

## RESSALVA

Atendendo a solicitação do autora, o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 11/03/2026.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DOS**  
**MATERIAIS**

**MARIA GABRIELA JACHETO CARRA**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE REVESTIMENTO DE FOSFATO DE CÁLCIO**  
**DOPADO COM MAGNÉSIO SOBRE SUBSTRATO DE TITÂNIO**

**BOTUCATU -SP**

**2025**

MARIA GABRIELA JACHETO CARRA

**Síntese e caracterização de revestimento de fosfato de cálcio dopado com magnésio sobre  
substrato de titânio**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, área de concentração Biomateriais, sob a orientação da Prof. Dra. Margarida Juri Saeki.

BOTUCATU - SP

2025

C312s Carra, Maria Gabriela Jacheto  
Síntese e caracterização de revestimento de fosfato de cálcio dopado com magnésio sobre substrato de titânio / Maria Gabriela Jacheto Carra. -- Botucatu, 2025  
102 p.  
  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu  
Orientadora: Margarida Juri Saeki  
Coorientador: Gerson Santos de Almeida  
  
1. Biomateriais. 2. Titânio. 3. Fosfato de Cálcio. 4. Monetita. 5. Magnésio. I. Título.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MARIA GABRIELA JACHETO CARRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.**

Aos 10 dias do mês de março do ano de 2025, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MARIA GABRIELA JACHETO CARRA, intitulada **Síntese e caracterização de revestimento de fosfato de cálcio dopado com magnésio sobre substrato de titânio**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. MARGARIDA JURI SAEKI (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Ciências Químicas e Biológicas / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> JOELMA PEREZ (Participação Virtual) do(a) Departamento de Físico Química / Instituto de Química de São Carlos - USP, Dr. MARCEL RODRIGUES FERREIRA (Participação Virtual) do(a) Unidade de Pesquisa Experimental / Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final:   APROVADO   . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Documento assinado digitalmente



MARGARIDA JURI SAEKI  
Data: 10/03/2025 17:16:51-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. MARGARIDA JURI SAEKI

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Silvia e Darcio, pelo apoio incondicional. Ao meu irmão, João Pedro, pela disposição em me ajudar sempre que precisei. Às minhas avós, Luzia e Martile, pela preocupação constante e todo o auxílio ao longo dessa jornada.

Minha gratidão aos colegas de trabalho. Destaco os amigos do laboratório, Julia Bucci, Paulo Yuji e Gustavo, cuja colaboração e suporte foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. Também agradeço aos colegas do departamento, Emerson e Guilherme, pela parceria e amizade ao longo desse período.

Aos amigos de Botucatu, minha profunda gratidão. Em especial, a Vinícius e Enzo, pela convivência em nossa casa, e a Larissa, pela amizade e companheirismo. Agradeço também aos meus primeiros e eternos amigos, Mariane e João Neto, cujo apoio nunca me faltou, assim como às queridas Natalie e Maria Clara, pelo companheirismo inestimável. Minha gratidão à Camila, que me apoiou e tornou esta reta final ainda mais feliz. Uma menção especial, mais uma vez, à Julia Bucci, cuja amizade, dedicação e apoio foram imprescindíveis.

Agradeço à todas as colaborações que tornaram este projeto mais completo. Ao Laboratório Multiusuário de Caracterização de Materiais (LMCMat), ICTS-UNESP, Campus de Sorocaba, agradeço pela receptividade dos professores Nilson Cruz e Elidiane Rangel, bem como pela dedicação do técnico Diego. Ao Centro de Pesquisa em Materiais Avançados e Energia (CPqMAE), do Departamento de Engenharia de Materiais (DEMa) da UFSCar, registro minha gratidão pelo acolhimento do professor Eduardo Backes e pelo auxílio do aluno João Neto. Ao Laboratório de Bioensaios e Dinâmica Celular (LaBio), do Instituto de Biociências de Botucatu (IBB), agradeço ao professor Willian Zambuzzi e aos alunos Matheus e Amanda pelo espaço cedido e pelos testes realizados.

Sou grata à CAPES pelo financiamento, que possibilitou a concretização deste projeto.

Ao meu coorientador, Dr. Gerson Almeida, expressei também minha profunda admiração e gratidão. Sua colaboração grandiosa, dedicação e brilhantismo ao longo desses anos serviram como inspiração pessoal e profissional. Obrigada por seu apoio constante, por acreditar em mim e por se tornar um grande amigo.

Por fim, agradeço à minha orientadora, Dra. Margarida Juri Saeki, pelos ensinamentos, paciência e encorajamento ao longo de toda esta jornada. Além de uma mentora excepcional, foi uma amiga em quem pude confiar. É uma honra fazer parte do seu laboratório e tê-la como exemplo de mulher e pesquisadora.

CARRA, M. G. J. **Síntese e caracterização de revestimento de fosfato de cálcio dopado com magnésio sobre substrato de titânio**. 2025. 105f. Dissertação (Mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais) – UNESP, Instituto de Biociências, Botucatu, 2025.

## RESUMO

Biomateriais aplicados em implantes ortopédicos e dentários devem apresentar biocompatibilidade, resistência mecânica e interação adequada com os tecidos biológicos. Revestimentos cerâmicos de monetita ( $\text{CaHPO}_4$ ), especialmente quando dopados com magnésio (Mg), podem potencializar essas propriedades, otimizando o desempenho biológico do material. Este trabalho teve como foco o desenvolvimento e caracterização de revestimentos de monetita dopada com Mg sobre superfícies de titânio comercialmente puro (Ti-c.p.), visando a melhoria das propriedades estruturais, morfológicas e biocompatíveis do substrato. O método hidrotermal mostrou-se eficaz na obtenção de revestimentos homogêneos e cristalinos, sem formação de fases secundárias, mesmo com a incorporação de Mg. A análise morfológica revelou superfícies compostas por plaquetas lamelares e partículas arredondadas, cuja presença aumentou com a concentração de Mg. A dopagem promoveu aumento da hidrofiliicidade, com redução significativa do ângulo de contato, favorecendo maior interação com fluidos biológicos. Apesar disso, a dopagem reduziu a força de adesão do revestimento ao substrato, especialmente em maiores concentrações, indicando interferência na estabilidade mecânica da interface. Os ensaios biológicos com células pré-osteoblásticas demonstraram ausência de citotoxicidade e revelaram estímulo à adesão, proliferação, diferenciação osteogênica e angiogênese, além de uma remodelação equilibrada da matriz extracelular. Os testes antimicrobianos não evidenciaram atividade contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. O tratamento térmico a 700 °C promoveu a transformação da monetita em  $\beta$ -pirofosfato de cálcio ( $\beta$ -CPP), mantendo a estabilidade estrutural do revestimento e aumentando ainda mais sua hidrofiliicidade. Conclui-se que os revestimentos de monetita dopada com Mg apresentam propriedades físico-químicas e biológicas favoráveis, com potencial para aplicação em superfícies de implantes ortopédicos e odontológicos. A metodologia empregada permite reprodutibilidade, síntese simplificada e abre possibilidades para a obtenção de novos compostos com aplicações biomédicas.

**Palavras-chave:** Biomateriais; Titânio; Fosfato de cálcio; Monetita; Magnésio.

CARRA, M. G. J. **Synthesis and characterization of magnesium-doped calcium phosphate coating on titanium substrate**. 2025. 105f. Dissertation (Master's in Science and Technology of Materials) – UNESP, Institute of Biosciences, Botucatu, 2025.

