2% de prata calcinado a 600°C	VBAg2-600
Vidro bioativo com 5% de prata calcinado a 600°C	VBAg5-600
Vidro bioativo puro calcinado a 700°C	VB-700
Vidro bioativo com 2% de prata calcinado a 700°C	VBAg2-700
Vidro bioativo com 5% de prata calcinado a 700°C	VBAg5-700

3.2. Incorporação do triclosan

A incorporação do triclosan foi feita dissolvendo 2,4g do respectivo fármaco em 40 ml de etanol PA e, em seguida, foi adicionado 2,4g do VB a

essa solução. Essa mistura ficou em agitação magnética por 30 min. Após esse tempo a mistura foi centrifugada por 10 minutos a 4000 rpm e o precipitado foi enxaguado em 40 ml etanol PA, centrifugado novamente com os mesmos parâmetros e o precipitado final foi seco em estufa a 40°C por 24h, obtendo, assim, as amostras do vidro bioativo com o triclosan.

Obteve-se, assim 12 amostras de vidros bioativo, sendo 6 sem o triclosan e 6 com triclosan, conforme a Tabela 6.

Tabela 6 – amostras de vidro bioativo com triclosan

Composição do vidro bioativo	Código da amostra
Vidro bioativo puro calcinado a 600°C	VB-600
Vidro bioativo puro calcinado a 600°C com triclosan	VB-600-tri
Vidro bioativo com 2% de prata calcinado a 600°C	VBAg2-600
Vidro bioativo com 2% de prata calcinado a 600°C com triclosan	VBAg2-600-tri
Vidro bioativo com 5% de prata calcinado a 600°C	VBAg5-600
Vidro bioativo com 5% de prata calcinado a 600°C com triclosan	VBAg5-600-tri
Vidro bioativo puro calcinado a 700°C	VB-700
Vidro bioativo puro calcinado a 700°C com triclosan	VB-700-tri
Vidro bioativo com 2% de prata calcinado a 700°C	VBAg2-700
Vidro bioativo com 2% de prata calcinado a 700°C com triclosan	VBAg2-700-tri
Vidro bioativo com 5% de prata calcinado a 700°C	VBAg5-700
Vidro bioativo com 5% de prata calcinado a 700°C com triclosan	VBAg5-700-tri

3.3. Caracterização dos compostos vidros bioativos - triclosan

Os vidros bioativos foram caracterizados por calorimetria diferencial exploratória (DSC), análise termogravimétrica (TGA), espectroscopia por reflexão no ultravioleta-visível (UV-Vis), espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), difratometria de raios-X (DRX) e Microscopia Eletrônica de Varredura e espectroscopia por dispersão de energia de raios-X (MEV e EDS).

3.3.1 Análises térmicas (DSC e TGA)

As medidas de análises térmicas foram realizadas em equipamento de TGA e DSC simultâneos STA 449 F3 Jupiter da Netzsch do Laboratório Multiusuário de Análises de Materiais – MULTILAM do Instituto de Física da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Foram utilizadas como análises complementares e corroborativas para verificação de alteração nas temperaturas de mudança de mobilidade e de decomposição das moléculas do fármaco.

3.3.2 UV-Vis

A espectroscopia de refletância no ultravioleta e visível foi realizado em equipamento USB4000-UV-VIS da marca Ocean Optics, na configuração de refletância. A referência para o preto foi o detector completamente bloqueado e a referência para o branco foi com óxido de zinco.

A espectroscopia de UV-vis foi utilizada para identificação de bandas de absorção do vidro bioativo e do triclosan.

3.3.3 FTIR

Os espectros de absorção em infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) foram obtidos no equipamento Spectrum 100 da marca PerkinElmer do Laboratório de Óptica e Fotônica do Instituto e Física da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul coordenado pelo prof. Dr. Samuel Leite de Oliveira. Foi utilizado o módulo de reflexão atenuada (ATR)

Esta técnica foi utilizada para detectar possíveis reações químicas ou decomposição dos fármacos durante a incorporação via identificação de

mudanças nas assinaturas relativas a cada grupo funcional presente nas moléculas do fármaco.

3.3.4 DRX

A difratometria de raios-X (DRX) foi realizada em equipamento XRD 6000 da marca Shimadzu, do Laboratório de Materiais Cerâmicos da Faculdade de Ciência e Tecnologia da UNESP, câmpus Presidente Prudente, coordenado pelo prof. Dr. Sílvio Rainho Teixeira. A varredura foi realizada na configuração teta-2teta na faixa entre 10° e 80°, com velocidade de varredura de 2°/min com passo de 0,02°. A radiação foi produzida por alvo de cobre com tensão 40 kV e corrente de 30 mA.

A comparação entre os difratogramas do triclosan, dos VB, e dos compósitos permitiu identificar as mudanças estruturais resultantes da interação entre o VB e o triclosan além da interação entre o triclosan e a prata.

3.3.5 MEV

A microscopia eletrônica de varredura foi realizada com equipamento JSM6380-LV da marca JEOL com EDS acoplado modelo NoranSix da marca Thermo. O equipamento é do Laboratório Multiusuário de Análises de Materiais – MULTILAM, coordenado pelo prof. Dr. Heberton Wender Luiz dos Santos do Instituto de Física da UFMS.

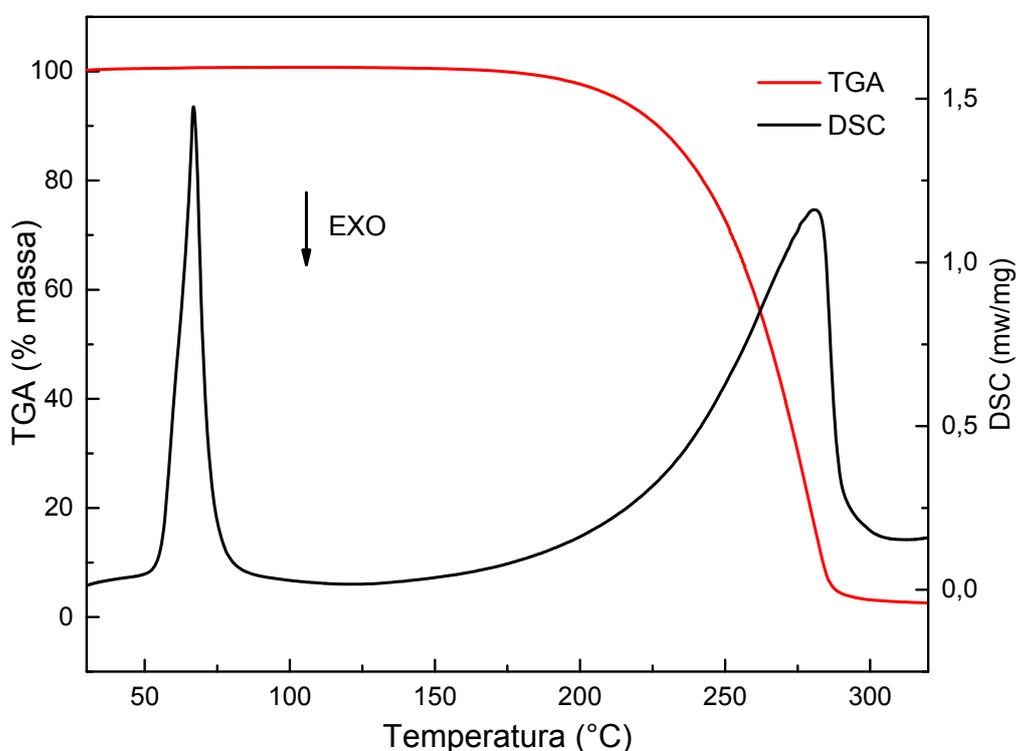
A microscopia eletrônica de varredura foi utilizada para definir a morfologia e das amostras de vidro bioativo com triclosan e o EDS foi utilizado para definir os elementos químicos presentes nas amostras.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Análise termogravimétrica (TGA) e calorimetria diferencial exploratória (DSC)

A figura 4 apresenta a DSC e a TGA do triclosan com picos exotérmicos para baixo. O fármaco apresenta sua fusão com início em 59,5°C e pico em 66,8°C. A TGA mostrou que o triclosan degrada-se completamente em 287,3°C e com pico no DSC em 276,5°C. (Figura 4)

Figura 4 – TGA e DSC do triclosan



As figuras 5, 6 e 7 apresentam as TGA's e suas derivadas (DTG) das amostras de vidro bioativo com triclosan.

As análises termogravimétricas de todas as amostras de vidro bioativo apresentaram uma perda inicial de massa com pico de perda em torno de 124°C indicando a perda de água superficial adsorvida nas amostras. (Figuras 5, 6 e 7).

