

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 02/03/2024.



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



**Flávia Gomes Matos**

**Avaliação de superfícies de titânio-15 molibdênio submetidas a  
funcionalização com estrôncio: análises in vitro de propriedades físico-  
químicas e biológicas**

**Araraquara**

**2020**



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



**Flávia Gomes Matos**

**Avaliação de superfícies de titânio-15 molibdênio submetidas a  
funcionalização com estrôncio: análises in vitro de propriedades físico-  
químicas e biológicas**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para a obtenção do título de Mestre em Odontologia, na Área de Periodontia

**Orientador: Joni Augusto Cirelli**

**Araraquara**

**2020**

Matos, Flávia Gomes

Avaliação de superfícies de titânio-15 molibdênio submetidas a funcionalização com estrôncio: análises in vitro de propriedades físico-químicas e biológicas / Flávia Gomes Matos. -- Araraquara: [s.n.], 2020

78 f.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia  
Orientador: Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli

1. Titânio 2. Implantes dentários 3. Estrôncio. I.Título

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Ana Cristina Jorge, CRB-8/5036  
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara  
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação

**Flávia Gomes Matos**

**Avaliação de superfícies de titânio-15 molibdênio submetidas a funcionalização com estrôncio: análises in vitro de propriedades físico-químicas e biológicas**

**Comissão julgadora**

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Periodontia**

Presidente e Orientador: Professor Doutor Joni Augusto Cirelli

2º Examinador: Professora Doutora Shelon Cristina Souza Pinto

3º Examinador: Professor Doutor Valentim Adelino Ricardo Barão

Araraquara, 02 de março de 2020.

## **DADOS CURRICULARES**

**Flávia Gomes Matos**

NASCIMENTO: 02/04/1995 – Castro– Paraná

FILIAÇÃO: Hermes Lourival Ribeiro de Matos e Sonia Maria Canavarro Gomes

2013/2017

Graduação em Odontologia

Universidade Estadual de Ponta Grossa-UEPG, Ponta Grossa, Paraná

2019

Mestrado sanduíche em Odontologia

Universidade de Aarhus, Aarhus, Dinamarca

2018-2020

Mestrado em Odontologia – Área de Concentração: Periodontia  
Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr/UNESP, Araraquara, São Paulo

Dedico este trabalho aos meus pais **Hermes** e **Sonia**. Vocês são o princípio de tudo, são minha base, meu alicerce. Sem vocês nada disso seria possível. Minha singela dedicatória por tudo que vocês sempre foram para mim durante toda vida.

Dedico aos meus irmãos, **Fernando**, **Fábio** e **Fabício** por sempre estarem presentes quando precisávamos nos unir e seguir em frente.

Dedico ao meu companheiro **Lucas Ramon**, uma pessoa que se tornou um pilar fundamental em minha vida. Que sempre me motiva e me dá todo o suporte para que eu realize meus objetivos. Desde o início esteve presente e sem dúvida alguma tem participação mais que especial e importante para conclusão dessa etapa.

## AGRADECIMENTOS

À **Deus**, Aquele que tudo sabe e tudo provê.

À Senhora **Santa Ana**, padroeira da minha cidade e intercessora dos meus pedidos.

Ao **Professor Dr. Joni**, por sempre me incentivar a buscar novos desafios. Um exemplo de profissional comprometido e dedicado em tudo que faz, sou grata em tê-lo como orientador.

À equipe de trabalho que tive a honra de fazer parte: **Mariana, Luís, Diego**. Vocês foram fundamentais para o desempenho desse trabalho e se tornaram pessoas muito especiais na minha vida!

Aos **meus amigos de mestrado**. Uma turma tão mista, com sotaques e personalidades diferentes. Cada um na sua singularidade foi muito importante e me fez aprender muitas coisas. Em especial **Dania, Karen, Lorena e Renata**, companheiras das lutas diárias e das comemorações de cada conquista!

Aos professores da pós-graduação em Odontologia da UNESP-FOAr: **Dra. Daniela Leal Zandim-Barcelos, Dr. Luis Geraldo Vaz, Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili Dr. Elcio Marcantonio Junior, Dr. Joni Augusto Cirelli, Dr. Carlos Rossa Junior, Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio, Dra. Silvana Regina Perez Orrico**.