## **ABSTRACT**

Biomaterials used in orthopedic and dental implants must exhibit biocompatibility, mechanical strength, and effective interaction with biological tissues. Ceramic coatings based on monetite ( $\text{CaHPO}_4$ ), especially when doped with magnesium (Mg), can enhance these properties by improving the biological performance of the material. This study focused on the development and characterization of Mg-doped monetite coatings on commercially pure titanium (c.p. Ti) surfaces, aiming to improve the structural, morphological, and biocompatibility properties of the substrate. The hydrothermal method proved effective in producing homogeneous and crystalline coatings, with no formation of secondary phases, even with Mg incorporation. Morphological analysis revealed surfaces composed of lamellar platelets and rounded particles, whose presence increased proportionally to Mg concentration. Doping enhanced hydrophilicity, significantly reducing the water contact angle and promoting better interaction with biological fluids. However, Mg addition reduced the adhesion strength of the coating to the substrate, particularly at higher concentrations, indicating interference in the mechanical stability of the coating–substrate interface. Biological assays using pre-osteoblastic cells showed no cytotoxicity and revealed stimulation of cell adhesion, proliferation, osteogenic differentiation, angiogenesis, and balanced extracellular matrix remodeling. Antimicrobial tests showed no bactericidal activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Heat treatment at 700 °C promoted the transformation of monetite into  $\beta$ -calcium pyrophosphate ( $\beta$ -CPP), maintaining coating structural stability while further improving surface hydrophilicity. It is concluded that Mg-doped monetite coatings exhibit favorable physicochemical and biological properties, showing promise for application on orthopedic and dental implant surfaces. The proposed methodology allows for reproducibility, simple synthesis, and opens opportunities for obtaining new compounds with biomedical applications.

**Keywords:** Biomaterials; Titanium; Calcium phosphate; Monetite; Magnesium.

## LISTA DE FIGURA

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Esquema das etapas envolvidas no processo de revestimento de Ti-c.p. num reator hidrotermal: (a) Vaso interno de reação fabricado em Teflon® contendo a placa de Ti-c.p. com superfície previamente preparada; (b) Adição da solução precursora sobre a placa de Ti-c.p. no vaso interno de reação; (c) Fechamento do vaso interno de reação; (d) Vaso de pressão externo metálico contendo uma junta de vedação na parte inferior; (e) Inserção do vaso interno de reação no vaso de pressão externo; (f) Colocação da junta de vedação superior e fechamento do vaso de pressão externo metálico para aquecimento a 190°C..... | 28 |
| Figura 2 - Esquema do resumo da metodologia.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 29 |
| Figura 3 - Difratoograma das amostras de Ti-c.p. revestidos com monetita dopada ou não com magnésio: (a) Ti-c.p. + CaP; (b) Ti-c.p. + MgCaP (2%); (c) Ti-c.p. + MgCaP (5%); (d) Ti-c.p. + MgCaP (10%); (e) picos de monetita padrão, PDF number 71-1759 e (f) picos de de titânio puro padrão, PDF number 44-1294.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 43 |
| Figura 4 - Espectro no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) das amostras de Ti-c.p. revestidos com monetita dopada ou não com magnésio: (a) Ti-c.p. + CaP; (b) Ti-c.p. + MgCaP (2%); (c) Ti-c.p. + MgCaP (5%) e (d) Ti-c.p. + MgCaP (10%).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 46 |
| Figura 5 - Imagens obtidas por MEV das superfícies das amostras de: (a) Ti-c.p.; (b) Ti-c.p. + CaP; (c) Ti-c.p. + MgCaP (2%); (d) Ti-c.p. + MgCaP (5%) e (e) Ti-c.p. + MgCaP (10%).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 47 |
| Figura 6 - Imagens obtidas por MEV e respectivos espectros obtidos por EDX das superfícies das amostras de: (a) Ti-c.p. + CaP; (b) Ti-c.p. + MgCaP (2%); (c) Ti-c.p. + MgCaP (5%) e (d) Ti-c.p. + MgCaP (10%).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 48 |
| Figura 7 - Ângulo de contato da gota de água com a superfície das amostras: (a) Ti-c.p.; (b) Ti-c.p. + CaP; (c) Ti-c.p. + MgCaP (2%); (d) Ti-c.p. + MgCaP (5%) e (e) Ti-c.p. + MgCaP (10%), sendo a imagem da esquerda a do instante inicial (no momento da queda da gota) e da direita, após a estabilização do ângulo de contato.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 51 |
| Figura 8 - Potencial Zeta ( $\zeta$ ) da superfície em função do pH, das amostras de (a) Ti-c.p. e (b) Ti-c.p. + CaP.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 53 |
| Figura 9 - Fotografia das amostras (2,5 x 3cm): (a) Ti-c.p. + CaP; (b) Ti-c.p. + MgCaP (2%); (c) Ti-c.p. + MgCaP (5%); (d) Ti-c.p. + MgCaP (10%), com <i>dollies</i> a esquerda e a direita, fotomicrografias mostrando as regiões delimitadas (testadas e não testadas), com magnificação de 1600 vezes.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 56 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 10 – (a) Viabilidade celular e (b) adesão celular de pré osteoblastos (MC3T3-E1, Subclone 4) após 24h de cultura em meio condicionado com o Ti-c.p. revestido com monetita dopada ou não com Mg.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 58 |
| Figura 11 - Expressão de genes relacionados à matriz extracelular e adesão celular. Expressão relativa dos genes (a) <i>Colla1</i> , (b) <i>Col3a1</i> e (c) <i>Integrin-β1</i> em células MC3T3-E1 para os grupos: controle (Control), meio osteogênico (O.M.), Ti-c.p.; Ti-c.p. + CaP; Ti-c.p. + MgCaP (2%); Ti-c.p. + MgCaP (5%) e Ti-c.p. + MgCaP (10%). Os dados são apresentados como média ± desvio padrão (n=3).....                                                                                                                   | 60 |
| Figura 12 - Expressão de genes relacionados à sinalização celular e mecanotransdução. Níveis de expressão dos genes (a) <i>Fak</i> , (b) <i>Src</i> e (c) <i>Cofilin</i> em células MC3T3-E1 para os grupos: controle (Control), meio osteogênico (O.M.), Ti-c.p.; Ti-c.p. + CaP; Ti-c.p. + MgCaP (2%); Ti-c.p. + MgCaP (5%) e Ti-c.p. + MgCaP (10%). Os dados são apresentados como média ± desvio padrão (n=3).....                                                                                                                          | 63 |
| Figura 13 - Expressão de genes osteogênicos. Expressão relativa dos genes (a) <i>Runx2</i> e (b) <i>Osterix</i> em células MC3T3-E1 para os grupos: controle (Control), meio osteogênico (O.M.), Ti-c.p.; Ti-c.p. + CaP; Ti-c.p. + MgCaP (2%); Ti-c.p. + MgCaP (5%) e Ti-c.p. + MgCaP (10%). Os dados são apresentados como média ± desvio padrão (n=3).....                                                                                                                                                                                   | 64 |
| Figura 14 - Expressão de genes relacionados à resposta hipóxica e angiogênese. Níveis de expressão dos genes (a) <i>VEGF</i> e (b) <i>HIF-1α</i> em células MC3T3-E1 para os grupos: controle (Control), meio osteogênico (O.M.), Ti-c.p.; Ti-c.p. + CaP; Ti-c.p. + MgCaP (2%); Ti-c.p. + MgCaP (5%) e Ti-c.p. + MgCaP (10%). Os dados são apresentados como média ± desvio padrão (n=3).....                                                                                                                                                  | 66 |
| Figura 15 - Atividade gelatinolítica de MMP-2 e MMP-9 em células MC3T3-E1. (a) Quantificação da atividade gelatinolítica da MMP-2. (b) Quantificação da atividade gelatinolítica da MMP-9. (c) Imagem representativa do gel de zimografia evidenciando a atividade de MMP-2 e MMP-9 nos diferentes grupos experimentais: controle (Control), meio osteogênico (O.M.), Ti-c.p., Ti-c.p. + CaP, Ti-c.p. + MgCaP (2%), Ti-c.p. + MgCaP (5%) e Ti-c.p. + MgCaP (10%). Os dados dos gráficos são apresentados como média ± desvio padrão (n=3)..... | 68 |
| Figura 16 - Ensaio <i>Wound Healing</i> dos pré-osteoblastos (MC3T3-E1, Subclone 4) em 0h, 12h, 24h e 30h em meios condicionados com Ti-c.p. revestido com monetita dopada ou não com Mg.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 70 |
| Figura 17 - Área fechada da ferida em função do tempo em ensaio de <i>Wound Healing</i> . A área da ferida foi quantificada considerando a condição inicial (0h) como 100%.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 70 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 18 - Imagens obtidas por MEV dos pré-osteoblastos (MC3T3-E1, Subclone 4) após (I) 24h, (II) 3 dias e (III) 7 dias de interação direta com a superfície das amostras (n=1): (a) Ti-c.p.; (b) Ti-c.p. + CaP; (c) Ti-c.p. + MgCaP (2%); (d) Ti-c.p. + MgCaP (5%) e (e) Ti-c.p. + MgCaP (10%).....                                                                                | 72 |
| Figura 19 - Imagens obtidas por MEV dos pré-osteoblastos (MC3T3-E1, Subclone 4) após 7 dias de interação direta com a superfície das amostras (n=1): (a) Ti-c.p.; (b) Ti-c.p. + CaP; (c) Ti-c.p. + MgCaP (2%); (d) Ti-c.p. + MgCaP (5%); e (e) Ti-c.p. + MgCaP (10%). Seta amarela: superfície das amostras. Seta vermelha: multicamadas de células formadas sobre a superfície..... | 74 |
| Figura 20 - Imagens do ensaio de difusão em ágar para <i>E. coli</i> após 24 e 48 horas de incubação, na presença das amostras: (a) controle positivo com gentamicina (10 µg); (b) Ti-c.p.; (c) Ti-c.p. + CaP; (d) Ti-c.p. + MgCaP (2%); (e) Ti-c.p. + MgCaP (5%); e (f) Ti-c.p. + MgCaP (10%).....                                                                                  | 76 |
| Figura 21 - Imagens do ensaio de difusão em ágar para <i>S. aureus</i> após 24 e 48 horas de incubação, na presença das amostras: (a) controle positivo com vancomicina (30 µg); (b) Ti-c.p.; (c) Ti-c.p. + CaP; (d) Ti-c.p. + MgCaP (2%); (e) Ti-c.p. + MgCaP (5%); e (f) Ti-c.p. + MgCaP (10%).....                                                                                | 76 |
| Figura 22 - Difrátograma das amostras de Ti-c.p. revestidos com β-CPP dopados ou não com magnésio: (a) Ti-c.p. + CaP + 700°C; (b) Ti-c.p. + MgCaP (2%) + 700°C; (c) Ti-c.p. + MgCaP (5%) + 700°C; (d) Ti-c.p. + MgCaP (10%) + 700°C; (e) picos de β-CPP padrão, PDF number 71-2123 e (f) picos de titânio puro padrão, PDF number 44-1294.....                                       | 79 |
| Figura 23 - Espectro no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) das amostras de Ti-c.p. revestidos com β-CPP dopado ou não com magnésio: (a) Ti-c.p. + CaP + 700°C; (b) Ti-c.p. + MgCaP (2%) + 700°C; (c) Ti-c.p. + MgCaP (5%) + 700°C e (d) Ti-c.p. + MgCaP (10%) + 700°C.....                                                                                             | 81 |
| Figura 24 - Imagens obtidas por MEV das superfícies das amostras de: (a) Ti-c.p.; (b) Ti-c.p. + CaP + 700°C; (c) Ti-c.p. + MgCaP (2%) + 700°C; (d) Ti-c.p. + MgCaP (5%) + 700°C e (e) Ti-c.p. + MgCaP (10%) + 700°C.....                                                                                                                                                             | 82 |
| Figura 25 - Imagens obtidas por e respectivos espectros obtidos por EDX das superfícies das amostras de: (a) Ti-c.p. + CaP + 700°C; (b) Ti-c.p. + MgCaP (2%) + 700°C; (c) Ti-c.p. + MgCaP (5%) + 700°C e (d) Ti-c.p. + MgCaP (10%) + 700°C.....                                                                                                                                      | 84 |
| Figura 26 - Ângulo de contato da gota de água com a superfície das amostras: (a) Ti-c.p. + 700°C; (b) Ti-c.p. + CaP + 700°C; (c) Ti-c.p. + MgCaP (2%) + 700°C; (d) Ti-c.p. + MgCaP (5%) + 700°C e (e) Ti-c.p. + MgCaP (10%) + 700°C.....                                                                                                                                             | 87 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Sequência dos pares de <i>primers</i> e detalhes técnicos para ensaios de RT-qPCR em função dos genes.....                                                                      | 36 |
| Tabela 2 - Tamanho médio das partículas arredondadas presentes nas amostras de monetita dopada com Mg.....                                                                                 | 49 |
| Tabela 3 - Análise composicional semi-quantitativa, por energia dispersiva de raios X (EDX) das amostras revestidas com monetita e monetita dopada com Mg (n=3).....                       | 50 |
| Tabela 4 - Avaliação da molhabilidade: ângulo de contato da água com as superfícies das amostras de Ti-c.p. revestido com monetita e monetita dopada com Mg.....                           | 51 |
| Tabela 5 - Força de adesão (normalizada por área) dos revestimentos nos substratos metálicos de Ti-c.p.....                                                                                | 55 |
| Tabela 6 - Tamanho médio das partículas arredondadas presentes nas amostras de Ti-c.p. revestido com $\beta$ -CCP dopado com Mg.....                                                       | 84 |
| Tabela 7 - Análise composicional semi-quantitativa, por energia dispersiva de raios X (EDX) das amostras revestidas com $\beta$ -CPP dopado ou não com Mg, tratado à 700°C (n=3).....      | 85 |
| Tabela 8 - Avaliação da molhabilidade: ângulo de contato da água com as superfícies das amostras de Ti-c.p. revestido com $\beta$ -CCP e $\beta$ -CPP dopado com Mg e tratada à 700°C..... | 88 |

