

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/03/2020.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Bárbara Araújo dos Reis

Avaliação das propriedades de superfície de ligas de titânio anodizadas com elementos bioativos

Araraquara

2018



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Bárbara Araújo dos Reis

Avaliação das propriedades de superfície de ligas de titânio anodizadas com elementos bioativos

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia de Araraquara para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de Biociência, Biomateriais e Ciências Forenses

Orientador: Prof. Dr. Luís Geraldo Vaz
Co-Orientadora: Profa. Dra. Laiza Maria Grassi Fais

Araraquara

2018

Reis, Bárbara Araújo dos

Avaliação das propriedades de superfície de ligas de titânio anodizadas com elementos bioativos / Bárbara Araújo dos Reis. – Araraquara: [s.n.], 2018

63 f.; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Luis Geraldo Vaz

Coorientador: Laiza Maria Grassi Fais

1. Ligas 2. Titânio 3. Propriedades de superfície
4. Topografia 5. Magnésio I. Título

Bárbara Araújo dos Reis

Avaliação das propriedades de superfície de ligas de titânio anodizadas com elementos bioativos

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Odontologia

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Luís Geraldo Vaz

2º Examinador: Profa. Dra. Camila Fávero Oliveira Bonugli

3º Examinador: Prof. Dr. Valfrido Antonio Pereira Filho

Araraquara, 23 de março de 2018

DADOS CURRICULARES

Bárbara Araújo dos Reis

Nascimento: 04/03/1994 – Goiandira/GO

Filiação: Luís Antônio de Araújo
Rosair Maria dos Reis Araújo

2012 - 2015 Graduação em Odontologia.
Universidade de Ribeirão Preto

2015 - 2015 Aperfeiçoamento em Extensão em Implantodontia.
Fundação Araraquarense de Ensino e Pesquisa em Odontologia,
FAEPO

2016 - 2016 Aperfeiçoamento em Cirurgia oral menor.
Associação Brasileira de Odontologia - Araraquara

2017 - 2017 Aperfeiçoamento em Odontologia Hospitalar.
Educação Continuada do Portal de Educação

2016 - 2018 Mestrado em Odontologia, área de Biociência, Biomateriais e
Ciências Forenses.
Faculdade de Odontologia de Araraquara- FOAr/UNESP

Dedico esta dissertação de mestrado a todos aqueles que participaram da minha formação como pessoa, dentista e pesquisadora.

AGRADECIMENTOS

A Deus por Seu amor infinito que cobre todas minhas fraquezas e por ser maior que todos os obstáculos na minha vida.

Aos meus pais Luís Antônio de Araújo e Rosair Maria dos Reis Araújo, que são minha inspiração diária e meus eternos educadores. Obrigada por construírem meu caráter, me ensinando princípios de honestidade, dignidade, responsabilidade, solidariedade, respeito ao próximo e esperança, que são cruciais em minha caminhada. E acima de tudo, obrigada pelos sacrifícios que vocês fazem diariamente para me darem o que nem vocês tiveram! Vocês ultrapassam sempre os deveres essenciais de pais! Amo vocês!

Aos meus irmãos Absaí Bernardes dos Reis Neto e Frederico Araújo dos Reis, por cuidarem sempre de mim, e por serem os melhores irmãos e amigos que alguém pode ter.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luís Geraldo Vaz, é difícil expor em palavras tamanha gratidão que tenho a oferecer, mas de forma sucinta, obrigada por cumprir com função de chefe, mentor e principalmente amigo, por abrir portas no seletivo mundo da pós-graduação brasileira, confiar na minha pessoa e me agregar à sua equipe de trabalho. Muito obrigada!

À minha co-orientadora Profa. Dra. Laiza Maria Grassi Fais por me transformar em uma pessoa mais séria, dedicada e exigente. Tens minha eterna gratidão por todo o conhecimento e paciência dedicada na minha formação.

À minha orientadora da graduação Profa. Dra. Camila Fávero Oliveira Bonugli, por despertar em mim o desejo e a curiosidade pela pesquisa, e por não ter medido esforços para me ajudar a estar aqui hoje.

Aos amigos companheiros de pesquisa – Plínio, Luisinho, Fernando, Guastaldi, Kathleen e Mariana pela diversão constante, companheirismo e transmissão incessável de conhecimento

À minha família Ribeirão-pretana – Ana Carolina, Daniela, Júlio e Míriam pelo constante apoio durante toda essa caminhada.