A todos os funcionários da FOAr. **Equipe de limpeza, porteiros, secretários da seção de pós-graduação, equipe de recepção aos pacientes, bibliotecárias**.

Ao Professor **Dr. Morten Foss**, supervisor da pesquisa no exterior que realizei na Dinamarca, BEPE-Mestrado. Agradeço pela oportunidade em permitir que eu fizesse parte da sua equipe, pela paciência e orientações.

À equipe de trabalho da Universidade de Aarhus. **Lisabeth, Prof. Dr. David, Maiken e Klaus** por tornarem possível o desenvolvimento do trabalho.

À **CAPES**: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

À **FAPESP** – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2018/09256-1 e Processo nº 2019/10463-4) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

“Não fui Eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore, nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar. ” \*

---

\* Livro de Josué capítulo 1 versículo 9, Bíblia Sagrada.

Matos FG. Avaliação de superfícies de titânio-15 molibdênio submetidas a funcionalização com estrôncio: análises in vitro de propriedades físico-químicas e biológicas [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.

## RESUMO

Tratamentos de superfície, desenvolvimento de novas ligas e funcionalização das superfícies dos implantes com elementos bioativos têm sido objetivos de estudos recentes na área da Odontologia visando contribuir para o processo de osseointegração. Nesse trabalho, dois estudos investigaram a influência na resposta celular in vitro e de propriedades físico-químicas de ligas de Ti-15Mo submetidas a (1) funcionalização com estrôncio pelo método hidrotérmico previamente submetidas ou não ao tratamento químico por ácido ( $H_3PO_4$ ) e base (NaOH) e a (2) dois métodos de aplicação de estrôncio método hidrotermal e método *magnetron co-sputtering*. Testes de composição química e topografia demonstraram que ambas as técnicas foram efetivas na aplicação de estrôncio. Em (1) o método hidrotermal conciliado a tratamento prévio com ácido e base apresentou resultados de maior quantificação de estrôncio com liberação mais lenta além de melhores resultados nas análises de molhabilidade, energia de superfície e resistência a corrosão. Os ensaios biológicos verificaram que em (1) células pré-osteoblásticas MC3T3-E1 apresentaram características morfológicas de maior espreadimento e proliferação em superfícies com adição de estrôncio. Em (2) células humanas do ligamento periodontal os resultados demonstraram maior proliferação e espreadimento em superfícies tratadas pelo método *magnetron co-sputtering*. Os estudos demonstraram que a adição de estrôncio contribuiu para os eventos celulares e, conciliadas com tratamento químico prévio à adição de estrôncio, promoveram melhorias nas propriedades físico-químicas de superfícies de Ti-15Mo. Além disso, os métodos de aplicação e forma química do estrôncio revelaram influenciar nas respostas celulares iniciais. Análises sobre a influência dos tratamentos in vivo são necessárias.

**Palavras – chave:** Titânio. Implantes dentários. Estrôncio.

Matos FG. Evaluation of titanium-15 molybdenum surfaces submitted to strontium functionalization: in vitro analysis of physical-chemical and biological properties. [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.

## **ABSTRACT**

Surface treatments, development of new alloys and functionalization of implant surfaces with bioactive elements have been the objectives of recent studies in the field of Dentistry aimed at contributing to the process of osseointegration. In this dissertation, two studies investigated the influence on the in vitro cellular response and physical-chemical properties of Ti-15Mo alloys submitted to (1) strontium functionalization by the hydrothermal method previously submitted or not to chemical treatment with acid ( $H_3PO_4$ ) and alkali (NaOH) and (2) two methods of strontium application: hydrothermal method and magnetron co-sputtering method. Tests of chemical composition and topography demonstrated that both techniques were effective in the application of strontium. In (1) the hydrothermal method reconciled the previous treatment with acid and alkali presented results of greater strontium quantification with slower release and better results in the analysis of wettability, surface energy and corrosion resistance. The biological tests verified that in (1) preosteoblastic cells MC3T3-E1 presented morphological characteristics of greater spreading and proliferation on surfaces with strontium addition. In (2) human periodontal ligament cells the results showed greater proliferation and spreading on surfaces treated by the magnetron co-sputtering method. The studies demonstrated that the addition of strontium contributed to cellular events and, combined with chemical treatment prior to the addition of strontium, promoted improvements in the physical-chemical properties of Ti-15Mo surfaces. In addition, the methods of application and chemical form of strontium were shown to influence initial cell responses. Analyses on the influence of in vivo treatments are necessary.