As amostras com triclosan tiveram a perda inicial menos intensa, mostrando que possuem menos água superficial adsorvida, ou seja, são menos

higroscópicas. Isso indica que o triclosan está se ligando na superfície dos grãos do vidro bioativo retirando a água ligada superficialmente.

As amostras de vidro bioativo com prata também apresentam esse comportamento, uma vez que a adição de prata à matriz vítrea do vidro bioativo promove a redução de oxigênios não-ligantes (Si-O-NBO – *non-bridging oxygen*) e a higroscopicidade do vidro bioativo é proporcional ao número de oxigênios não-ligantes. (CANDELORIO, 2011)

Ocorre também uma segunda perda de massa por volta de 400°C. As amostras de vidro bioativo puro apresentam essa perda em dois estágios diferentes e de maneira mais suave, visíveis pela derivada do TGA (DTG) na Figura 5 (linha tracejada). A presença de triclosan faz com que essa perda ocorra em temperaturas mais baixas (com máximo de perda em torno de 365°C) e de forma mais contundente, observável pelo pico de perda de massa do DTG ser mais estreito.

Figura 5 – Análise termogravimétrica com derivada das amostras de vidro bioativo puro sem e com triclosan. (— TGA e --- DTG)

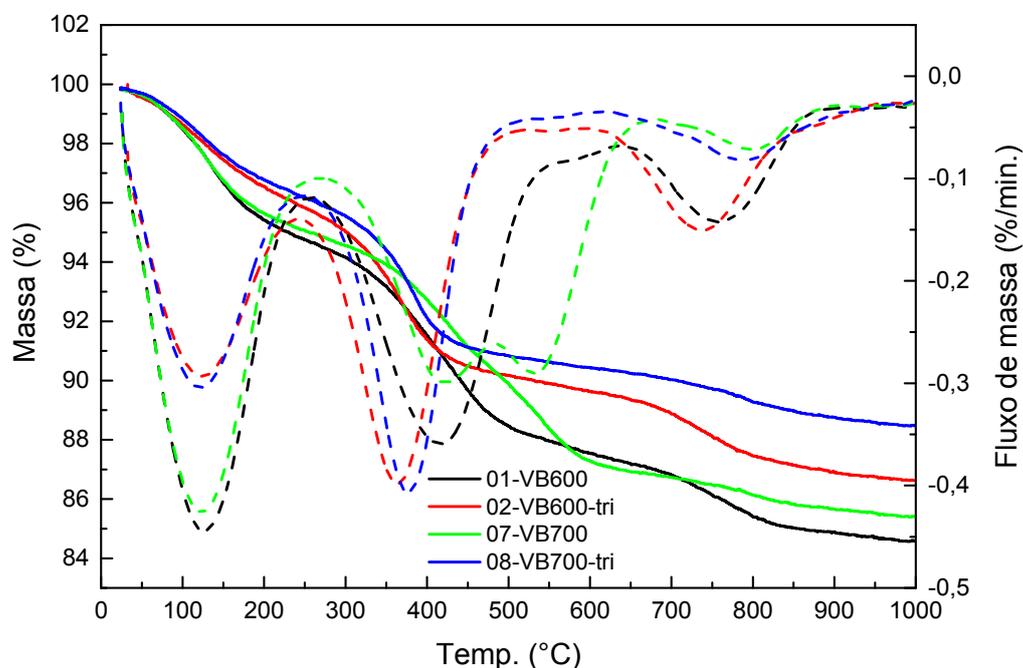


Figura 6 – Análise termogravimétrica com derivada das amostras de vidro bioativo com 2% de prata sem e com triclosan (— TGA e --- DTG).

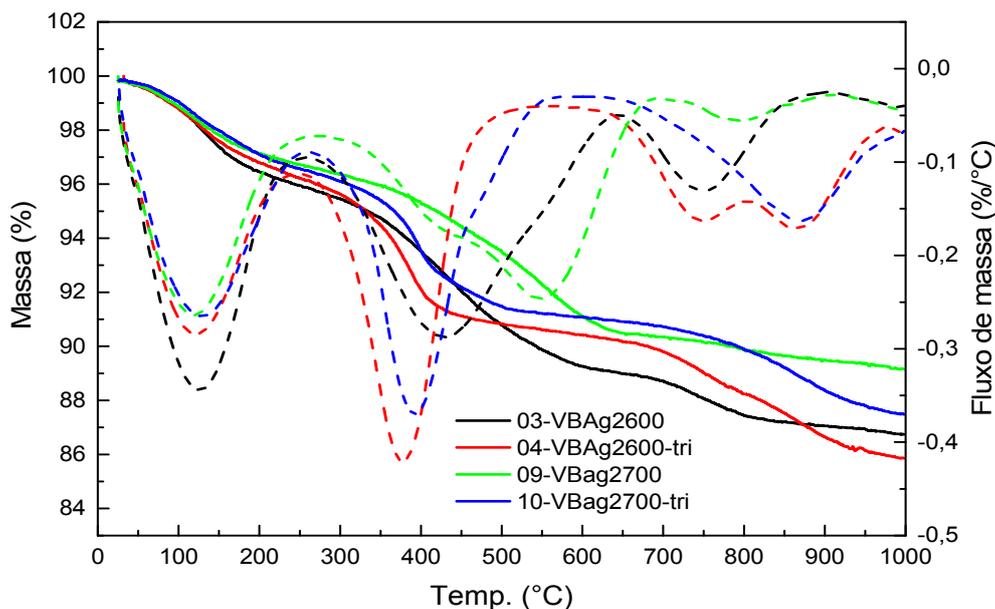
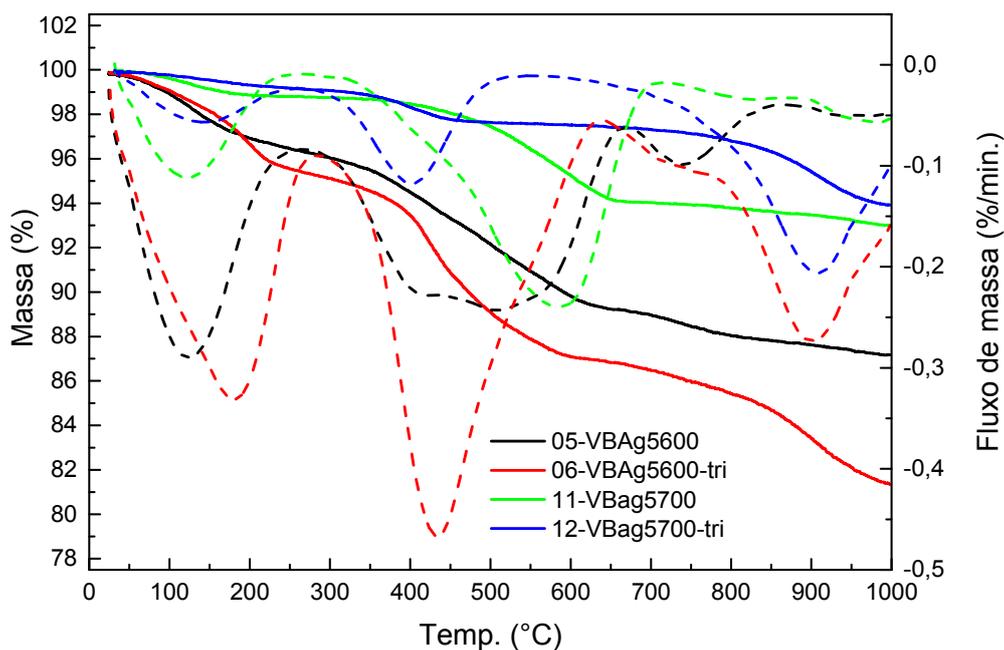


Figura 7– Análise termogravimétrica com derivada das amostras de vidro bioativo com 5% de prata sem e com triclosan (— TGA e --- DTG).