Aos amigos adquiridos em Araraquara – Alejandro, Cindy, Cristian, Fernanda, Fernando, Hernan, Jader, Kennia, Lana, Laura, Luciana, Luisinho, Maria Luiza, Marina, Natália, Pako, Plínio, Thamyris e Victor por todos os anos que ficarão na minha memória para o resto da vida!

Aos Docentes da FOAr- Unesp - Que ministraram aulas ou colaboraram com minha formação.

A todos os funcionários da FOAr-Unesp, em especial ao Lucas, Marta, Isabela, José Alexandre, Cristiano e Suzana, cujo trabalho e dedicação possibilitaram a minha formação e realização dessa tese.

Ao LMA-IQ e ao técnico Diego pela disponibilidade de utilização do microscópio eletrônico de varredura.

À Capes pela bolsa concedida durante este curso.

À Fapesp pelo auxílio pesquisa (Proc. 2017/081927).

Reis BA. Avaliação das propriedades de superfície de ligas de titânio anodizadas com elementos bioativos [Dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

RESUMO

O titânio comercialmente puro e suas ligas vêm sendo amplamente utilizados para confecção de implantes dentários e ortopédicos devido à adequada resistência mecânica, resistência à corrosão e biocompatibilidade. Entretanto, para aprimorar o tratamento com o uso de implantes, novas ligas e novos tratamentos de superfície vêm sendo pesquisados. A técnica de funcionalização de superfície, baseada em processos úmidos, é amplamente utilizada para desenvolver superfícies a base de óxido de titânio que induza e aumente a osseocondução. Assim, o objetivo deste estudo foi caracterizar a superfície de discos de Ti-6Al-4V e Ti-35Nb-7Zr-Ta após anodização para funcionalização com íons cálcio (Ca) e fósforo (P) ou fluoreto e dopagem com magnésio (Mg^{++}) em diferentes condições experimentais, sendo a liga Ti-6Al-4V utilizada como controle. As ligas foram analisadas antes e após a realização dos tratamentos (anodização e dopagem), para avaliação das propriedades de superfície- composição química, energia livre de superfície (ELS), morfologia/topografia e rugosidade média (Ra). Para interpretação dos resultados referentes a ELS e Ra foi aplicado teste estatístico por um operador cego, de acordo com o tipo de distribuição e nível de significância de 5%. As micrografias obtidas demonstraram que a anodização com Ca e P propiciou a formação de superfícies com poros interconectados e a anodização com ácido fluorídrico (HF) resultou em superfícies com formação de nanotubos. Todos íons adicionados nos eletrólitos foram incorporados nas amostras, detectados pelo ELS. A rugosidade foi consideravelmente aumentada nas amostras previamente anodizadas com Ca e P e a alteração da ELS foi mais representativa nas amostras anodizadas com HF. Entre as diferentes condições experimentais de dopagem com Mg^{++} , os subgrupos que somaram melhores resultados nas propriedades analisadas foram os anodizadas com menor concentração do eletrólito de Mg^{++} (0,07mol/L). Sendo assim, a dopagem com Mg^{++} nas condições experimentais deste trabalho, foi mais satisfatória na concentração de 0,07mol/L.

Palavras chave: Ligas. Titânio. Propriedades de superfície. Topografia. Magnésio.

Reis BA. Evaluation of the surface property of titanium alloys anodized with bioactive elements [Dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