**Keywords:** Titanium. Dental implants. Strontium.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>PROPOSIÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>PUBLICAÇÕES.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1</b>	<b>Publicação 1 .....</b>	<b>18</b>
<b>3.2</b>	<b>Publicação 2.....</b>	<b>44</b>
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>63</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>64</b>
	<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>69</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O sucesso da osseointegração dos implantes dentários depende de fatores relacionados com o estado geral de saúde do paciente, quanto ao uso de medicamentos controlados e a presença de doenças sistêmicas<sup>1</sup>. Da mesma forma, esse sucesso é dependente das características associadas ao material implantado, tais como tratamentos de superfície e ligas de titânio<sup>2</sup>.

O uso de ligas metálicas de titânio tem demonstrado propriedades mecânicas superiores em relação ao uso de titânio comercialmente puro<sup>3</sup>. Amplamente utilizada em implantes para substituição de elementos dentários perdidos e em próteses ortopédicas, a liga Ti-6Al-4V apresenta alta resistência à corrosão e propriedades mecânicas adequadas<sup>4,5</sup>.

A exposição de implantes de Ti-6Al-4V em meio fisiológico, no entanto, gera preocupação quanto à possibilidade de citotoxicidade causada pela dissolução de óxidos seguido pela liberação de íons alumínio<sup>6</sup> e vanádio<sup>7</sup> para os tecidos peri-implantares. Além disso, a liga Ti-6Al-4V apresenta alto módulo de elasticidade quando comparada ao titânio comercialmente puro e com outras ligas<sup>8</sup>. Assim, o desenvolvimento de ligas de titânio compostas por elementos não tóxicos como o tântalo (Ta), nióbio (Nb), zircônio (Zr) e molibdênio (Mo), tem como objetivo substituir o uso de ligas de Ti-6Al-4V excluindo a possibilidade de contaminação por aqueles íons metálicos e apresentando módulo de elasticidade mais compatível ao módulo de elasticidade ósseo<sup>8-11</sup>.

Estudos prévios demonstraram que ligas de titânio-15molibdênio (Ti-15Mo) apresentam maior estabilidade eletroquímica, baixo módulo de elasticidade, e resistência à corrosão em meio fisiológico simulado, em comparação à liga de Ti-6Al-4V<sup>12</sup>. Além disso, a concentração de molibdênio em ligas de titânio influencia a estrutura cristalina do metal<sup>9,13</sup>. A estrutura cristalina do titânio pode ser classificada em alfa e beta e são importantes nas propriedades mecânicas das ligas. A fase  $\alpha$  está relacionada à estrutura estável em temperatura ambiente. No entanto, quando submetidas a altas temperaturas transforma-se em fase  $\beta$ <sup>14</sup>.

Oliveira et al.<sup>9</sup> e Ho et al.<sup>15</sup> demonstraram que a partir de uma concentração de 10% de molibdênio (Ti-10Mo) a presença da fase alfa de titânio já não se verifica, sendo observada apenas a fase beta. O alfa-titânio é muito susceptível à distorção e

sobreaquecimento, fato que direcionou as pesquisas recentes ao desenvolvimento de titânio  $\beta$ .

Assim, além de estabilizar a fase beta, a liga de titânio com uma concentração de 15% de molibdênio (Ti-15Mo) se destaca entre as outras ligas de Ti-Mo devido a sua excelente resistência à corrosão e sua boa combinação de propriedades mecânicas e resistência ao desgaste<sup>16</sup>.

As características da superfície do implante também são fatores que afetam as propriedades dos materiais sendo determinantes para a incorporação do osso no implante<sup>17</sup>. Assim, molhabilidade, rugosidade, topografia e sua composição são propriedades físico-químicas da superfície que exercem influência sobre os eventos celulares durante o processo de cicatrização<sup>18</sup>.