4.2. Espectroscopia de refletância (UV-Vis)

As figuras 8 e 9 apresentam o espectro de refletância das amostras de vidro bioativo cm triclosan. O triclosan puro apresentou uma absorção muito grande na faixa de 200nm a 350nm, portanto foi dissolvido em óxido de zinco

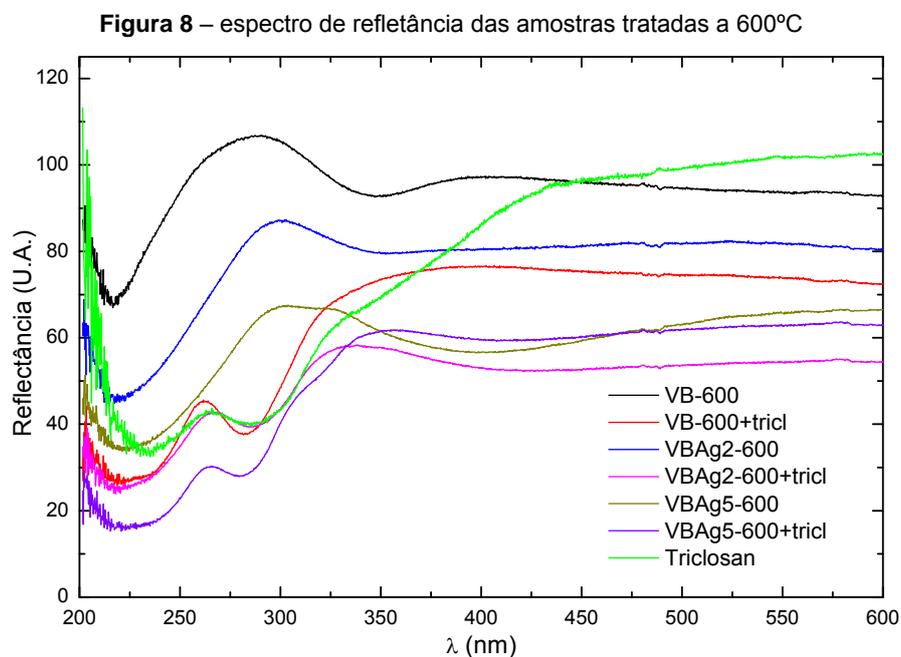
(que foi utilizado como referência para o branco) na proporção de 1 para 1 em massa para diminuir os efeitos da absorção na faixa acima citada.

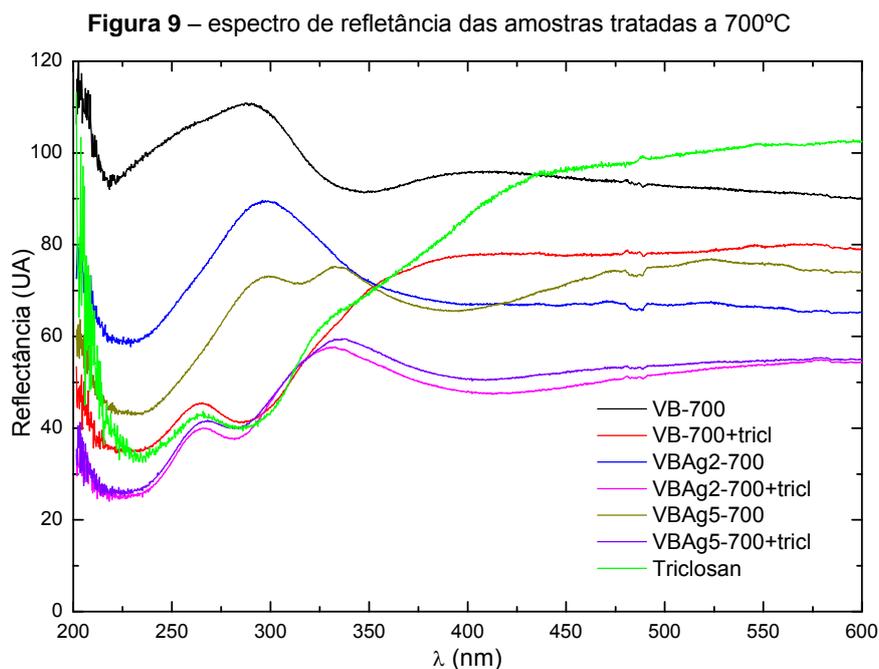
O triclosan apresenta 3 bandas de absorção, uma banda de absorção bastante proeminente com pico em 234nm, outra banda, mais suave, com pico em 286nm e uma terceira banda mais larga compreendida entre 323nm e 402nm (Figuras 8 e 9).

Os vidros bioativos puros (VB-600 e VB-700) apresentam uma banda de absorção estreita com pico em 216nm e 219nm respectivamente e outra em 348nm em ambas as amostras. (Figuras 8 e 9).

A adição de prata no vidro bioativo promove um alargamento de duas bandas de absorção citadas anteriormente e as amostras com triclosan apresentam a banda de absorção referente ao triclosan com pico em torno de 286 nm (Figuras 8 e 9).

A presença dessa banda em 286 nm nas amostras de vidro bioativo com triclosan indica que o triclosan foi incorporado na matriz vítrea.





4.3. Espectroscopia FTIR

A figura 10 apresenta o espectro de FTIR do triclosan. Observa-se várias bandas de absorção, porém, serão destacadas 2 regiões que identificam o triclosan. A absorção de estiramento das ligações C-Cl ocorrem em 752 cm^{-1} , (CELEBIOGLU et al., 2013; POPELKA et al., 2012) e as absorções que ocorrem entre 1500 e 1400 cm^{-1} que correspondem ao estiramento C-C=C dos anéis aromáticos (Figura 10).

As figuras 11, 12 e 13 mostram o espectro de FTIR das amostras de vidro bioativo com triclosan, na região entre 1600 e 1350 cm^{-1} , região onde aparecem as bandas referentes às ligações C-C=C dos anéis aromáticos. Apesar de ser de baixa intensidade, é possível identificar uma banda de absorção de infravermelho na região entre 1500 e 1400 cm^{-1} nas amostras de vidro bioativo com triclosan, correspondentes aos anéis aromáticos do triclosan, indicando que o triclosan foi incorporado ao vidro bioativo. (Figuras 11, 12 e 13).