## SUMÁRIO

|              |                                                                                                                                          |           |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>     | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                                                  | <b>13</b> |
| <b>2</b>     | <b>OBJETIVO .....</b>                                                                                                                    | <b>26</b> |
| 2.1          | OBJETIVO ESPECÍFICOS .....                                                                                                               | 26        |
| <b>3</b>     | <b>METODOLOGIA .....</b>                                                                                                                 | <b>27</b> |
| 3.1          | PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS.....                                                                                                             | 27        |
| <b>3.1.1</b> | <b>Tratamento mecânico e químico das placas de Ti-c.p. ....</b>                                                                          | <b>27</b> |
| <b>3.1.2</b> | <b>Revestimento do Ti-c.p. com fosfato de cálcio .....</b>                                                                               | <b>27</b> |
| 3.2          | DIFRATOMETRIA DE RAIOS X (DRX).....                                                                                                      | 29        |
| 3.3          | ESPECTROFOTOMETRIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR) .....                                                             | 30        |
| 3.4          | MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV) E ANÁLISE COMPOSICIONAL SEMIQUANTITATIVA POR ENERGIA DISPERSIVA DE RAIOS X (EDX).....          | 30        |
| 3.5          | TESTE DE MOLHABILIDADE DA SUPERFÍCIE.....                                                                                                | 31        |
| 3.6          | POTENCIAL ZETA DE SUPERFÍCIE.....                                                                                                        | 31        |
| 3.7          | FORÇA DE ADESÃO ( <i>PULL-OFF</i> ) .....                                                                                                | 32        |
| 3.8          | ENSAIOS BIOLÓGICOS POR CONTATO INDIRETO .....                                                                                            | 33        |
| <b>3.8.1</b> | <b>Viabilidade e adesão celular .....</b>                                                                                                | <b>33</b> |
| <b>3.8.2</b> | <b>RT-qPCR.....</b>                                                                                                                      | <b>35</b> |
| <b>3.8.3</b> | <b>Zimografia.....</b>                                                                                                                   | <b>38</b> |
| <b>3.8.4</b> | <b>Ensaio de cicatrização ou <i>wound healing</i> .....</b>                                                                              | <b>39</b> |
| 3.9          | ENSAIO BIOLÓGICO POR CONTATO DIRETO.....                                                                                                 | 40        |
| 3.10         | ANÁLISE ANTIMICROBIANA.....                                                                                                              | 40        |
| <b>4</b>     | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>                                                                                                      | <b>42</b> |
| 4.1          | MONETITA E MONETITA DOPADA COM MAGNÉSIO .....                                                                                            | 42        |
| <b>4.1.1</b> | <b>Difratometria de Raios X (DRX) .....</b>                                                                                              | <b>42</b> |
| <b>4.1.2</b> | <b>Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....</b>                                                           | <b>45</b> |
| <b>4.1.3</b> | <b>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e análise composicional semi-quantitativa por Energia Dispersiva de Raios X (EDX) .....</b> | <b>47</b> |
| <b>4.1.4</b> | <b>Molhabilidade da superfície .....</b>                                                                                                 | <b>50</b> |
| <b>4.1.5</b> | <b>Potencial Zeta de Superfície .....</b>                                                                                                | <b>52</b> |