A molhabilidade da superfície é importante no processo de adesão celular<sup>18,19</sup>. Uma essencial grandeza na avaliação da molhabilidade é o ângulo de contato. O ângulo de contato é definido como o ângulo formado entre a superfície sólida e a tangente do líquido no ponto de contato dos dois. Esse ângulo é dependente da tensão superficial do líquido e da energia de superfície do material. Alguns autores relatam que ângulos maiores que 65° caracterizam superfícies hidrofóbicas<sup>20</sup>, enquanto outros indicam hidrofobicidade acima de 90°<sup>21</sup>. De forma geral, os estudos sugerem que quanto menor o ângulo de contato, mais hidrofílica é a superfície tendo maior molhabilidade e maior energia de superfície favorecendo a adesão celular<sup>21</sup>.

Além da molhabilidade, a rugosidade da superfície influencia na adesão, mas também no espraiamento celular e adsorção de proteínas<sup>22</sup>. A rugosidade promove uma topografia de maior área de superfície que podem alterar a orientação, o crescimento, metabolismo e diferenciação das células osteoblásticas<sup>19</sup>.

A composição química da superfície pode estimular a regeneração óssea, induzindo repostas específicas da osseointegração em células e tecidos<sup>23</sup>. A composição química também influencia na molhabilidade das superfícies e depende dos tratamentos realizados nas superfícies<sup>24</sup>.

Assim, tratamentos tais como irradiação por raio laser<sup>25</sup>, anodização<sup>2</sup>, ataque ácido e tratamento alcalino<sup>26</sup> têm sido realizados nas superfícies dos implantes afim de otimizar as características desses materiais para a osseointegração.

O tratamento ácido nas superfícies de titânio é realizado principalmente com ácido clorídrico, sulfúrico, fluorídrico ou a mistura entre eles<sup>2</sup>, e afeta as características

do material como rugosidade, molhabilidade/energia livre de superfície demonstrando promover maior osteogênese durante a remodelação óssea<sup>27</sup>.

No tratamento alcalino com NaOH, ocorre precipitação de hidroxiapatita através da formação de uma camada de titanato de sódio, tornando os materiais bioinertes em bioativos. Há formação de grupos funcionais bioativos (OH<sup>-</sup>) devido à troca iônica Na<sup>+</sup> da superfície do titanato de sódio com os íons H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> na solução. Os grupos Ti-OH formados combinam-se com os íons Ca<sup>2+</sup> do fluido e formam titanato de cálcio amorfo que se converte em apatita cristalina<sup>28</sup>.

Pesquisas tem reportado os efeitos do tratamento ácido/alcalino na expressão gênica osteoblástica e observado que esse tratamento induz um comportamento osteocondutivo mais pronunciado, cujas superfícies mostraram a formação de características superficiais micro e nanométricas<sup>26,29,30</sup>.

Embora os implantes dentários tenham geralmente altas taxas de sucesso, certas condições sistêmicas do paciente podem levar a condenação dos implantes. Em pacientes idosos, além de acelerar a perda óssea, o acúmulo de adipócitos da medula óssea pode interferir na estabilização do implante<sup>31</sup>. Além disso, os pacientes diabéticos e osteoporóticos, por exemplo, apresentam dificuldades no processo de reparação óssea<sup>32-35</sup>.

O desenvolvimento de superfícies de implantes com elementos bioativos, como o estrôncio (Sr), tem sido discutido como uma alternativa para contribuir na superação do desafio da osseointegração em ossos de má qualidade. Além disso, a otimização do processo inicial de osseointegração permitiria a utilização de protocolos de carga mais precoces.

O estrôncio é caracterizado como um metal alcalino terroso e, devido à sua semelhança com o cálcio, é possível incorporar o Sr<sup>2+</sup> na fase mineral do osso<sup>36</sup>. Com estudos desde a década de 1950 por McCaslin e Janes<sup>37</sup> no seu uso como tratamento para pacientes com osteoporose grave sob a forma de ranelato de estrôncio, o estrôncio apresenta-se como um elemento fundamental na remodelação óssea, estimulando a formação e inibindo a reabsorção óssea. Sua administração oral, entretanto, pode apresentar efeitos adversos de diarreia, cefaléia, náuseas<sup>38</sup> tromboembolismo venoso<sup>39</sup> e hipersensibilidade<sup>40</sup>.

Na Odontologia, a funcionalização da superfície de titânio com estrôncio tem sido uma alternativa de incorporação local em revestimentos sobre implantes, a fim de minimizar os efeitos sistêmicos adversos. Além disso, alguns estudos que

implementaram o estrôncio em suas superfícies observaram maior estímulo à diferenciação das células mesenquimais para a linhagem osteogênica<sup>41</sup>, aumento da formação óssea e redução da atividade osteoclástica e reabsorção óssea<sup>42</sup>.