Figura 10 – Espectro de FTIR do triclosan

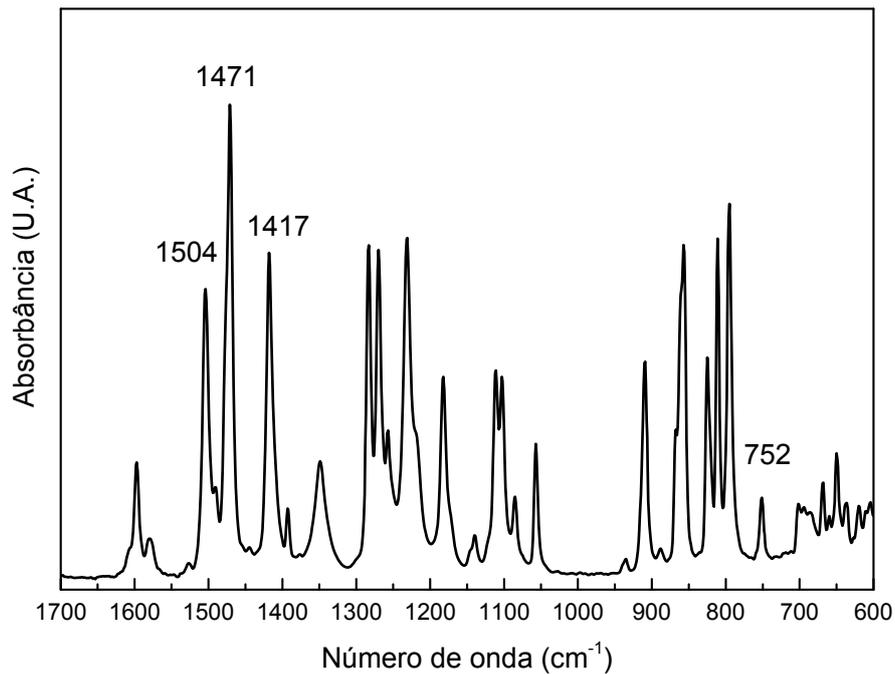


Figura 11 – FTIR da amostra de vidro bioativo puro com triclosan

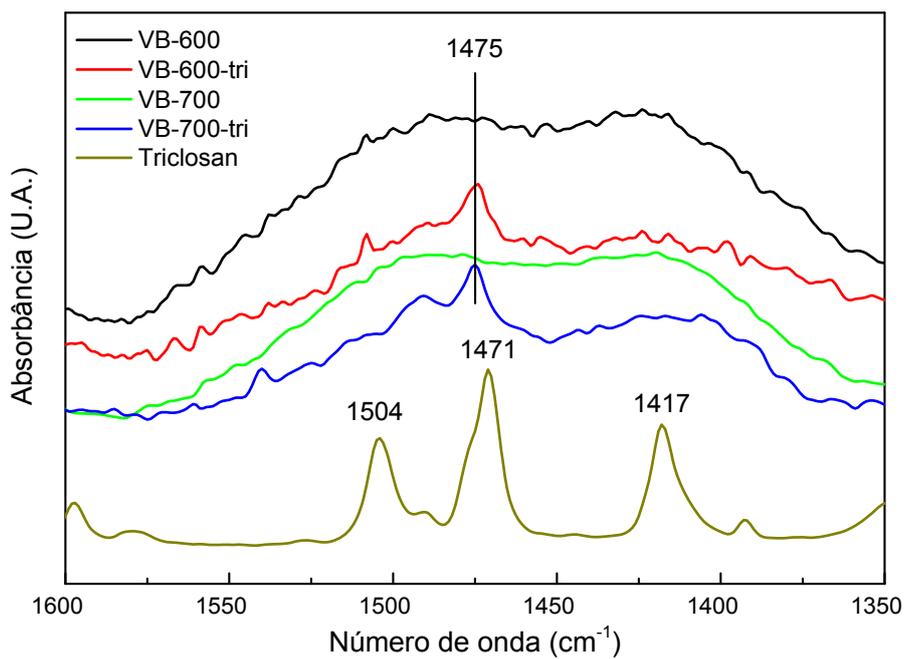


Figura 12 – FTIR da amostra de vidro bioativo com 2% de prata com triclosan

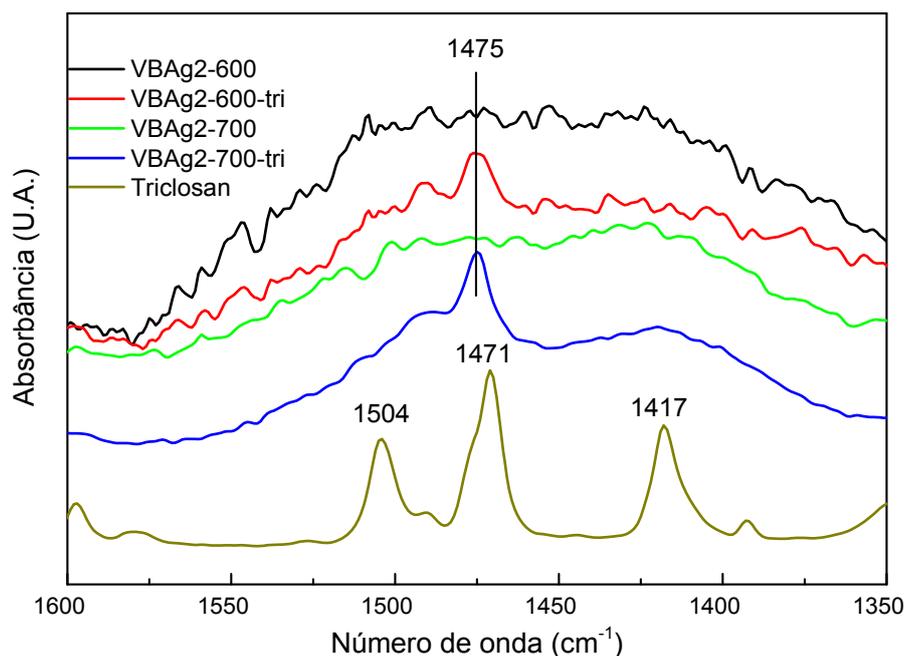
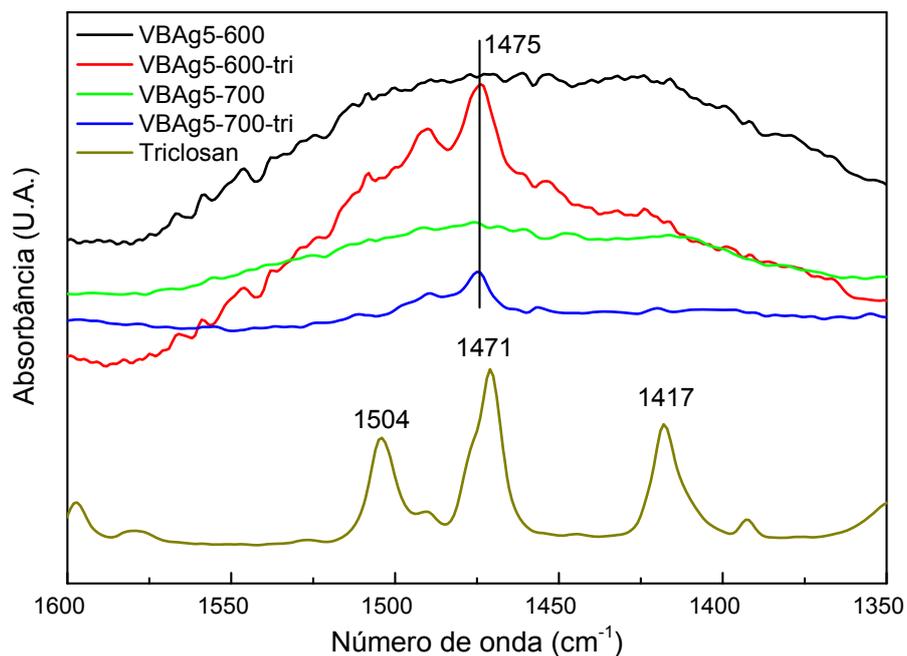


Figura 13 – FTIR da amostra de vidro bioativo com 5% de prata com triclosan



Já as figuras 14, 15 e 16 apresentam a região do espectro compreendida entre 800 e 700 cm^{-1} . Com relação à banda de absorção correspondente às ligações do tipo C-Cl em 752 cm^{-1} , não é possível identificá-las em todas as amostras de vidro bioativo com triclosan, somente nas amostras com 5% de prata. (Figuras 14, 15 e 16).

Nesta região do espectro de infravermelho o equipamento apresenta baixa sensibilidade devido à configuração ATR e considerando a pequena quantidade de triclosan adsorvida nos vidros bioativos era esperado que não aparecessem as ligações C-Cl do triclosan nas amostras de vidro bioativo com triclosan.

Figura 14 – FTIR da amostra de vidro bioativo puro com triclosan

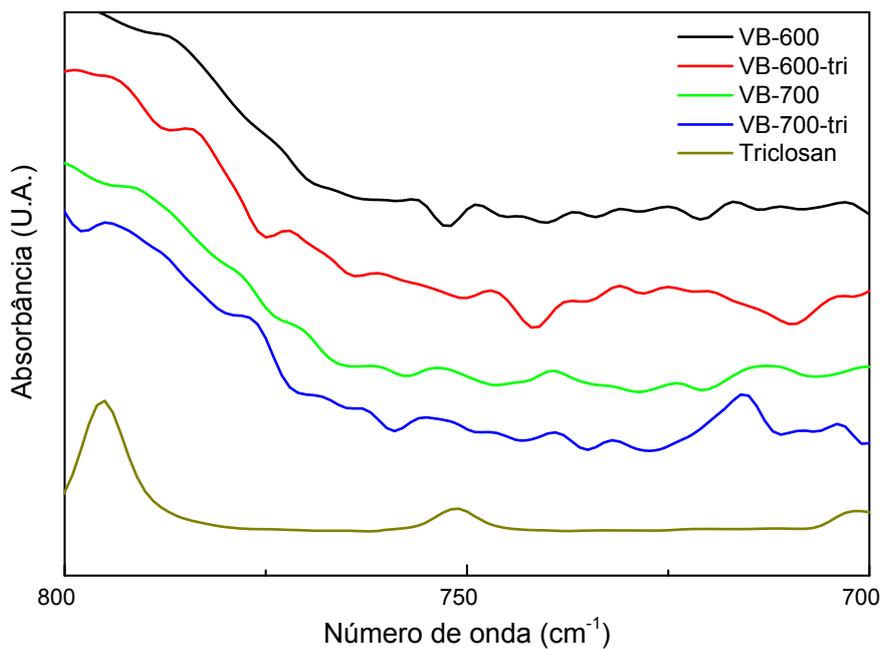
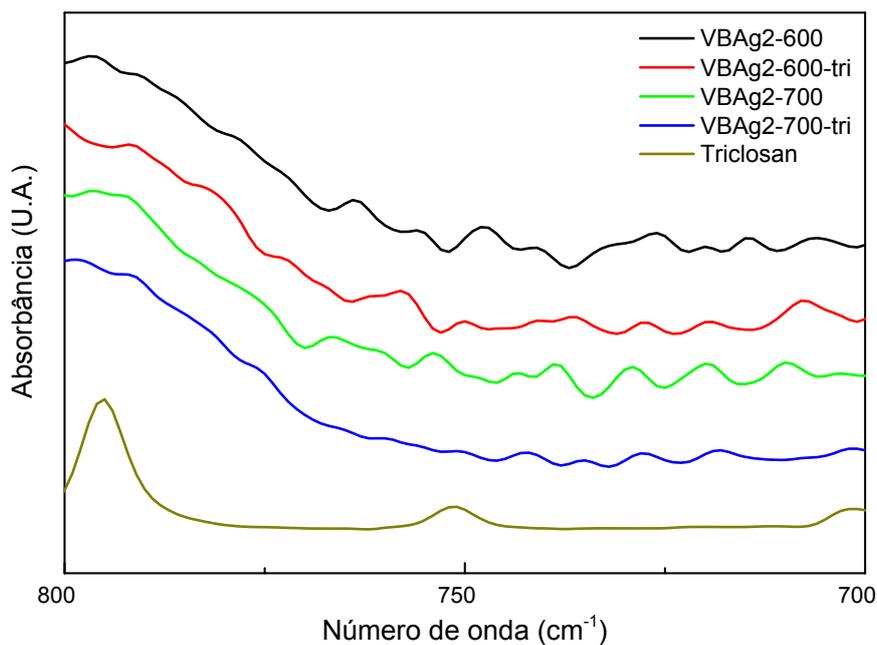
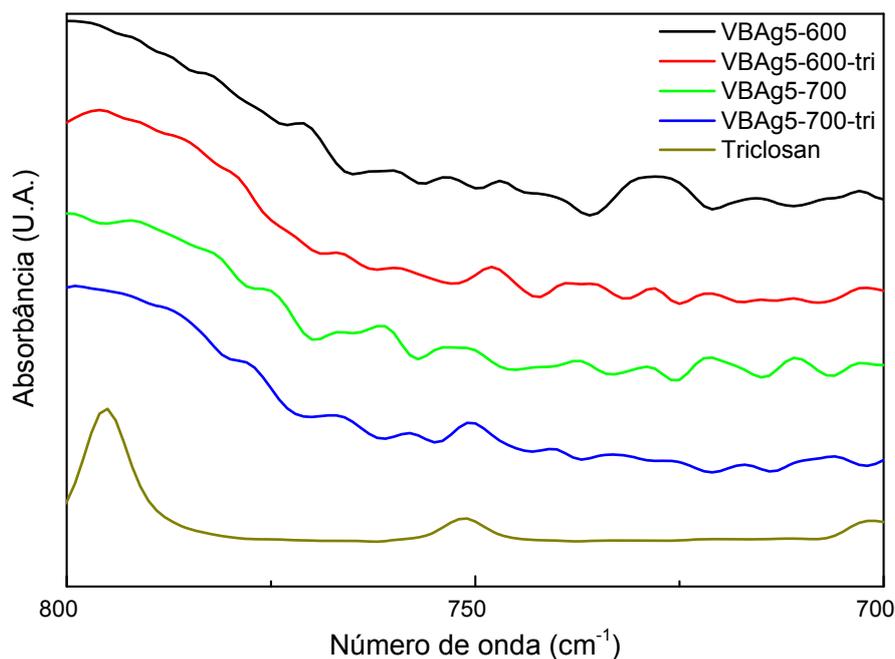