|        |                                                                                                                                       |    |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1.6  | Força de adesão ( <i>pull-off</i> ) .....                                                                                             | 55 |
| 4.1.7  | Viabilidade e adesão celular .....                                                                                                    | 57 |
| 4.1.8  | RT-qPCR.....                                                                                                                          | 59 |
| 4.1.9  | Zimografia.....                                                                                                                       | 67 |
| 4.1.10 | Ensaio de cicatrização ou <i>wound healing</i> .....                                                                                  | 69 |
| 4.1.11 | Ensaio biológico por contato direto .....                                                                                             | 71 |
| 4.1.12 | Análise antimicrobiana .....                                                                                                          | 75 |
| 4.2    | $\beta$ -PIROFOSFATO DE CÁLCIO E $\beta$ -PIROFOSFATO DE CÁLCIO DOPADO COM<br>MAGNÉSIO .....                                          | 78 |
| 4.2.1  | Difratometria de Raios X (DRX) .....                                                                                                  | 78 |
| 4.2.2  | Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....                                                               | 80 |
| 4.2.3  | Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e análise composicional semi-<br>quantitativa por Energia Dispersiva de Raios X (EDX) ..... | 82 |
| 4.2.4  | Molhabilidade de superfície .....                                                                                                     | 87 |
| 5      | CONCLUSÃO .....                                                                                                                       | 90 |
| 5.1    | TRABALHOS COMPLEMENTARES .....                                                                                                        | 91 |
| 6      | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                                                                                      | 92 |

## 1 INTRODUÇÃO

O tecido ósseo desempenha um papel fundamental no sistema esquelético humano, fornecendo suporte estrutural, proteção aos órgãos internos e permitindo a mobilidade. Constituído por uma matriz mineralizada rica em cálcio e fosfato, além de conter outros íons como o magnésio, e por células especializadas como osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, o tecido ósseo é altamente dinâmico e está em constante remodelação (FLORENCIO-SILVA et al., 2015). Além de sua função mecânica, também regula a homeostase mineral, mantendo os níveis de cálcio e fósforo no sangue. A compreensão do funcionamento do tecido ósseo é indispensável para o avanço de tratamentos que abordem condições que afetam o sistema esquelético, como fraturas e doenças degenerativas (SALHOTRA et al., 2020).

Apesar de o tecido ósseo possuir capacidade natural de regeneração, certos cenários clínicos apresentam desafios. Lesões extensas, condições degenerativas e cirurgias podem resultar em falhas na regeneração espontânea (MARQUES et al., 2014; MARTIN; BETTENCOURT, 2018). Procedimentos como autoenxertos ou aloenxertos são amplamente utilizados, mas apresentam limitações, incluindo desconforto do paciente, disponibilidade de área doadora e risco de infecção (IAQUINTA et al., 2019). Nesses casos, o desenvolvimento de biomateriais surge como uma alternativa promissora, possibilitando a substituição ou reparação de tecidos ósseos de maneira mais eficaz e menos invasiva (BHAT, KUMAR, 2013).

A necessidade de implantes tem crescido exponencialmente devido à alta prevalência de doenças e condições relacionadas à saúde óssea (DAVIS et al., 2022). Fraturas, osteoporose, perda dentária e outras condições musculoesqueléticas afetam milhões de pessoas globalmente, representando uma carga significativa para os sistemas de saúde. Além disso, o envelhecimento populacional agrava essa demanda, uma vez que problemas degenerativos e inflamatórios são comuns em indivíduos acima de 50 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). Estima-se que essas condições sejam responsáveis por metade das doenças crônicas nessa faixa etária, com projeções de crescimento acentuado nas próximas décadas (CIEZA et al., 2020).

Os implantes biomédicos surgem como ferramentas indispensáveis para atender a essa demanda crescente. Seja na forma de dispositivos permanentes, temporários ou biodegradáveis, esses materiais desempenham um papel crucial na substituição e reparação de tecidos como ossos, cartilagens e ligamentos, contribuindo para a recuperação funcional e melhoria da qualidade de vida dos pacientes (NAVARRO et al., 2008). Nesse contexto, o uso de

biomateriais destaca-se como uma solução inovadora para suprir a necessidade de regeneração e reparação óssea em áreas como ortopedia, odontologia e traumatologia.

Os biomateriais desempenham um papel crucial na medicina moderna, permitindo a substituição, reparação ou suporte de tecidos biológicos de maneira funcional e segura. Eles são definidos como materiais projetados para interagir com sistemas vivos, direcionando, por meio dessas interações, procedimentos terapêuticos ou diagnósticos (WILLIAMS, 2019). Essa interação deve ocorrer sem causar danos ao organismo, o que torna a biocompatibilidade um requisito essencial para o desenvolvimento de qualquer biomaterial.

A biocompatibilidade é definida como a capacidade de um material de desempenhar sua função em uma aplicação específica, promovendo uma resposta adequada do hospedeiro sem efeitos adversos (WILLIAMS, 2019). Essa propriedade é essencial para garantir que os biomateriais possam coexistir com tecidos biológicos sem gerar toxicidade ou reações indesejadas. Por isso, os biomateriais são amplamente empregados em dispositivos médicos, desde como implantes ortopédicos permanentes até materiais biodegradáveis para engenharia de tecidos, contribuindo para diagnósticos, cirurgias e terapias avançadas (KUMAR et al., 2020).

Com o avanço no campo dos biomateriais, estes passaram ser classificados em três gerações principais, com base nas suas propriedades e aplicações: materiais bioinertes (primeira geração), materiais bioativos e biodegradáveis (segunda geração), e materiais projetados para estimular respostas celulares específicas em nível molecular (terceira geração) (HENCH, THOMPSON, 2010; NAVARRO et al., 2008; NEREM, 2006). Embora essas gerações não representem a cronologia com o que a progressão ocorreu, elas ilustram a evolução, ou seja, como o desenvolvimento de materiais ocorre para atender as demandas clínicas mais complexas, desde a estabilidade mecânica até os estímulos biológicos específicos (NAVARRO et al., 2008).

Implantes médicos, uma das formas mais comuns de uso de biomateriais, abrangem uma ampla variedade de aplicações para restaurar a estrutura e a função do sistema musculoesquelético (BANDYOPADHYAY et al., 2023). Exemplos incluem cimentos ósseos para preenchimento de defeitos, próteses articulares para artroplastias e dispositivos para fixação de fraturas. No entanto, esses implantes não estão isentos de desafios, como infecções, desgaste, afrouxamento asséptico e falhas mecânicas (DREES et al., 2007). Tais complicações reforçam a necessidade de desenvolver biomateriais mais avançados que possam minimizar esses riscos e melhorar a interação com os tecidos vivos.