ABSTRACT

Commercially pure titanium and its alloys have been widely used in the manufacture of dental and orthopedic implants due to adequate mechanical strength, corrosion resistance and biocompatibility. However, to improve the treatment with the use of implants to optimize osseointegration, new alloys and new surface treatments have been researched. The surface functionalization technique, based on wet processes, is widely used to develop titanium oxide based surfaces that induce and increase osseointegration. The aim of this study was to characterize the surface of Ti-6Al-4V and Ti-35Nb-7Zr-Ta discs after anodization for functionalization with calcium ions (Ca) and phosphorus (P) or fluoride and doping with magnesium (Mg ++) in different experimental conditions. The Ti-6Al-4V alloy was used as a control. The alloys were analyzed before and after the treatments (anodization and doping), to evaluate the surface properties - chemical composition, surface free energy (ELS), morphology / topography and medium roughness (Ra). For the interpretation of the ELS and Ra results, a statistical test was applied according to the type of distribution and level of significance of 5%. The obtained micrographs showed that the anodization with Ca and P allowed the formation of surfaces with interconnected pores and the anodization with hydrofluoric acid resulted in surfaces with formation of nanotubes. All ions added to the electrolytes were incorporated into the samples, detected by ELS. The roughness was considerably increased in the samples previously anodized with CaP and the alteration of the ELS was more representative in the samples previously anodized with HF. Among the different experimental conditions for doping with Mg ++ , the groups that showed the best results in the analyzed properties were those submitted to a lower Mg ++ electrolyte concentration (0.07 mol / L). Therefore, the doping with Mg ++ in the experimental conditions of this work was more effective in the concentration of 0.07 mol / L.

Keywords: Alloys. Titanium. Surface properties. Topography. Magnesium

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 PROPOSIÇÃO	14
3 PUBLICAÇÕES	15
3.1 Publicação 1	16
3.2 Publicação 2	35
5 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	53
APÊNDICE.....	57

1 INTRODUÇÃO

Desde a primeira metade do século XX, avanços na manufatura e síntese de biomateriais, associados a técnicas cirúrgicas cada vez mais precisas, proporcionaram um crescimento expressivo no uso de biomateriais na forma de implantes e dispositivos médicos¹. Apesar de diferentes materiais poderem ser utilizados para a confecção de implantes, tais como polímeros, cerâmicas, metais e compósitos², o titânio comercialmente puro (Ti cp) e a liga Ti-6Al-4V, notavelmente constituem-se como os materiais de escolha para a confecção de implantes médicos e sistemas de implante dentários^{3,4}, devido à combinação favorável de suas propriedades mecânicas, físicas e químicas, tais como baixa densidade, elevada resistência mecânica, boa resistência à corrosão e biocompatibilidade⁵.

Entretanto, preocupações referentes à possível toxicidade da liga Ti-6Al-4V motivam o desenvolvimento de novas ligas desde 1985⁵. Alguns estudos associam a liberação de íons vanádio e alumínio a efeitos citotóxicos, neuropatias periféricas, osteomalacia e desordens neurológicas como Alzheimer⁶, enquanto avaliações das propriedades mecânicas demonstram que a diferença entre o módulo de elasticidade do titânio comercialmente puro (~100-110 GPa), da liga Ti-6Al-4V (~110 GPa) e do osso cortical (~10-30 GPa)⁷⁻⁹ pode comprometer a transferência de carga ao osso adjacente, ocasionando eventual falha do implante^{10,11}. Estes fatores podem ser considerados ainda mais preocupantes na atualidade, se o aumento da expectativa de vida for ponderado. O avançar da idade da população poderá incrementar o número de pacientes que necessitam ser reabilitados com implantes, incluindo indivíduos com má qualidade óssea nos quais a solitação mecânica na interface osso/titânio é comprometida, bem como a necessidade de maior longevidade do tratamento realizado¹⁰.

Nesse contexto, as pesquisas com biomateriais mantêm como foco o desenvolvimento de uma nova geração de ligas, livres de alumínio ou vanádio e com melhor compatibilidade, tanto biológica (ausência de toxicidade) como mecânica (menor módulo de elasticidade)^{11,12}. O conhecimento do comportamento das propriedades do titânio é de extrema importância para a elaboração de novas ligas, visando obter o material mais estável possível. O titânio (Ti) possui duas estruturas

cristalinas, conhecidas como fases α e β . A fase α está relacionada à estrutura estável em temperatura ambiente, a qual é denominada estrutura hexagonal compacta. Ao elevar a temperatura a aproximadamente 883°C, a fase α transforma-se em β , representada por uma estrutura cúbica de corpo centrado¹³⁻¹⁵. Com a adição de elementos de liga ao Ti, são obtidas ligas com estruturas cristalinas estáveis em temperatura ambiente. As fases α e β são base para três tipos de ligas de Ti: α , $\alpha+\beta$ e β , que têm suas estruturas relacionadas com o tipo de elemento de liga utilizado¹⁴. Os elementos de liga podem ser classificados como α -estabilizador, β -estabilizador e neutro.