O estrôncio tem sido incorporado na superfície de titânio por métodos, tais como anodização<sup>43</sup>, hidrotérmico<sup>44</sup> e *magnetron co-sputtering*<sup>45</sup>. O método hidrotermal é uma alternativa simples e de baixo custo e provou ser viável na incorporação de elementos bioativos, tais como estrôncio e cálcio, em superfícies de titânio<sup>46-48</sup>.

Estudos *in vitro* e *in vivo* em animais saudáveis<sup>49,50</sup> observaram uma influência positiva na diferenciação celular e uma melhor integração óssea nos implantes sob tratamento hidrotérmico com estrôncio. Lin et al.<sup>44</sup> analisaram superfícies de titânio com tratamento hidrotermal com estrôncio em coelhos osteoporóticos e encontrou efeitos positivos no processo de osseointegração precoce.

Zhou C et al, 2019<sup>51</sup> verificou, *in vitro*, uma ação antiadipogênica das superfícies de titânio com adição de estrôncio, pelo processo hidrotermal, suprimindo a produção de gotículas lipídicas e a expressão de adipocinas. Os resultados *in vivo* foram de acordo com os resultados *in vitro*, demonstrando que as superfícies de estrôncio melhoraram significativamente a osseointegração e inibiram a formação de tecido adiposo na tíbia de ratos idosos.

O método de *magnetron co-sputtering* é a técnica de deposição física a vapor (*Physical Vapour Deposition - PVD*) mais amplamente utilizada. A deposição física a vapor compreende um grupo de técnicas de revestimento a vácuo que são utilizadas para depositar uma película fina de substâncias que melhoram as propriedades e o desempenho dos materiais apresentando vasta aplicação industrial, dentre elas, em materiais da esfera da saúde. O processo de *sputtering* refere-se à remoção de material atomizado de um sólido por bombardeamento energético de suas camadas superficiais por íons ou partículas neutras<sup>52</sup>.

Diversos autores têm utilizado o método de *magnetron co-sputtering* para aplicação de estrôncio em superfícies de titânio<sup>53-55</sup>. Andersen et al.<sup>56</sup> prepararam 4 grupos de superfícies funcionalizadas com estrôncio pelo processo de *magnetron co-sputtering* com revestimentos de diferentes espessuras. A análise da liberação controlada de estrôncio e a caracterização físico-química das superfícies revelaram uma superfície nanotopográfica colunar, considerada essencial para a liberação controlada de Sr, já que esta estrutura produz uma área superficial altamente efetiva. Além disso, foi observado um aumento na liberação de Sr com o aumento da

espessura do revestimento o que também aponta para uma relação entre morfologia e liberação de Sr, pois mostra que a liberação não está ocorrendo apenas nos primeiros nanômetros da superfície do revestimento.

Testes biológicos *in vitro* revelaram que a aplicação de estrôncio em implantes pelo método *magnetron co-sputtering* induz a proliferação celular e viabilidade sem mostrar citotoxicidade das superfícies testadas<sup>56</sup>. Em testes *in vivo*, indicaram um aumento significativo da formação óssea periimplantar, sendo que os níveis séricos sanguíneos avaliados por espectrometria de absorção atômica (*Atomic absorption spectrometry - Aas*) não indicaram efeitos sistêmicos do estrôncio<sup>54</sup>.

Considerando o exposto, visando estimular a osseointegração em pacientes com ossos de má qualidade, novos estudos que conciliem materiais de excelentes propriedades mecânicas e biocompatíveis, como implantes de ligas de Ti-15Mo, com tratamentos de superfícies promissores a osseointegração, como a adição de estrôncio, são necessários e relevantes para a Implantodontia.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidenciações sobre a influência das características macro e microscópicas dos implantes no processo de osseointegração tem impulsionado cada vez mais pesquisas que buscam aperfeiçoar as propriedades dos implantes no intuito de otimizar o tempo de reparação principalmente em pacientes que possuem alterações no processo de cicatrização e reparo.