O titânio (Ti) e suas ligas, inicialmente desenvolvidos para aplicações aeronáuticas, tornaram-se materiais amplamente utilizados na área biomédica devido às suas propriedades excepcionais (KHORASANI et al., 2015). Com um módulo de elasticidade moderado de aproximadamente 110 GPa, densidade relativamente baixa (aproximadamente 4,7 g/cm<sup>3</sup>) e elevada resistência à corrosão em ambientes biológicos, o titânio se destaca como um dos materiais mais adequados (DJOKIĆ, 2012). Além disso, sua biocompatibilidade, combinada com a capacidade de se integrar diretamente ao tecido ósseo, um fenômeno denominado osseointegração, torna-o indispensável em aplicações odontológicas e ortopédicas (DAVIS et al., 2022).

O conceito de osseointegração, introduzido por Branemark na década de 1960, revolucionou o uso do titânio em implantes. Este fenômeno refere-se à formação de um contato direto entre o osso e a superfície do implante, sem a presença de tecido fibroso intermediário. Essa fixação biológica é fundamental para a estabilidade mecânica e o sucesso em longo prazo dos implantes (SHAH; THOMSEN; PALMQUIST, 2019). Propriedades como a composição, rugosidade e hidrofiliabilidade da superfície do titânio desempenham um papel crucial nesse processo, influenciando diretamente a taxa e a qualidade da osseointegração (LIU et al., 2020c).

O titânio comercialmente puro (Ti-c.p.) é amplamente utilizado em implantes dentários devido à sua microestrutura alfa monofásica, enquanto a liga Ti6Al4V, com microestrutura alfa-beta bifásica, é preferida em aplicações ortopédicas por sua maior adequação do módulo de elasticidade com o osso (NIINOMI; NAKAI, 2011). Em ambas as aplicações, a geometria, a granulometria e a topografia da superfície são determinantes para o desempenho funcional, sendo projetadas para otimizar a interação com os tecidos biológicos (LIU et al., 2020c).

Apesar de suas vantagens, o titânio apresenta algumas limitações. A falha na fixação biológica, frequentemente associada à formação de cápsulas fibrosas ao invés de contato direto osso-implante, é ainda uma das principais causas de insucessos clínicos (FARJAM et al., 2022). Além disso, a resposta inflamatória, o tempo prolongado para a osseointegração e a necessidade de revisões cirúrgicas em longo prazo são desafios que impulsionam o desenvolvimento de novas abordagens para melhorar o desempenho dos implantes (DAROUICHE, 2004).

A osseointegração é um fator determinante para o sucesso de implantes de titânio em aplicações ortopédicas e odontológicas, sendo o foco de intensas pesquisas e desenvolvimento tecnológico (SHAH; THOMSEN; PALMQUIST, 2019). Embora o titânio possua excelentes propriedades, como biocompatibilidade, resistência à corrosão e um módulo de elasticidade favorável entre os metais, ele apresenta desafios que comprometem o desempenho clínico, como a lenta integração inicial com o tecido ósseo e o risco de inflamação devido à liberação

de íons metálicos (MARIN; LANZUTTI, 2024). Por esse motivo, tem-se dado grande atenção à modificação de suas superfícies e otimizar o contato com os tecidos biológicos para melhorar a sua funcionalidade.

As propriedades da superfície dos implantes melhoradas podem aumentar a interação com o osso no ambiente biológico. Parâmetros como rugosidade, molhabilidade e composição química influenciam diretamente a adesão celular e formação de tecido ósseo. Modificações que alterem a topografia do titânio têm mostrado resultados promissores na promoção de uma integração mais eficiente com o osso (KUMAR et al., 2019). Técnicas como jateamento abrasivo, anodização e decapagem ácida criam micro e nanotopografias que aumentam a área de superfície e melhoram a adesão celular (NOBLES; JANORKAR; WILLIAMSON, 2021). Essas estratégias buscam imitar a estrutura natural do osso, fornecendo um ambiente ideal para o crescimento celular e desenvolvimento de tecido ósseo ao redor do implante (CORDONNIER et al., 2011).

Outro avanço significativo é a aplicação de revestimentos bioativos que favorecem a integração do titânio com os tecidos circundantes (CIVANTOS et al., 2017). O uso de fosfatos de cálcio, como a hidroxiapatita (HAp), destaca-se como uma abordagem eficaz para induzir a formação de uma camada de apatita biológica, que atua como matriz para fixação celular e acelera o processo de cicatrização óssea (AHMED; OMER, 2024; HEIMANN, 2013). Contudo, problemas relacionados à baixa adesão desses revestimentos à superfície do titânio têm limitado sua aplicação, levando ao desenvolvimento de técnicas como pulverização de plasma, deposição eletroforética e revestimentos sol-gel para aumentar a eficácia e sua durabilidade (ASRI et al., 2016; FOTOVVATI; NAMDARI; DEHGHANGHADIKOLAEI, 2019).

A prevenção de infecções peri-implantares é outra prioridade no *design* de implantes. Superfícies com propriedades antimicrobianas têm sido desenvolvidas por meio da incorporação de materiais como prata (Ag), cobre (Cu) e zinco (Zn) ou pela aplicação de revestimentos que liberam agentes antimicrobianos, como polímeros à base de quitosana (DONG et al., 2022; OMIDIAN; AKHZARMEHR; DEY CHOWDHURY, 2024). Essas estratégias não apenas reduzem o risco de infecções, mas também prolongam a vida útil dos implantes por minimizar complicações associadas (TAN et al., 2020).

A nanotecnologia também tem desempenhado um papel central na engenharia de superfícies de titânio. O desenvolvimento de superfícies com estruturas nanométricas permite um controle preciso de suas propriedades físicas e químicas, promovendo uma interação mais eficaz com o tecido ósseo (MOHAMMADI et al., 2018). A nanotexturização imita a arquitetura

natural do osso, aumentando a adesão celular e acelerando o processo de osseointegração (ZHU; LUO; LIU, 2020).

As pesquisas têm mostrado que a combinação dessas técnicas resulta em avanços significativos no desempenho clínico dos implantes (BANDYOPADHYAY et al., 2023; CHOI, KARACAN, BEN-NISSAN, 2020; DJOŠIĆ et al., 2009; MOHAMMADI et al., 2018). Implantes revestidos com materiais bioativos, como a hidroxiapatita, demonstram taxas iniciais superiores de integração óssea e maior sucesso a longo prazo em comparação com superfícies não modificadas (HOMA et al., 2024). As modificações antibacterianas, por sua vez, reduzem complicações infecciosas, contribuindo para a longevidade e segurança dos dispositivos (WANG; TANG, 2019).

A modificação da superfície do titânio é, portanto, uma área de pesquisa em contínua evolução, buscando superar os desafios associados à biocompatibilidade e ao desempenho mecânico dos implantes. Embora os avanços sejam notáveis, ainda há espaço para melhorias, especialmente no que diz respeito à durabilidade dos revestimentos e ao entendimento dos efeitos a longo prazo das alterações químicas e físicas. Essas inovações reforçam a importância de integrar conhecimentos interdisciplinares para aprimorar o impacto clínico desses dispositivos.

Diversas técnicas foram desenvolvidas para revestir superfícies metálicas com fosfato de cálcio, material amplamente utilizado devido às suas propriedades osteocondutivas e osteoindutivas. Um material osteocondutor é aquele que fornece uma matriz tridimensional capaz de guiar o crescimento ósseo ao permitir a adesão, proliferação e diferenciação de células osteogênicas sobre sua superfície (WILLIAMS, 2019). Já um material osteoindutor possui a capacidade de estimular a diferenciação de células indiferenciadas, como as células-tronco mesenquimais, em células osteoblásticas, promovendo a formação óssea mesmo na ausência de tecido ósseo pré-existente (WILLIAMS, 2019). Entre os métodos mais estudados, destacam-se a pulverização de plasma, o processo de pulverização catódica, o método sol-gel, a deposição por laser pulsado, a deposição eletroforética, a deposição eletroquímica e a síntese hidrotérmica (ASRI et al., 2016; FOTOVVATI; NAMDARI; DEHGhanghadikolaei, 2019; KURUP; DHATRAK; KHASNIS, 2021). A pulverização de plasma, atualmente a técnica mais empregada comercialmente para revestimentos de hidroxiapatita em implantes de titânio, apresenta limitações significativas, como baixa uniformidade e aderência do revestimento ao substrato, impurezas de fase, baixa cristalinidade e degradação da resistência mecânica a longo do tempo, especialmente em contato prolongado com fluidos corporais (BEIG et al., 2020).