Para que um material metálico seja utilizado como implante é necessário reduzido módulo de elasticidade e elevada resistência mecânica¹⁶. Dessa forma, visando atender esta definição e substituir íons de alumínio e vanádio por estarem relacionados a dissociação citotóxica, vários estudos vêm sendo realizados visando o desenvolvimento de novas ligas metálicas com utilização de zircônio (Zr), tântalo (Ta), e nióbio (Nb)^{17,18}.

O Nb e o Ta atuam como estabilizadores da fase β para formar uma solução sólida homogênea e, portanto, melhoram as propriedades mecânicas das ligas. O Nb é um metal dúctil, maleável e em pequenas quantidades melhora consideravelmente as propriedades mecânicas da liga¹⁸, sendo um elemento estabilizador da fase β que pode inclusive diminuir o módulo de elasticidade¹⁷, o que torna as ligas de titânio baseadas em nióbio adequadas para uso em implantes. O Ta também gera uma redução no módulo de elasticidade e quando associados ao Ti cp fica com valores mais próximos ao do osso (~10-30GPa)^{11,19,20}. E o Zr atua como um elemento neutro para formar uma solução sólida homogênea nas fases α e β

A resistência mecânica é importante pelo fato da mastigação exercer forças no implante, e se uma carga óssea superior à suportada pelo material for exercida, poderá levar a fratura do implante²¹. Semelhante a isto, uma grande diferença entre o módulo de elasticidade do osso e do implante pode contribuir para uma concentração de tensão levando ao enfraquecimento ósseo que culmina na perda do implante²¹.

Paralelamente ao estudo e desenvolvimento dessas novas ligas, se faz necessário o aprimoramento das propriedades de superfície do biomaterial utilizado para a confecção do mesmo. Propriedades de superfície afetam processos tais como adsorção iônica e absorção de proteínas, interação célula-superfície, e desenvolvimento do tecido na interface entre o osso e o biomaterial, que são

relevantes para a funcionalidade do dispositivo²². Felizmente é possível alterar a composição química, a energia superficial, a morfologia, a topografia e a rugosidade dessas superfícies²³. O intuito da modificação dessas superfícies é melhorar a biocompatibilidade e as propriedades mecânicas do material, e assim, acelerar o processo de osseointegração, objetivando o carregamento de implantes em áreas que atualmente podem ser consideradas inviáveis, mas com os tratamentos de superfícies podem futuramente ser possíveis, como em pacientes com comprometimento de osso e osteoporose²⁴. Uma estratégia alternativa, é biofuncionalização das superfícies dos implantes com elementos bioativos, elementos estes que participam no processo osseointegração, tais como o cálcio, fosfato, fluoreto e magnésio, que irão auxiliar na formação óssea local^{24,25}.

A anodização potencioestática pode ser utilizada para modificar a camada de filme de óxido de titânio, tornando-a mais aderente e porosa, com melhores propriedades biológicas²⁶. O mecanismo da modificação da camada de óxido sob condições de anodização é bem conhecido²⁶⁻²⁸. Superfícies de implantes submetidos à oxidação anódica, apresentam características morfológicas que facilitam a adesão, orientação e formação óssea com maior rapidez, permitindo a inserção dos implantes em regiões com baixas densidades, acelerando o carregamento dos mesmos²⁹.

Superfícies tratadas por meio da anodização com cálcio e fósforo permitem a formação de poros e elevações em forma de “vulcões”, que além de aumentarem a rugosidade, aceleram o processo de osseointegração e melhoram a resistência da interface osso/implante quando comparado com outros tipos de tratamento de superfície³⁰. No tratamento com ácidos, a rugosidade do implante torna-se homogênea, aumentando a área superficial e conseqüentemente melhorando a possibilidade de adesão celular³¹. O magnésio também pode ser utilizado para anodizações, sendo ele, um dos elementos mais importantes nos ossos, além de estar envolvido na regulação de inúmeras reações bioquímicas em células e tecido³². Na ausência de Mg^{++} extracelular, a proliferação de osteoblastos e o metabolismo são prejudicados pois o Mg^{++} atua como um fator mitógeno para células³³, e é sabido que com o Mg^{++} extracelular em baixa concentração conseqüentemente gera o aumento dos níveis de ácido nítrico, resultando no aumento da atividade dos osteoclastos^{33,34}.