Figura 15 – FTIR da amostra de vidro bioativo com 2% de prata e triclosan**Figura 16** – FTIR da amostra de vidro bioativo com 5% de prata e triclosan

4.4. Difratomia de Raios-X

A figura 17 apresenta o difratograma do triclosan, mostrando que o triclosan é cristalino com picos de difração bem definidos. Já as figuras 18, 19 e 20 apresentam os difratogramas dos vidros bioativos com e sem triclosan.

Os difratogramas dos vidros bioativos com triclosan não apresentaram picos de difração do triclosan (Figuras 17, 18, 19 e 20). Este resultado era esperado, uma vez que a quantidade de triclosan adsorvido nos vidros bioativos é pequena, observável pelas análises térmicas.

A prata nos compostos de vidro bioativo com 2% de prata sem triclosan está na forma iônica e faz parte da rede vítrea (CANDELORIO, 2011), uma vez que não aparecem picos de difração referentes a estas amostras (Figura 19). As amostras com 5% de prata e sem triclosan apresentam picos de difração referentes à prata metálica resultante da redução da prata e precipitação de nanocristais de prata em uma nova fase cristalina metálica (Figura 20) (CANDELORIO, 2011). Candelório (2011) mostra que, no vidro bioativo a prata na forma iônica Ag^+ se deposita em sítios específicos da matriz vítrea e conforme aumenta a concentração de prata o excesso se precipita na forma metálica, como mostrado nas figuras 19 e 20.

A adição de triclosan nas amostras de vidro bioativo com prata promove a redução da prata iônica em prata metálica (Figuras 19 e 20), que resulta no padrão de difração característico de Ag^0 em $38,0^\circ$, $44,3^\circ$, $64,4^\circ$ e $77,4^\circ$, indicando que o triclosan promove a precipitação da prata do vidro bioativo formando nanopartículas de prata metálica.