Tais problemas incentivaram o desenvolvimento e a investigação de métodos alternativos capazes de superar essas restrições.

Dentre as técnicas alternativas, a síntese hidrotérmica destaca-se como uma abordagem promissora (FUJISHIRO et al., 1995; LIU; SAVINO; YATES, 2011; SUCHANEK et al., 2015). Diferentemente de métodos como sol-gel ou deposição por laser pulsado, que frequentemente requerem tratamentos térmicos adicionais e são limitados por questões relacionadas à linha de visão do processo, a técnica hidrotérmica permite a formação direta de revestimentos cristalinos e homogêneos sem necessidade de altas temperaturas pós-deposição. Essa técnica utiliza soluções químicas sob condições controladas de pressão e temperatura, promovendo a cristalização direta de fosfato de cálcio com propriedades ajustáveis, como tamanho, morfologia e cristalinidade (ALI et al., 2019; HADERS et al., 2008).

Entre as vantagens mais evidentes do método hidrotérmico está a possibilidade de produzir revestimentos com alta adesão ao substrato, o que é crucial para aplicações em implantes ortopédicos e odontológicos. Essa característica reduz o risco de descolamento do revestimento durante o uso prolongado no corpo humano, aumentando a durabilidade e a estabilidade do implante (LING et al., 2022). Além disso, o controle preciso das condições de processamento permite a formação de camadas uniformes de apatitas, eliminando impurezas que poderiam comprometer sobretudo a biocompatibilidade do material (HADERS et al., 2008).

Outro benefício relevante da técnica hidrotérmica é sua capacidade de revestir uniformemente superfícies com geometrias complexas. Diferente de outros métodos que aplicam o revestimento apenas onde há contato direto com o equipamento, a síntese hidrotérmica permite a cobertura completa mesmo em áreas curvas ou de difícil acesso, o que é especialmente vantajoso em implantes personalizados (DARR et al., 2017). Adicionalmente, a síntese hidrotérmica é considerada mais sustentável e econômica em comparação com técnicas que exigem equipamentos de alta energia ou tratamentos prolongados (DARR et al., 2017).

A escolha dessa técnica no presente trabalho é justificada pelas vantagens mencionadas, aliadas à capacidade de produzir revestimentos que atendam às necessidades específicas de desempenho mecânico e biológico, a saber, a formação de revestimentos de fosfatos de cálcio com alta cristalinidade e adesão é fundamental para promover uma melhor osseointegração, reduzindo complicações relacionadas à rejeição ou falha do implante (HADERS et al., 2008). Dessa forma, a técnica hidrotérmica apresenta-se como uma alternativa eficiente, segura e

viável para o aprimoramento de implantes de titânio, alinhando-se aos objetivos de avanço tecnológico e melhoria dos resultados clínicos.

A hidroxiapatita é amplamente reconhecida e utilizada como biomaterial, especialmente no campo dos implantes, devido às suas propriedades químicas e estruturais que imitam a fase mineral do osso humano (MONDAL et al., 2023). Com a fórmula química  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  e uma estrutura cristalina hexagonal, a HAp apresenta alta biocompatibilidade e bioatividade, características que a tornam essencial em aplicações ortopédicas e odontológicas (SZCZES; HOŁYSZ; CHIBOWSKI, 2017). Sua similaridade com o componente mineral do tecido ósseo permite uma integração natural ao osso sem a formação de tecido conjuntivo fibroso na interface, um aspecto crucial para o sucesso de implantes e enxertos ósseos (MONDAL et al., 2023).

Desde a década de 1970, materiais à base de fosfatos de cálcio, como a hidroxiapatita, têm sido utilizados como preenchedores de defeitos ósseos e substitutos de tecido ósseo (HABRAKEN et al., 2016). Suas propriedades facilitam a adesão, proliferação e diferenciação de células ósseas, promovendo a regeneração óssea e a fixação estável de implantes. Além disso, a HAp possui estabilidade química em condições fisiológicas, o que contribui para a manutenção de um ambiente favorável ao crescimento celular e à formação óssea (MONDAL et al., 2023).

A versatilidade da hidroxiapatita também é destacada por sua capacidade de ser dopada com íons específicos, como magnésio, zinco e estrôncio (PANDA; BISWAS; PAUL, 2021). Essas modificações podem aprimorar suas propriedades mecânicas, antimicrobianas e osteogênicas, ampliando ainda mais seu uso em implantes e dispositivos médicos (PANDA; BISWAS; PAUL, 2021).

Por essas razões, a hidroxiapatita é amplamente utilizada como revestimento em implantes metálicos, incluindo os de titânio. Seu uso não apenas melhora a osseointegração, mas também protege o implante contra corrosão e liberação de íons metálicos no corpo, reduzindo potenciais efeitos adversos (KALIARAJ; SIVA; RAMADOSS, 2021).

Embora a HAp continue sendo o foco principal de muitos estudos, ela apresenta algumas limitações, como a estabilidade mecânica sob certas condições e a baixa dissolução ao longo do tempo em fluidos corporais, que podem comprometer sua funcionalidade em aplicações específicas (VEIGA et al., 2023). É nesse contexto que outros fosfatos de cálcio, como a monetita ( $\text{CaHPO}_4$ ), têm ganhado atenção crescente na literatura científica (ZHOU et al., 2021). A monetita apresenta características químicas e estruturais distintas que a tornam uma

alternativa promissora para determinados cenários clínicos, especialmente em aplicações que demandam reabsorção controlada (ALI et al., 2019).

Assim, enquanto a hidroxiapatita permanece como o padrão de referência no campo dos biomateriais, é fundamental explorar o potencial de outros compostos, como a monetita e o  $\beta$ -trifosfato de cálcio ( $\beta$ -TCP). A monetita se destaca por oferecer soluções específicas que complementam e, em algumas situações, superam as limitações da HAp, conforme descrito adiante, expandindo as possibilidades no desenvolvimento de revestimentos e substitutos ósseos avançados (SHEIKH et al., 2015).

A monetita, um dos fosfatos de cálcio mais versáteis e promissores, tem se destacado como um material de escolha em aplicações biomédicas, principalmente no campo da regeneração óssea e revestimentos de implantes (ZHOU et al., 2021). Diferentemente da hidroxiapatita, que apresenta alta estabilidade e permanência prolongada no organismo, a monetita exibe uma combinação única de propriedades químicas e estruturais que a tornam especialmente adequada para situações onde a reabsorção controlada e a regeneração óssea rápida são essenciais (SHEIKH et al., 2015).

A característica mais marcante da monetita é sua solubilidade moderada em condições fisiológicas (pH 7,4). Essa propriedade permite que ela seja progressivamente reabsorvida pelo organismo, liberando íons de cálcio e fosfato em taxas controladas, essenciais para a formação de novos ossos (SHEIKH et al., 2015).

A monetita apresenta uma solubilidade moderada em pH fisiológico (cerca de 7,4), situando-se entre os compostos de fosfato de cálcio mais reativos, como a brushita ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), e os mais estáveis, como a hidroxiapatita [ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ] (SUCHANEK et al., 2018). Essa solubilidade equilibrada permite uma liberação controlada de íons de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ), que são essenciais para os processos de mineralização óssea. Essa liberação cria um microambiente saturado em minerais que favorece a nucleação e crescimento de novas camadas ósseas diretamente sobre a superfície do material implantado (SHEIKH et al., 2015).