O desenvolvimento de materiais com boas propriedades físico-químicas e biocompatíveis são características almeçadas para que haja o sucesso a curto e longo prazo dos implantes. O estudo de aperfeiçoamento da composição do titânio em implantes tem demonstrado que as ligas de Ti-15Mo apresentam qualidades físico-químicas comparáveis a das tradicionais ligas de Ti-6Al-4V, com superior biocompatibilidade.

Métodos para modificações das superfícies dos implantes também têm sido desenvolvidos para alcançar os objetivos almeçados. Tratamentos com ácido e base são relatados por influenciar positivamente as propriedades físico-químicas como rugosidade, molhabilidade e energia de superfície impactando diretamente na melhoria dos eventos celulares. Da mesma forma, a funcionalização das superfícies de titânio com elementos bioativos como o estrôncio tem proposto aproveitar as propriedades moleculares desse elemento de favorecer a formação óssea e de prevenir a perda óssea. A conciliação de boas técnicas permite reunir as qualidades de cada método desenvolvendo uma superfície promissora a osseointegração.

No presente trabalho, ligas de ti-15Mo foram submetidas a diferentes tratamentos de superfícies e analisadas quanto a sua influência nas propriedades físico-químicas e biológicas por meio de avaliações in vitro. Diante dos resultados apresentados, superfícies com adição de estrôncio mostraram contribuir para os eventos celulares, como adesão, proliferação, espraiamento e formação de nódulo de mineralização. Além disso, a conciliação de tratamentos prévios à adição de estrôncio com uso de ácido e base e o uso de liga de titânio em 15% em molibdênio promoveram melhorias nas propriedades físico-químicas dessas superfícies, como melhora na energia de superfície e resistência a corrosão.

Estudos futuros sugerem observar as vantagens dessas modificações em modelos in vivo para estabelecer e provar a eficácia na osseointegração.

## REFERÊNCIAS\*

1. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, Sim D, Grogan T, Hadaya D. The effects of systemic diseases and medications on implant osseointegration: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019; Suppl 34: s35-s49.
2. Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater*. 2007; 23(7): 844-54.
3. Elias CN, Fernandes DJ, Resende CR, Roestel J. Mechanical properties, surface morphology and stability of a modified commercially pure high strength titanium alloy for dental implants. *Dent mater*. 2015; 31(2): e1-e13.
4. Morais LS, Serra GG, Muller CA, Andrade LR, Palermo EF, Elias CN, et al. Titanium alloy mini-implants for orthodontic anchorage: immediate loading and metal ion release. *Acta biomater*. 2007; 3(3): 331-9.
5. Latysh V, Krallics G, Alexandrov I, Fodor A. Application of bulk nanostructured materials in medicine. *Curr Appl Phys*. 2006; 6(2): 262-6.
6. Bondy SC. Prolonged exposure to low levels of aluminum leads to changes associated with brain aging and neurodegeneration. *Toxicology*. 2014; 315: 1-7.
7. Okazaki Y, Gotoh E. Comparison of metal release from various metallic biomaterials in vitro. *Biomaterials*. 2005; 26(1): 11-21.
8. Niinomi. M. Mechanical properties of biomedical titanium alloys. *Mater Sci Eng A*. 1998;243:231–6
9. Oliveira NTC, Aleixo A, Caram R, Guastaldi AC. Development of Ti–Mo alloys for biomedical applications: microstructure and electrochemical characterization. *Mater Sci Eng A*. 2007: 727-31.
10. Yamazoe J, Nakagawa M, Matono Y, Takeuchi A, Ishikawa K. The development of Ti alloys for dental implant with high corrosion resistance and mechanical strength. *Dent Mater J*. 2007; 26(2): 260-7.
11. 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.
12. Oliveira NT, Guastaldi AC. Electrochemical stability and corrosion resistance of Ti–Mo alloys for biomedical applications. *Acta biomater*. 2009; 5(1): 399-405.