Portanto, a anodização com íons cálcio, fósforo e ácido fluorídrico, bem como a dopagem da superfície com nano partículas (Mg^{++}) destacam-se como mecanismos que podem favorecer a osseointegração^{35,36}.

A adição de Mg^{++} na camada de óxido de titânio é uma metodologia inovadora e recente de modificação de superfície, e foi obtida com sucesso em trabalhos prévios em superfícies de titânio comercialmente puro³⁶⁻³⁸. Resultados de estudos *in vitro* demonstraram maior adesão celular em superfícies de Mg^{++} devido a um mecanismo mediado por integrina^{39,40}, e estudos *in vivo* mostraram que os implantes com incorporação de Mg^{++} aumentam a mineralização do osso recém-formado^{41,42}. Portanto, é sabido que a técnica é efetiva para obter melhores respostas teciduais, mas faz necessário entendermos também a influência da dopagem com Mg^{++} em relação as propriedades de superfície das ligas de titânio, visto que é esperado que o biomaterial além de biocompatível também possua boas propriedades de superfície, para que os mesmos tenham longevidade após implantados.

Além disso, trabalhos prévios analisaram a dopagem com Mg^{++} em amostras de titânio comercialmente puro, e considerando que as pesquisas com biomateriais mantêm como foco o desenvolvimento de uma nova geração de ligas^{11,12,19}, é importante constatar se a dopagem com Mg^{++} também é efetiva sobre essas novas ligas. Resultados de pesquisas com ligas com adição de Nb, Zr e/ou Ta têm mostrado que estas ligas possuem potencial para uso na confecção de implantes dentários, e a execução deste trabalho possibilitou a continuidade da pesquisa acerca da liga de Ti-35Nb-7Zr-5Ta^{15,43,44} bem como os efeitos de tratamentos de superfície sobre a mesma, especialmente por meio de uma proposta inovadora com a dopagem de Mg^{++} visando a melhora na osseointegração de implantes.

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar as propriedades de superfície das ligas Ti-6Al-4V e Ti-35Nb-7Zr-5Ta antes e após a funcionalização da superfície com íons cálcio (Ca), fósforo (P) e íons fluoreto, seguidos da dopagem ou não com Mg^{++} por meio de anodização eletroquímica.

5 CONCLUSÃO

- A anodização com Ca e P propicia a formação de microporos na superfície do titânio e a incorporação de Mg^{++} é efetivamente obtida pela técnica de anodização.
- A anodização com HF acarretou a formação de nanotubos
- A anodização com eletrólito de 0,07 mol/L do eletrólito do Mg^{++} sobre a anodização com Ca e P é capaz de manter a morfologia de poros e melhorar consideravelmente a rugosidade das superfícies de TAV e TNZT
- A liga TNZT teve desempenho igual ou melhor que a liga TAV sob as mesmas condições de anodização.
- A anodização com eletrólito de 0,07 mol/L do eletrólito do Mg^{++} sobre a anodização com HF tiveram melhor desempenho frente as condições estabelecidas, por associaram melhores resultados morfológicos, de molhamento e de rugosidade