Uma característica importante da monetita é que, ao contrário de outros fosfatos de cálcio como  $\alpha$ -TCP [ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ] ou brushita, ela possui menor tendência a se converter em hidroxiapatita em condições fisiológicas (SHEIKH et al., 2015). Essa estabilidade química deriva de sua estrutura monoclinica e da liberação contínua do íon  $\text{HPO}_4^{3-}$ , que mantém o equilíbrio local de pH ligeiramente ácido. Essa liberação controlada evita a formação de uma barreira de hidroxiapatita que poderia retardar sua reabsorção, permitindo uma interação dinâmica entre o material e o tecido ao redor (SHEIKH et al., 2015).

Além disso, a solubilidade da monetita é sensível a variações de pH. Em ambientes levemente ácidos, como aqueles criados por atividades celulares ou inflamação local, sua taxa de dissolução aumenta significativamente. Isso é vantajoso em locais onde uma regeneração óssea acelerada é desejada, pois permite a entrega mais rápida de minerais enquanto mantém a estrutura mecânica necessária durante os estágios iniciais da cicatrização (ZHOU et al., 2021).

A monetita também se destaca por sua capacidade de estimular a proliferação celular e a diferenciação osteogênica. Estudos *in vitro* mostram que ela pode regular positivamente genes relacionados à formação óssea, como fator de transcrição associado à diferenciação de osteoblastos *Runx2*, osteopontina (*OPN*) e fosfatase alcalina (*ALP*) (KLAMMERT et al., 2009; TAMIMI et al., 2012). Esses resultados são corroborados por experimentos *in vivo*, nos quais a monetita promoveu regeneração óssea em modelos animais, como implantes na calvária e ossos longos (TONINO et al., 2009). Esses achados reforçam seu potencial osteocondutor e, em alguns casos, até mesmo osteoindutor.

Outra vantagem significativa da monetita é sua versatilidade em diferentes formas e aplicações. Ela pode ser usada como grânulos, *scaffolds* porosos ou revestimentos de implantes, dependendo das necessidades específicas do procedimento clínico (ZHOU et al., 2021). Os revestimentos de monetita são particularmente atrativos em implantes de titânio, onde atuam como intermediários bioativos que facilitam a osseointegração enquanto controlam a degradação do substrato metálico (SHADANBAZ et al., 2014). Métodos avançados de síntese, como deposição eletroforética e técnica hidrotérmica, permitem criar revestimentos uniformes e com propriedades otimizadas para diferentes aplicações biomédicas.

Em termos de desempenho mecânico e biológico, a monetita apresenta uma reabsorção bem equilibrada que contribui para um processo eficaz de substituição óssea. Estudos demonstram que sua reabsorção ocorre por mecanismos passivos e ativos, dependendo das suas propriedades superficiais.

A dissolução passiva da monetita depende de fatores como área de superfície, porosidade e a taxa de troca de fluidos corporais no local do implante (TAMIMI et al., 2010). Em biomateriais com alta porosidade, a exposição a fluidos fisiológicos é maximizada, promovendo uma degradação mais eficiente. A liberação de íons  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PO}_4^{3-}$  durante a dissolução passiva não apenas sustenta a formação de osso novo, mas também regula o pH local, criando condições propícias para a proliferação de osteoblastos e a mineralização óssea (TAMIMI et al., 2010).

A reabsorção celular ativa envolve a participação direta de osteoclastos, células especializadas na degradação de materiais mineralizados (MONTAZEROLGHAEM et al., 2015). Estudos demonstram que, em biomateriais de monetita com menor porosidade, a

penetração de osteoclastos na estrutura é limitada, fazendo com que a reabsorção dependa mais da solubilidade intrínseca do material. No entanto, em *scaffolds* altamente porosos, os osteoclastos conseguem acessar as camadas internas, promovendo uma degradação mais uniforme. Essa interação celular é essencial para que a monetita atue como um suporte temporário para o crescimento ósseo, sendo gradualmente substituída por tecido nativo (MONTAZEROLGHAEM et al., 2015).

Um estudo comparativo entre monetita e brushita demonstrou que a monetita apresenta taxas de reabsorção mais estáveis e previsíveis *in vivo* (SHEIKH et al., 2015). Em implantes de alta porosidade, a reabsorção da monetita foi dominada por processos celulares, enquanto em blocos densos, a dissolução passiva desempenhou um papel maior. Esses resultados destacam sua flexibilidade em atender diferentes demandas clínicas, desde *scaffolds* temporários para defeitos ósseos até revestimentos de implantes (ZHOU et al., 2021).

O campo de pesquisa sobre a monetita tem avançado rapidamente, e uma área de crescente interesse é sua dopagem com diferentes elementos (BENITO-GARZÓN et al., 2021; CHEN et al., 2018; HURLE et al., 2021; NAVARRO DA ROCHA et al., 2019). Essa modificação pode aumentar sua bioatividade, resistência mecânica e propriedades osteoindutoras, tornando-a ainda mais eficaz em aplicações ortopédicas e odontológicas (HURLE et al., 2021). O íon de magnésio, em particular, tem mostrado potencial para melhorar a biocompatibilidade e a resposta celular.

A dopagem de biomateriais com elementos como o magnésio traz benefícios significativos tanto em nível fisiológico quanto estrutural (NABIYOUNI et al., 2018). No contexto das biocerâmicas utilizadas para reparo e regeneração óssea, a incorporação de íons  $Mg^{2+}$  não só melhora as propriedades biológicas dos materiais, a bioatividade, por exemplo, como também otimiza suas características físico-químicas, como cristalinidade e solubilidade, abrindo novas possibilidades para aplicações ortopédicas avançadas.

O magnésio é o quarto cátion mais abundante em mamíferos e desempenha múltiplas funções essenciais dentro das células. Cerca de 60–65% do magnésio presente no organismo está localizado nos ossos e dentes, enquanto os 35–40% restantes se distribuem pelo tecido mole e fluido intracelular (WEISINGER; BELLORÍN-FONT, 1998). Este elemento regula o metabolismo ósseo ao influenciar diretamente a atividade de osteoblastos (responsáveis pela formação óssea) e osteoclastos (envolvidos na reabsorção óssea) (MAGUIRE; COWAN, 2002). Além disso, o magnésio desempenha um papel fundamental na osteogênese, estimulando o crescimento e a proliferação celular por meio da ativação de vias enzimáticas e da estabilização de macromoléculas como o DNA (WOLF; CITTADINI, 2003).

Em nível molecular, o íon  $Mg^{2+}$  interage com proteínas da superfamília das integrinas, que são cruciais para a adesão celular a biomateriais (GRONOWICZ; MCCARTHY, 1996). Essas proteínas transmembranares utilizam cátions divalentes, como  $Mg^{2+}$  e  $Ca^{2+}$ , para facilitar a ligação com ligantes específicos na matriz extracelular (GAILIT; RUOSLAHTI, 1988). A dopagem de biocerâmicas com magnésio, portanto, intensifica as interações osteoblásticas e promove a formação de tecido ósseo novo, favorecendo a integração entre o material implantado e o osso do paciente (ZREIQAT et al., 2002).

A substituição parcial de íons cálcio ( $Ca^{2+}$ ) por íons magnésio ( $Mg^{2+}$ ) em compostos de fosfato de cálcio altera significativamente suas propriedades estruturais e funcionais (AMJAD; KOUTSOUKOS; NANCOLLAS, 1984; BIGI et al., 1992). Essa dopagem modifica os parâmetros cristalográficos, reduzindo a cristalinidade dos materiais e promovendo a formação de fases amorfas ou com menor densidade cristalina. Apesar dessa redução na cristalinidade poder parecer uma desvantagem inicial, ela está diretamente relacionada a uma solubilidade mais elevada, o que é benéfico para aplicações ortopédicas, pois permite uma liberação controlada de íons bioativos no local do implante (NABIYOUNI et al., 2018).