Figura 17 – Difratograma de raios-X do triclosan

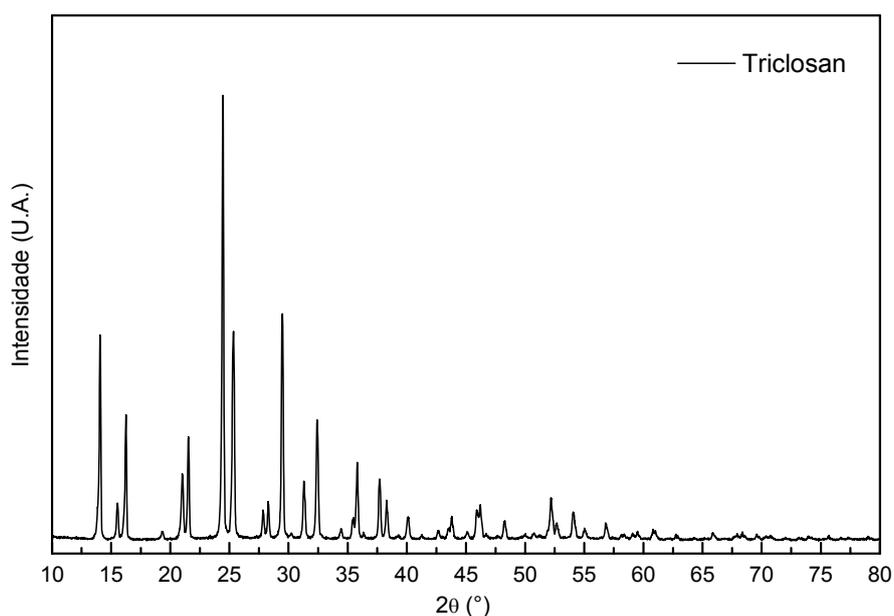


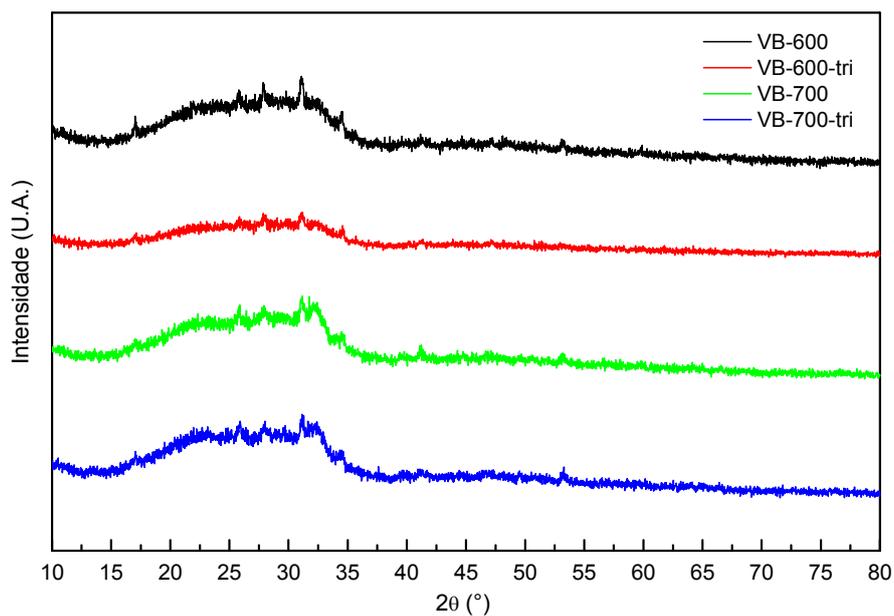
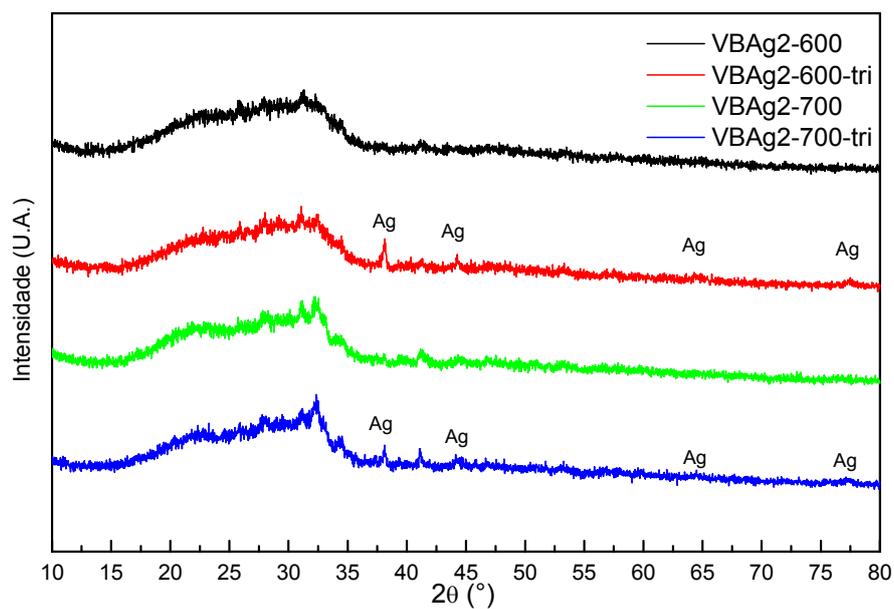
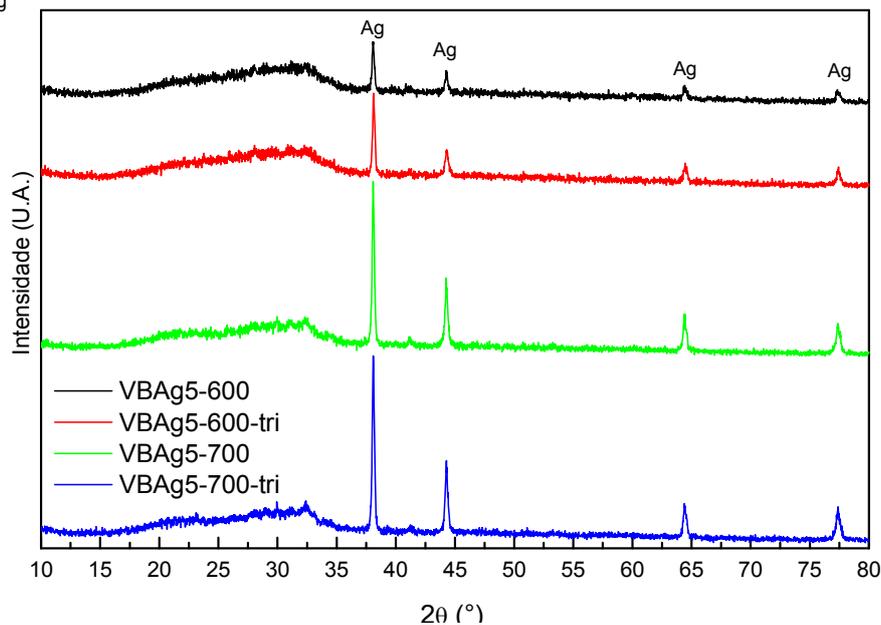
Figura 18 – Difratoformas de raios-X dos vidros bioativos puros sem e com triclosan**Figura 19** – Difratoformas de raios-X dos vidros bioativos com 2% de prata sem e com triclosan

Figura 20 – Difratomogramas de raios-X dos vidros bioativos com 5% de prata sem e com triclosan



4.5. Microscopia Eletrônica da Varredura (MEV) e Espectroscopia de Energia Dispersiva de raios-X (EDS)

A figura 21 apresenta as imagens de MEV das amostras de vidro bioativo com triclosan tratadas a 600°C. A análise das micrografias obtidas de todas as amostras apresentaram tamanhos de partículas variados entre 80nm e 200nm e não apresentaram diferenças significativas em sua morfologia quanto à adição de triclosan. (Figura 21)

A figura 22 apresenta as imagens de MEV das amostras de vidro bioativo com triclosan tratadas a 700°C. A análise das micrografias obtidas de todas as amostras apresentaram tamanhos de partículas variados entre 80nm e 200nm e não apresentaram diferenças significativas em sua morfologia quanto à adição de triclosan. (Figura 22).

Porém, comparando as figuras 21 e 22, nota-se que há uma diminuição do tamanho médio das partículas devido ao tratamento térmico. As amostras tratadas a 600°C possuem tamanhos médios de partículas maiores do que as amostras tratadas a 700°C. Isso se deve à perda de massa que ocorre entre 700°C e 800°C, observável nas figuras 5, 6 e 7.

Figura 21 – Micrografias das amostras A) VB-600, B) VB-600-tri, C) VBAg2-600, D) VBAg2-600-tri, E) VBAg5-600e F) VBAg5-600-tri

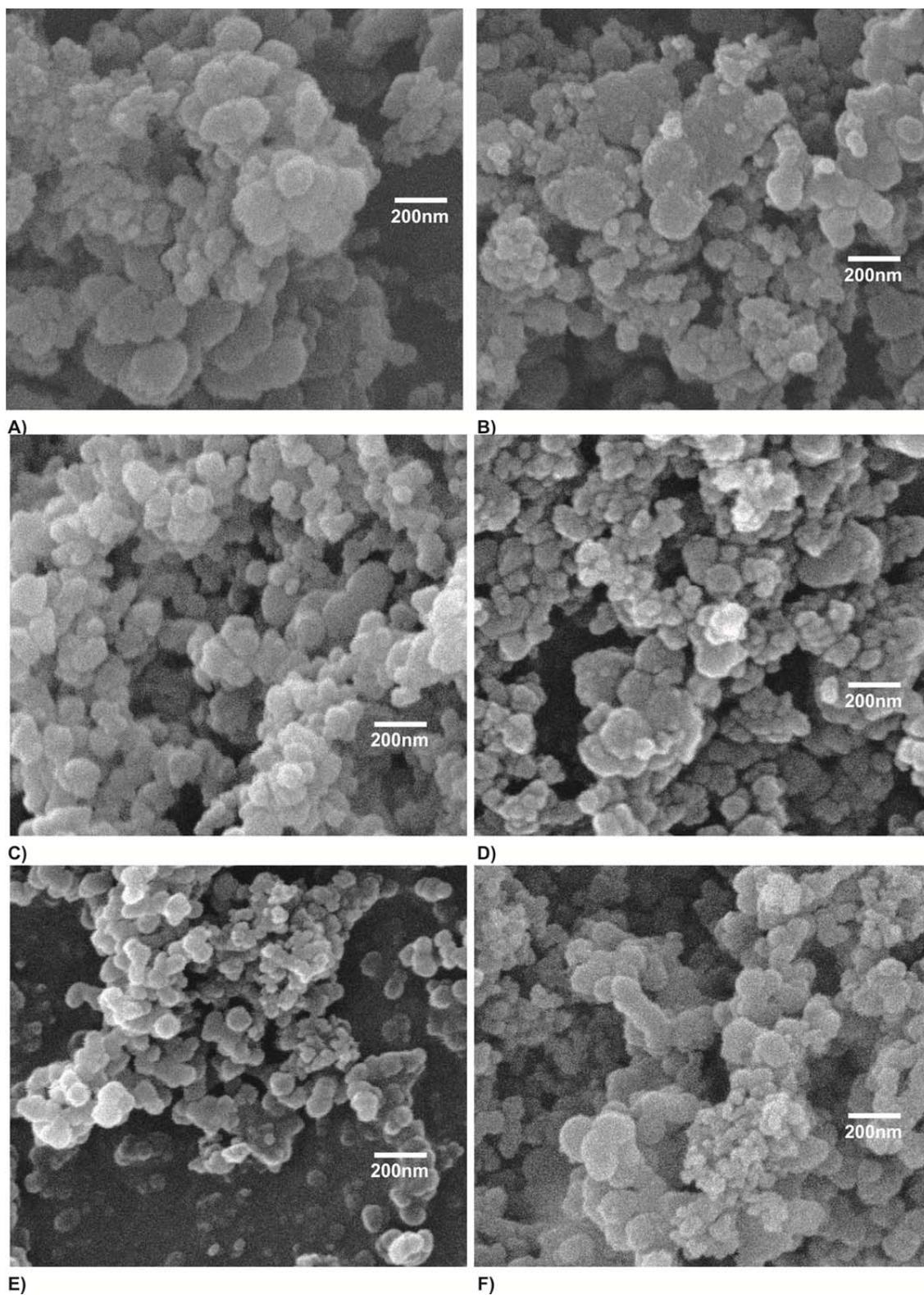
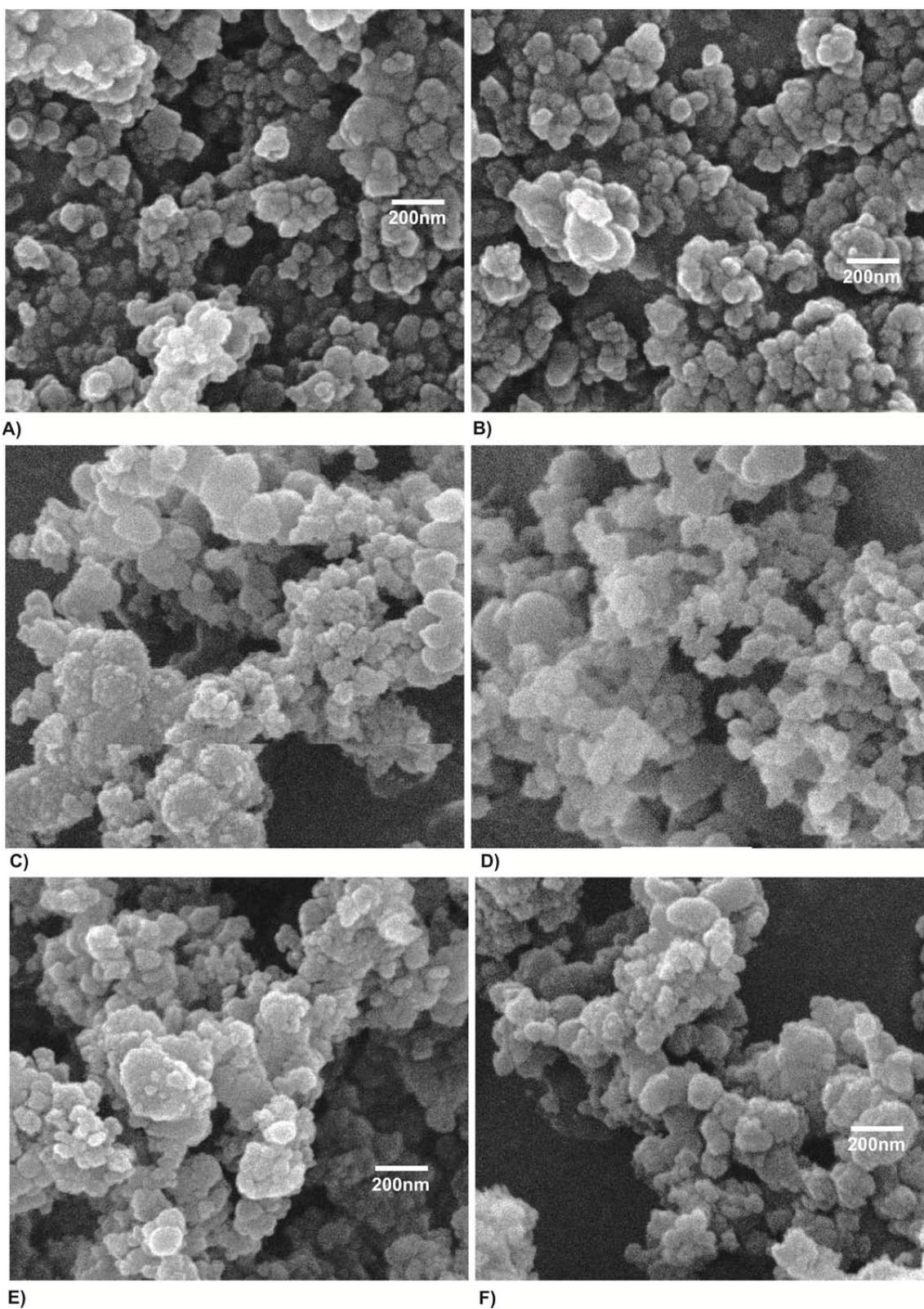