REFERÊNCIAS*

1. Simchi A, Tamjid E, Pishbin F, Boccaccini AR. Recent progress in inorganic and composite coatings with bactericidal capability for orthopaedic applications. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med.* 2011; 7(1):22–39.
2. Minagar S, Berndt CC, Wang J, Ivanova E, Wen C. A review of the application of anodization for the fabrication of nanotubes on metal implant surfaces. *Acta Biomater.* 2012;8(8):2875–88.
3. Wang RR1 FA. Titanium for prosthodontic applications: a review of the literature. *Quintessence Int.* 1996; 27(6):401–8.
4. Souza JCM, Ponthiaux P, Henriques M, Oliveira R, Teughels W, Celis JP, et al. Corrosion behaviour of titanium in the presence of *Streptococcus mutans*. *J Dent.* 2013; 41(6):528–34.
5. Niinomi M. Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2008; 1(1):30–42.
6. Cordeiro JM, Barão VAR. Is there scientific evidence favoring the substitution of commercially pure titanium with titanium alloys for the manufacture of dental implants? *Mater Sci Eng C.* 2017;71:1201–15.
7. Geetha M, Singh AK, Asokamani R, Gogia AK. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants - A review. *Prog Mater Sci.* 2009;54(3):397–425.
8. Subramanian K, Tran D, Nguyen KT. Cellular responses to nanoscale surface modifications of titanium implants for dentistry and bone tissue engineering applications. In: Subramanian K, Ahmed W, editors. *Emerging nanotechnologies in dentistry*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2012. cap 2, p. 113–36.
9. Ponthiaux P, Wenger F, Drees D, Celis JP. Electrochemical techniques for studying tribocorrosion processes. *Wear.* 2004;256(5):459–68.
10. Geetha M, Kamachi Mudali U, Gogia AK, Asokamani R, Raj B. Influence of microstructure and alloying elements on corrosion behavior of Ti-13Nb-13Zr alloy. *Corros Sci.* 2004; 46(4):877–92.
11. Zhao C, Zhang X, Cao P. Mechanical and electrochemical characterization of Ti-12Mo-5Zr alloy for biomedical application. *J Alloys Compd.* 2011; 509(32):8235–8.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

12. Majumdar P, Singh SB, Chakraborty M. The influence of heat treatment and role of boron on sliding wear behaviour of β -type Ti-35Nb-7.2Zr-5.7Ta alloy in dry condition and in simulated body fluids. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2011;4(3):284–97
13. Gilbert JL. Step-polarization impedance spectroscopy of implant alloys in physiologic solutions. *J Biomed Mater Res.* 1998;40(2):233–43.
14. Choi MG, Koh HS, Kluess D, O'Connor D, Mathur A, Truskey GA, et al. Effects of titanium particle size on osteoblast functions in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(12):4578–83.
15. Ribeiro ALR, Junior RC, Cardoso FF, Filho RBF, Vaz LG. Mechanical, physical, and chemical characterization of Ti-35Nb-5Zr and Ti-35Nb-10Zr casting alloys. *J Mater Sci Mater Med.* 2009;20(8):1629–36.
16. Mohamed Abdel Hady, Keita Hinoshita MM. General approach to phase stability and elastic properties of β -type Ti-alloys using electronic parameters. *Scr Mater.* 2006; 55(5):477–80.
17. Cremasco A, Messias AD, Esposito AR, Duek EADR, Caram R. Effects of alloying elements on the cytotoxic response of titanium alloys. *Mater Sci Eng C.* 2011; 31(5):833–9.
18. Souza RMF de, Fernandes LE, Guerra W. Nióbio. *QNEsc.* 2013; 35(1):68–9.
19. Geng F, Niinomi M, Nakai M. Observation of yielding and strain hardening in a titanium alloy having high oxygen content. *Mater Sci Eng A.* 2011;528(16–17):5435–45.
20. Macedo BZ de, Schneider S, Schneider SG. Avaliação das propriedades microestruturais e mecânicas das ligas Ti-35Nb-7Zr E Ti-41,1Nb-7,1Zr para aplicação biomédica. *Tecnol Metal Mater Miner.* 2014; 11(1):27–33.
21. Nasab MB, Hassan MR. Metallic biomaterials of knee and hip - a review. *Trends Biomater Artif Organs.* 2010; 24(2):69–82.
22. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res.* 2004; 83(7): 529–33.
23. Ellingsen J, Johansson C, Wennerberg A, Holmen A. Improved retention and bone-to-implant contact with fluoride modified titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implant.* 2004;19(5):659–66.
24. Janovská Z. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A severe side effect of bisphosphonate therapy. *Acta Medica.* 2012; 55(3):111–5.
25. Vescovi P NS. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol.* 2010; 59:181–203.