---

\* 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>

13. Chen Y-y, Xu L-j, Liu Z-g, Kong F-t, Chen Z-y. Microstructures and properties of titanium alloys Ti-Mo for dental use. *Trans Nonferrous Met Soc China*. 2006; 16: s824-s8.
14. Ribeiro AL, Junior RC, Cardoso FF, Filho RB, 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.
15. Ho WF, Ju CP, Chern Lin JH. Structure and properties of cast binary Ti-Mo alloys. *Biomaterials*. 1999; 20(22): 2115-22.
16. Martins Júnior JRS, Nogueira RA, Araújo ROd, Donato TAG, Arana-Chavez VE, Claro APRA, et al. Preparation and characterization of Ti-15Mo alloy used as biomaterial. *Mater Res*. 2011; 14(1): 107-12.
17. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand*. 1981; 52(2): 155-70.
18. Smeets R, Stadlinger B, Schwarz F, Beck-Broichsitter B, Jung O, Precht C, et al. Impact of dental implant surface modifications on osseointegration. *BioMed Res Int*. 2016; 2016: 6285620.
19. Rupp F, Scheideler L, Rehbein D, Axmann D, Geis-Gerstorfer J. Roughness induced dynamic changes of wettability of acid etched titanium implant modifications. *Biomaterials*. 2004; 25(7-8): 1429-38.
20. Vogler EA. Structure and reactivity of water at biomaterial surfaces. *Adv Colloid Interface Sci* 1998; 74: 69-117.
21. Rupp F, Gittens RA, Scheideler L, Marmur A, Boyan BD, Schwartz Z, et al. A review on the wettability of dental implant surfaces I: theoretical and experimental aspects. *Acta biomater*. 2014; 10(7): 2894-906.
22. Lampin M, Warocquier-Clérout., Legris C, Degrange M, Sigot-Luizard MF. Correlation between substratum roughness and wettability, cell adhesion, and cell migration. *J Biomed Mater Res* 1997; 36(1): 99-108.
23. Lincks J, Boyan BD, Blanchard CR, Lohmann CH, Liu Y, Cochran DL, et al. Response of MG63 osteoblast-like cells to titanium and titanium alloy is dependent on surface roughness and composition. *Biomaterials*. 1998; 19(23): 2219-32.
24. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009; 20 Suppl 4: 185-206.
25. Hallgren C, Reimers H, Chakarov D, Gold J, Wennerberg A. An in vivo study of bone response to implants topographically modified by laser micromachining. *Biomaterials*. 2003; 24(5): 701-10.

26. Oliveira DP, Palmieri A, Carinci F, Bolfarini C. Osteoblasts behavior on chemically treated commercially pure titanium surfaces. *J Biomed Mater Res.* 2014; 102(6): 1816-22.
27. Trisi P, Lazzara R, Rebaudi A, Rao W, Testori T, Porter SS. Bone-implant contact on machined and dual acid-etched surfaces after 2 months of healing in the human maxilla. *J Periodontol.* 2003; 74(7): 945-56.
28. Kokubo T, Kim HM, Kawashita M, Nakamura T. Bioactive metals: preparation and properties. *J Mater Sci Mater Med.* 2004; 15(2): 99-107.
29. Oliveira DP, Palmieri A, Carinci F, Bolfarini C. Gene expression of human osteoblasts cells on chemically treated surfaces of Ti-6Al-4V-ELI. *Mater. Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015; 51: 248-55.
30. Claros CAE, Oliveira DP, Campanelli LC, Pereira da Silva PSC, Bolfarini C. Fatigue behavior of Ti-6Al-4V alloy in saline solution with the surface modified at a micro- and nanoscale by chemical treatment. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016; 67: 425-32.
31. Singh L, Brennan TA, Russell E, Kim JH, Chen Q, Brad Johnson F, et al. Aging alters bone-fat reciprocity by shifting in vivo mesenchymal precursor cell fate towards an adipogenic lineage. *Bone.* 2016; 85: 29-36.
32. Nevins ML, Karimbux NY, Weber HP, Giannobile WV, Fiorellini JP. Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998; 13(5): 620-9.
33. Liu R, Bal HS, Desta T, Krothapalli N, Alyassi M, Luan Q, et al. Diabetes Enhances Periodontal Bone Loss through Enhanced Resorption and Diminished Bone Formation. *J Dent Res.* 2006; 85(6): 510-4.
34. Coelho PG, Pippenger B, Tovar N, Koopmans SJ, Plana NM, Graves DT, et al. Effect of obesity or metabolic syndrome and diabetes on osseointegration of dental implants in a miniature swine model: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018; 76(8): 1677-87.
35. Shibli JA, Aguiar KC, Melo L, d'Avila S, Zenóbio EG, Faveri M, et al. Histological comparison between implants retrieved from patients with and without osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37(4): 321-7.
36. Dahl SG, Allain P, Marie PJ, Mauras Y, Boivin G, Ammann P, et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone.* 2001; 28(4).
37. McCaslin FE, Jr. , Janes JM. The effect of strontium lactate in the treatment of osteoporosis. *Mayo Clinic Proc.* 1959; 34: 329-34
38. Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, Breart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2011; 89(2): 91-104.