Figura 22 - Micrografias das amostras A) VB-700, B) VB-700-tri, C) VBAg2-700, D) VBAg2-700-tri, E) VBAg5-700e F) VBAg5-700-tri



As figuras 23 e 24 apresentam o espectro de energia de raios-X de todas as amostras. A análise do EDS mostrou a presença de cloro, com o pico da

transição $K\alpha$ em 2,6 keV em todas as amostras de vidro bioativo com triclosan, indicando que o triclosan foi incorporado ao vidro bioativo. (figuras 23 e 24)

Figura 23 – EDS das amostras A) VB-600, B) VB-600-tri, C) VBAg2-600, D) VBAg2-600-tri, E) VBAg5-600e F) VBAg5-600-tri

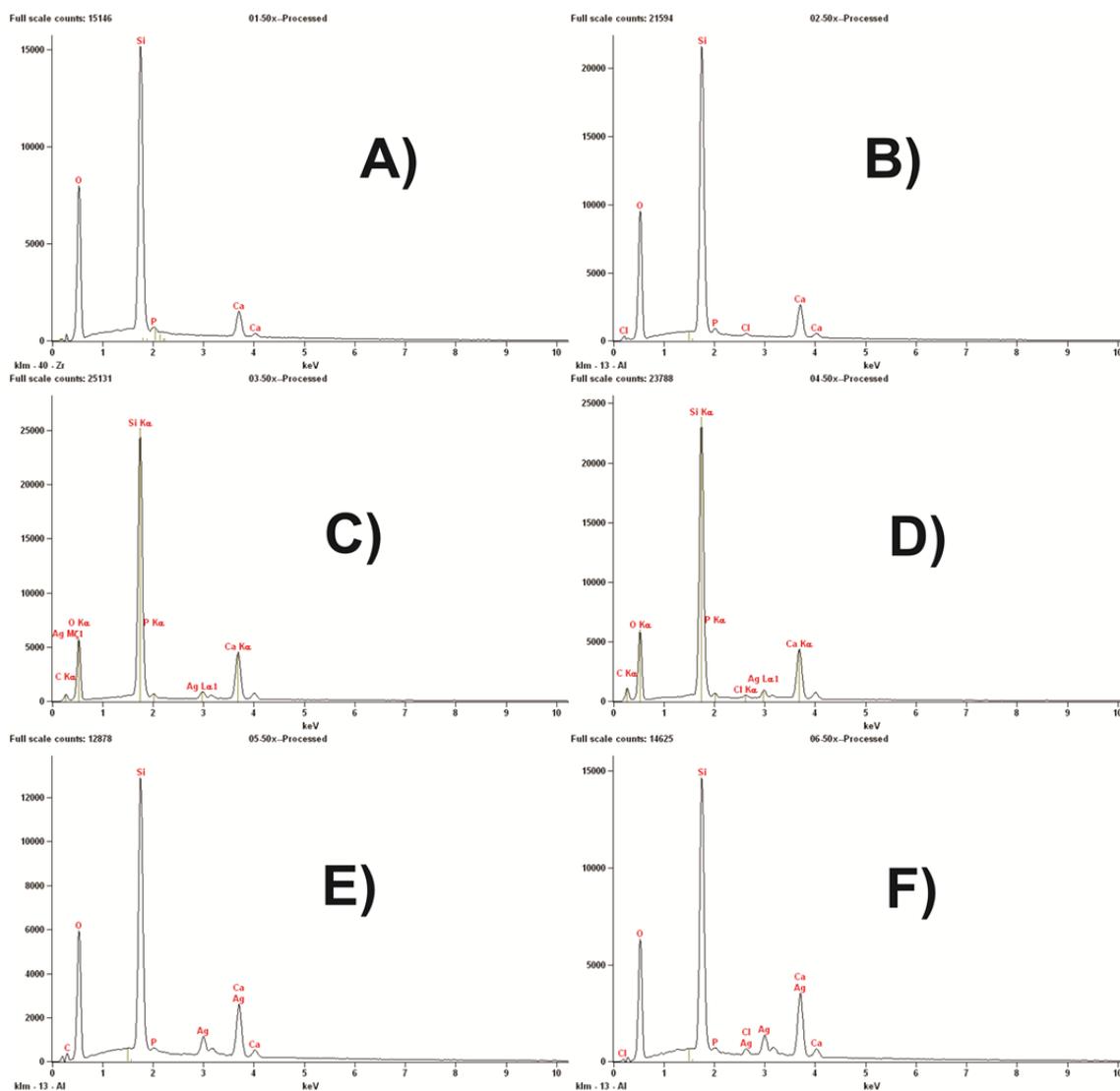
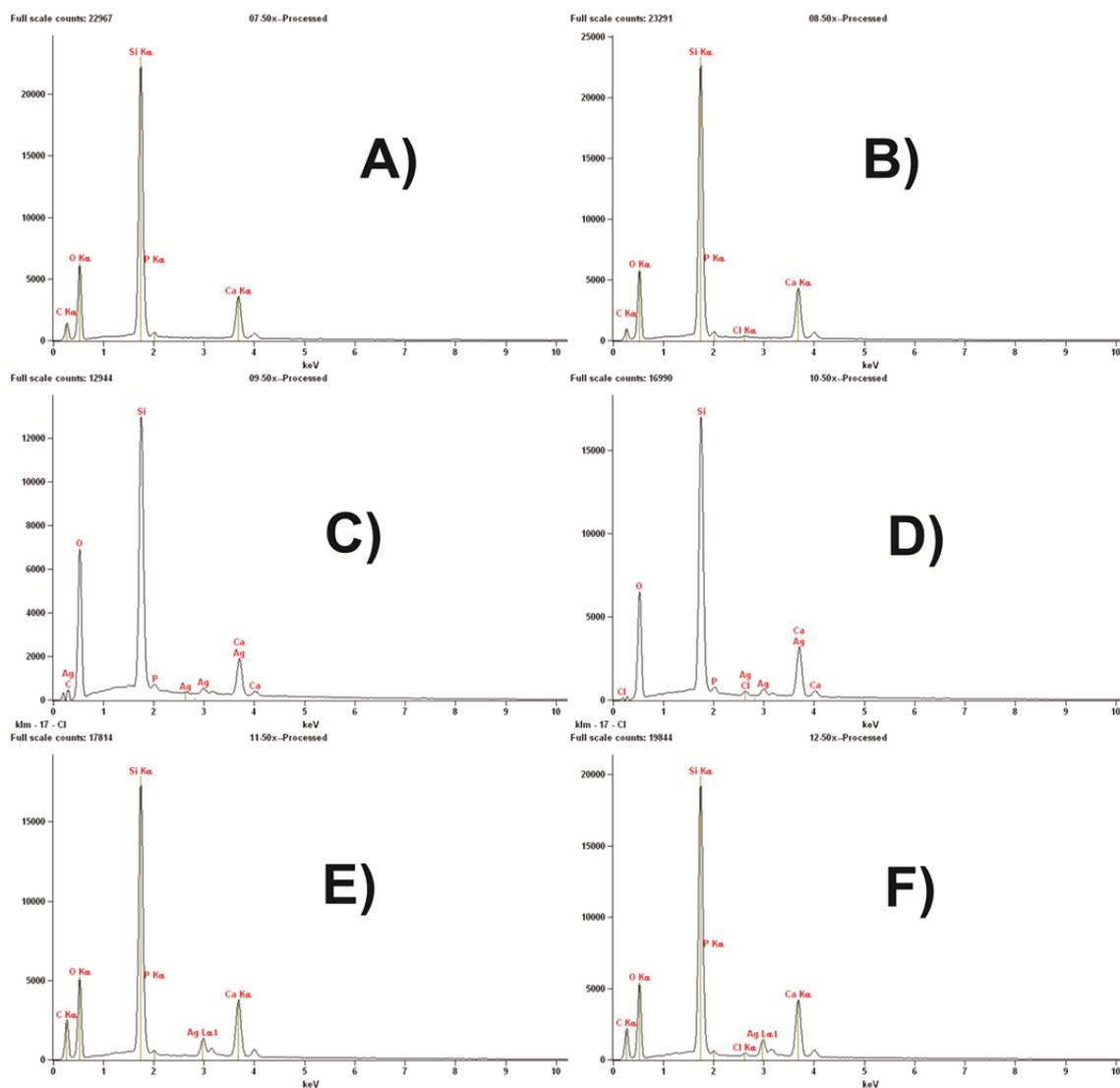