26. Ishizawa Hitoshi, Ogino Makoto. Formation and characterization of anodic titanium oxide films containing Ca and P. *J Biomed Mater Res*. 1995;29(1):65–72.
27. Kuromoto NK, Simão RA, Soares GA. Titanium oxide films produced on commercially pure titanium by anodic oxidation with different voltages. *Mater Charact*. 2007;58(2):114–21.
28. Wang Y, Lei T, Jiang B, Guo L. Growth, microstructure and mechanical properties of microarc oxidation coatings on titanium alloy in phosphate-containing solution. *Appl Surf Sci*. 2004;233(1–4):258–67.
29. Carlos Nelson Elias LES. Biocompatibilidade do titânio e a superfície vulcano. *Rev Bras Implantodont*. 2006;12(3):6–11.
30. Laurindo CAH, Torres RD, Mali SA, Gilbert JL, Soares P. Incorporation of Ca and P on anodized titanium surface: Effect of high current density. *Mater Sci Eng C*. 2014;37(1):223–31.
31. Li B, Hao J, Min Y, Xin S, Guo L, He F, et al. Biological properties of nanostructured Ti incorporated with Ca, P and Ag by electrochemical method. *Mater Sci Eng C*. 2015;51:80–6.
32. Ko YH, Hong S, Pedersen PL. Chemical mechanism of ATP synthase. Magnesium plays a pivotal role in formation of the transition state where ATP is synthesized from ADP and inorganic phosphate. *J Biol Chem*. 1999; 274(8): 28853–7.
33. Galli S, Naito Y, Karlsson J, He W, Andersson M, Wennerberg A, et al. Osteoconductive potential of mesoporous titania implant surfaces loaded with magnesium: an experimental study in the rabbit. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17(6):1048–59.
34. Leidi M, Dellera F, Mariotti M, Banfi G, Crapanzano C, Albisetti W, et al. Nitric oxide mediates low magnesium inhibition of osteoblast-like cell proliferation. *J Nutr Biochem*. 2012;23(10):1224–9.
35. Chen W, Liu Y, Courtney HS, Bettenga M, Agrawal CM, Bumgardner JD, et al. In vitro anti-bacterial and biological properties of magnetron co-sputtered silver-containing hydroxyapatite coating. *Biomaterials*. 2006;27(32):5512–7.
36. Oliveira FG, Ribeiro AR, Perez G, Archanjo BS, Gouvea CP, Araújo JR, et al. Understanding growth mechanisms and tribocorrosion behaviour of porous TiO₂ anodic films containing calcium, phosphorous and magnesium. *Appl Surf Sci*. 2015;341:1–12.
37. Galli S, Naito Y, Karlsson J, He W, Miyamoto I, Xue Y, et al. Local release of magnesium from mesoporous TiO₂ coatings stimulates the peri-implant expression of osteogenic markers and improves osteoconductivity in vivo. *Acta Biomater*. 2014;10(12):5193–201.

38. Cecchinato F, Atefyekta S, Wennerberg A, Andersson M, Jimbo R, Davies JR. Modulation of the nanometer pore size improves magnesium adsorption into mesoporous titania coatings and promotes bone morphogenetic protein 4 expression in adhering osteoblasts. *Dent Mater.* 2016;32(7):e148–58.
39. Zreiqat H, Howlett CR, Zannettino A, Evans P, Schulze-Tanzil G, Knabe C, et al. Mechanisms of magnesium-stimulated adhesion of osteoblastic cells to commonly used orthopaedic implants. *J Biomed Mater Res.* 2002;62(2):175–84.
40. Zreiqat H, Valenzuela SM, Nissan B Ben, Roest R, Knabe C, Radlanski RJ, et al. The effect of surface chemistry modification of titanium alloy on signalling pathways in human osteoblasts. *Biomaterials.* 2005;26(36):7579–86.
41. Castellani C, Lindtner RA, Hausbrandt P, Tschegg E, Stanzi-Tschegg SE, Zanoni G, et al. Bone-implant interface strength and osseointegration: Biodegradable magnesium alloy versus standard titanium control. *Acta Biomater.* 2011;7(1):432–40.
42. Park JW, An CH, Jeong SH, Suh JY. Osseointegration of commercial microstructured titanium implants incorporating magnesium: A histomorphometric study in rabbit cancellous bone. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(3):294–300.
43. Ribeiro ALR, Hammer P, Vaz LG, Rocha LA. Are new TiNbZr alloys potential substitutes of the Ti6Al4V alloy for dental applications? An electrochemical corrosion study. *Biomed Mater.* 2013;8: 065005.
44. Miotto LN, Fais LMG, Ribeiro ALR, Vaz LG. Surface properties of Ti-35Nb-7Zr-5Ta: Effects of long-term immersion in artificial saliva and fluoride solution. *J Prosthet Dent.* 2016;116(1):102–11.