39. Atteritano M, Catalano A, Santoro D, Lasco A, Benvenga S. Effects of strontium ranelate on markers of cardiovascular risk in postmenopausal osteoporotic women. *Endocrine*. 2016; 53(1): 305-12.
40. Jonville-Béra AP, Crickx B, Aaron L, Hartingh I, Autret-Leca E. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy*. 2009; 64(4): 658-9.
41. Zhao L, Wang H, Huo K, Zhang X, Wang W, Zhang Y, et al. The osteogenic activity of strontium loaded titania nanotube arrays on titanium substrates. *Biomaterials*. 2013; 34(1): 19-29.
42. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone*. 2008; 42(1): 129-38.
43. Indira K, Mudali UK, Rajendran N. In vitro biocompatibility and corrosion resistance of strontium incorporated TiO<sub>2</sub> nanotube arrays for orthopaedic applications. *J Biomater appl*. 2014; 29(1): 113-29.
44. Lin G, Zhou C, Lin M, Xu A, He F. Strontium-incorporated titanium implant surface treated by hydrothermal reactions promotes early bone osseointegration in osteoporotic rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2019; 30(8): 777-90.
45. Li Y, Qi Y, Gao Q, Niu Q, Shen M, Fu Q, et al. Effects of a micro/nano rough strontium-loaded surface on osseointegration. *Int J Nanomedicine*. 2015; 10: 4549-63.
46. Fan YP, Chen XY, Chen Y, Yang GL, Wang HM, He FM. Positive effect of strontium-oxide layer on the osseointegration of moderately rough titanium surface in non-osteoporotic rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2017; 28(8): 911-9.
47. Park JW, Kim YJ, Jang JH. Enhanced osteoblast response to hydrophilic strontium and/or phosphate ions-incorporated titanium oxide surfaces. *Clin Oral Implants Res* 2010; 21(4): 398-408.
48. Suchanek K, Bartkowiak A, Gdowik A, Perzanowski M, Kac S, Szaraniec B. Crystalline hydroxyapatite coatings synthesized under hydrothermal conditions on modified titanium substrates. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015; 51: 57-63.
49. Chen Y, Chen X, Shen J, He F, Liu W. The characterization and osteogenic activity of nanostructured strontium-containing oxide layers on titanium surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016; 31(4): e102–e15.
50. Zhou C, Xu AT, Wang DD, Lin GF, Liu T, He FM. The effects of Sr-incorporated micro/nano rough titanium surface on rBMSC migration and osteogenic differentiation for rapid osseointegration. *Biomater Sci*. 2018; 6(7): 1946–61.
51. Zhou C, Chen YQ, Zhu YH, Lin GF, Zhang LF, Liu XC, et al. Antiadipogenesis and Osseointegration of Strontium-Doped Implant Surfaces. *J Dent Res*. 2019; 98(7): 795 –802.

52. Franssila S. Introduction to microfabrication. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2010.
53. Huanhuan J, Pengjie H, Sheng X, Binchen W, Li S. The effect of strontium-loaded rough titanium surface on early osseointegration. *J Biomater Appl*. 2017; 32(5): 561-9.
54. Offermanns V, Andersen OZ, Riede G, Sillassen M, Jeppesen CS, Almtoft KP, et al. Effect of strontium surface-functionalized implants on early and late osseointegration: a histological, spectrometric and tomographic evaluation. *Acta biomater*. 2018; 69: 385-94.
55. Liu F, Li Y, Liang J, Sui W, Bellare A, Kong L. Effects of micro/nano strontium-loaded surface implants on osseointegration in ovariectomized sheep. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019; 21(2): 377-85.
56. Andersen OZ, Offermanns V, Sillassen M, Almtoft KP, Andersen IH, Sorensen S, et al. Accelerated bone ingrowth by local delivery of strontium from surface functionalized titanium implants. *Biomaterials*. 2013; 34(24): 5883-90.