Figura 24 - EDS das amostras A) VB-700, B) VB-700-tri, C) VBAg2-700, D) VBAg2-700-tri, E) VBAg5-700e F) VBAg5-700-tri



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram preparadas amostras de vidrobioativo com 0%, 2% e 5% de prata em mol em excesso. Cada amostra foi calcinada a 600°C e 700°C e em seguida foi adicionado triclosan.

As análises de FTIR, UV-vis e EDS mostraram que o triclosan está presente no vidro bioativo. A presença da banda de absorção de ultravioleta na região de 286 nm nos espectros de UV-Vis das amostras de vidro bioativo com triclosan, também a presença das bandas de absorção de infravermelho na região entre 1500cm^{-1} e 1400cm^{-1} nos espectros de absorção de FTIR e o pico referente à transição $K\alpha$ do cloro em 2,6 keV presente no espectro de EDS indicam que o triclosan está adsorvido na superfície do vidro. Porém, com as análises de termogravimetria não foi possível quantificar o triclosan adsorvido no vidro.

A menor perda de água superficial na forma de hidroxilas nas amostras de vidro bioativo com triclosan em relação às amostras sem triclosan apresentadas no TGA, indicaram que o triclosan foi adsorvido superficialmente ao vidro através das hidroxilas. Fato este corroborado pela análise de DRX, uma vez que a adição de triclosan promove a redução da prata que antes estava ligada ao vidro bioativo em prata metálica.

Por meio da microscopia eletrônica de varredura não foi possível observar qualquer alteração estrutural no vidro bioativo o que pode ser uma vantagem, uma vez que a adição de triclosan não influenciaria na estrutura do implante ósseo.

Diante do acima exposto pode-se afirmar que o processo de adição de triclosan ao vidro bioativo com e sem prata apresentado neste trabalho é viável uma vez que o triclosan está presente no vidro bioativo. Também existe uma forte indicação que o triclosan foi adsorvido superficialmente ao vidro bioativo através das hidroxilas.

REFERÊNCIAS

- BHARGAVA, H. N.; LEONARD, P. A. Triclosan : Applications and safety. **American Journal of Infection Control**, v. 24, n. 3, p. 209–218, 1996.
- CANDELORIO, P. D. **Avaliação de compósitos de Poliuretana de Mamona e Vidros Bioativos dopados, com e sem prata , como material protético**. Campo Grande: UFMS, 2011.
- CELEBIOGLU, A.; UMU, O. C. O.; TEKINAY, T.; UYAR, T. Antibacterial electrospun nanofibers from triclosan/cyclodextrin inclusion complexes. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 116, p. 612–619, 2013.
- DELBEN, J. R. J.; PEREIRA, K.; OLIVEIRA, S. L.; ALENCAR, L. D. S.; HERNANDES, A. C.; DELBEN, A. A. S. T. Bioactive glass prepared by sol–gel emulsion. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 361, p. 119–123, 2013.
- DELBEN, J. R. J.; PIMENTEL, O. M.; COELHO, M. B.; CANDELORIO, P. D.; FURINI, L. N.; ALENCAR DOS SANTOS, F.; VICENTE, F. S.; DELBEN, A. A. S. T. Synthesis and thermal properties of nanoparticles of bioactive glasses containing silver. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, n. 2, p. 433–436, 29 ago. 2009.
- FURINI, L. N. **Síntese e Caracterização de Vidro Bioativo dopado com prata**. Campo Grande: UFMS, 2009.
- HENCH, L. L. The story of Bioglass. **Journal of materials science. Materials in medicine**, v. 17, n. 11, p. 967–978, 2006.
- HENCH, L. L.; DAY, D. E.; HÖLAND, W.; RHEINBERGER, V. M. Glass and Medicine. **International Journal of Applied Glass Science**, v. 1, n. 1, p. 104–117, mar. 2010.
- HENCH, L. L.; SPLINTER, R. J.; ALLEN, W. C.; GREENLEE, T. K. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 5, n. 6, p. 117–141, nov. 1971.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- KANETOSHI, A.; KATSURA, E.; OGAWA, H.; OHYAMA, T.; KANESHIMA, H.; MIURA, T. Acute toxicity, percutaneous absorption and effects on hepatic mixed function oxidase activities of 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether (Irgasan® DP300) and its chlorinated derivatives. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 23, n. 1, p. 91–98, 1992.
- MARTINS, O. P. **Síntese, caracterização e avaliação da atividade antibacteriana de vidros bioativos obtidos por sol-gel no sistema Si:Ca:P, dopados com prata e triclosan**. Campo Grande: UFMS, 2010.
- NACER, R. S.; POPPI, R. R.; CAMILO DE CARVALHO, P. DE T.; KATO DA SILVA, B. A.; ODASHIRO, A. N.; SILVA, I. S.; JURKEVICZ DELBEN, J. R.; SANCHES TARDIVO DELBEN, A. A. Castor oil polyurethane containing silica nanoparticles as filling material of bone defect in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 27, n. 1, p. 56–62, 2012.
- POPELKA, A.; NOVÁK, I.; LEHOCKÝ, M.; CHODÁK, I.; SEDLIAČIK, J.;

GAJTANSKA, M.; SEDLIAČIKOVÁ, M.; VESEL, A.; JUNKAR, I.; KLEINOVÁ, A.; SPÍRKOVÁ, M.; BÍLEK, F. Anti-bacterial treatment of polyethylene by cold plasma for medical purposes. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 17, n. 1, p. 762–85, jan. 2012.

PubChem Compound. Disponível em: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 25 nov. 2013.

SYKARAS, N.; IACOPINO, A. M.; MARKER, V. A.; TRIPLETT, R. G.; WOODY, R. D. Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. **The International journal of oral & maxillofacial implants**, v. 15, n. 5, p. 675–690, 2000.

WILLIAMS, D. F. **The Williams Dictionary of Biomaterials**. Liverpool: Liverpool University Press, 1999.