Por exemplo, a hidroxiapatita (HAp) dopada com magnésio apresenta maior solubilidade em comparação com a HAp estequiométrica, cuja composição química é perfeitamente balanceada (BOANINI; GAZZANO; BIGI, 2010). Esse comportamento é atribuído à maior hidratação da superfície e à menor energia cristalina, que favorecem a biodegradabilidade. No caso da monetita e de outros compostos como o  $\beta$ -TCP, o magnésio estabiliza fases de alta temperatura e melhora o comportamento mecânico, contribuindo para maior densificação do material durante a sinterização (XUE et al., 2008). Além disso, em biomateriais baseados em brushita, a dopagem com Mg inibe a conversão para hidroxiapatita em condições fisiológicas, mantendo suas características reabsorvíveis e bioativas (AQIB et al., 2023).

A incorporação de magnésio também influencia positivamente a osteocondutividade, isto é, a capacidade do biomaterial de suportar a adesão, proliferação e diferenciação celular (NABIYOUNI et al., 2018). Estudos mostram que a presença de Mg em biocerâmicas melhora a adesão das células ósseas devido à interação direta entre os íons de magnésio e as integrinas presentes nas membranas celulares (ZREIQAT et al., 2002). Essa interação fortalece a ligação entre as células osteoblásticas e o material implantado, acelerando o processo de integração óssea (PARK et al., 2012).

Além disso, as biocerâmicas dopadas com magnésio promovem a formação de tecidos ósseos mais organizados e com melhor vascularização, devido à liberação gradual de íons  $Mg^{2+}$  no ambiente circundante (QI et al., 2024; RAJENDRAN et al., 2024). Essa liberação estimula

a proliferação celular e a síntese de matriz extracelular, criando um microambiente ideal para a regeneração óssea (QI et al., 2024).

Embora a dopagem com magnésio tenha apresentado benefícios significativos, alguns desafios permanecem. A incorporação excessiva de Mg pode levar à formação de fases amorfas, comprometendo a estabilidade estrutural e mecânica do material (BIGI et al., 1996). Além disso, as interações entre  $Mg^{2+}$  e outras fases de fosfatos de cálcio ainda não são completamente compreendidas, especialmente a monetita e o pirofosfato de cálcio (NABIYOUNI et al., 2018). Avanços no controle das concentrações de magnésio durante a síntese e no entendimento dos mecanismos de interação com o ambiente fisiológico são fundamentais para superar essas limitações.

A escolha do titânio como substrato, da monetita como revestimento e do magnésio como dopante se fundamenta em suas propriedades complementares e no potencial de criar um biomaterial inovador com características otimizadas para aplicações ortopédicas.

O titânio é amplamente utilizado como substrato devido à sua excelente resistência mecânica, leveza e elevada resistência à corrosão em ambientes fisiológicos, além da sua biocompatibilidade intrínseca. Contudo, apesar dessas vantagens, o titânio apresenta osteointegrabilidade limitada, o que demanda a modificação de sua superfície para melhorar a adesão celular e a integração óssea.

A monetita, por sua vez, é um revestimento promissor para aplicações em implantes devido à sua bioatividade e capacidade de liberar íons fosfato, que estimulam a regeneração óssea. Sua estrutura facilita a formação de uma matriz mineral semelhante ao tecido ósseo nativo, enquanto sua solubilidade controlada permite uma interação dinâmica com o ambiente fisiológico. Além disso, a estabilidade estrutural da monetita e suas propriedades osteocondutivas podem ser melhoradas pela dopagem com elementos bioativos.

O magnésio como dopante destaca-se por sua influência positiva em sistemas à base de fosfato de cálcio. O íon  $Mg^{2+}$  melhora a biocompatibilidade do material, regula a atividade de osteoblastos e osteoclastos e estimula a formação óssea. Além disso, sua substituição parcial na estrutura da monetita promove modificações cristalográficas que intensificam a solubilidade e a bioatividade do revestimento. O magnésio também desempenha um papel crucial na interação osso-material, aumentando a adesão celular e promovendo um microambiente mais favorável à regeneração óssea.

A combinação do substrato de titânio com um revestimento de monetita dopado com magnésio representa uma abordagem inovadora para o desenvolvimento de implantes ortopédicos com maior osteointegrabilidade, biocompatibilidade e desempenho funcional.

Dessa forma, este trabalho busca desenvolver um material funcional para aplicações biomédicas baseado na monetita dopada com magnésio revestindo o substrato de titânio. Pretende-se investigar as propriedades cristalográficas, morfológicas e superficiais desse revestimento, bem como avaliar *in vitro* a sua biocompatibilidade. Essa abordagem tem como objetivo contribuir para o avanço de materiais de implante mais eficientes, que combinem alta bioatividade e resistência mecânica com potencial para aplicações clínicas inovadoras.

## 5 CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo desenvolver e caracterizar revestimentos de monetita dopada com magnésio sobre superfícies de titânio puro, visando otimizar suas propriedades físico-químicas e biológicas para aplicação em implantes ortopédicos e odontológicos. Os resultados obtidos demonstraram que a metodologia hidrotermal foi eficaz na formação de revestimentos homogêneos e cristalinos de monetita, mesmo com a introdução de magnésio, sem a presença de fases secundárias.

A dopagem com Mg influenciou diretamente a morfologia, aumentando a formação de partículas arredondadas na superfície, e promoveu maior hidrofilicidade, com ângulos de contato próximos a zero. No entanto, o aumento da concentração de magnésio reduziu a força de adesão dos revestimentos, indicando a necessidade de um controle criterioso na dopagem para garantir estabilidade mecânica.

Os ensaios biológicos revelaram que os revestimentos, dopados ou não, não apresentaram citotoxicidade e favoreceram a adesão, proliferação e diferenciação de células pré-osteoblásticas. A análise da expressão gênica indicou ativação de vias relacionadas à osteogênese, remodelação da matriz extracelular e angiogênese, reforçando o potencial osteoindutor dos materiais desenvolvidos. A migração celular foi favorecida por maiores concentrações de magnésio, enquanto a organização e maturação celular foram evidenciadas ao longo do cultivo. Os revestimentos não apresentaram atividade antimicrobiana contra *E. coli* e *S. aureus*.

Foi confirmada a transformação da monetita em  $\beta$ -CPP após tratamento a 700°C, sem perda da integridade do revestimento. Essa nova fase também demonstrou maior hidrofilicidade, mantendo o desempenho desejado em superfícies biomédicas.

Portanto, foi possível desenvolver e caracterizar revestimentos de monetita dopada com magnésio em superfícies de titânio puro, resultando na síntese de um material inovador. A metodologia empregada demonstrou ser simples e reprodutível, possibilitando a obtenção de revestimentos homogêneos, estáveis e com excelentes propriedades físico-químicas. Além disso, os ensaios biológicos indicaram uma ótima biocompatibilidade, sugerindo um ambiente favorável à adesão, proliferação e diferenciação celular, além de indícios promissores de melhor integração. Diante desses achados, os revestimentos desenvolvidos apresentam grande potencial para aplicação em implantes ortopédicos e odontológicos, contribuindo para avanços na engenharia de biomateriais e na medicina regenerativa.

## 5.1 TRABALHOS COMPLEMENTARES

Como parte do desenvolvimento contínuo deste projeto, estão previstos testes adicionais para complementar as análises já realizadas e obter informações que ainda não foram plenamente respondidas. Esses ensaios contribuirão para uma compreensão mais abrangente dos materiais estudados, fortalecendo a fundamentação científica do trabalho e ampliando seu potencial de contribuição para a comunidade científica. Dentre os testes que complementarão este estudo, incluem-se:

- Difração de Raios X (DRX) na configuração  $2\theta/\theta$ : Este ensaio permitirá uma análise mais detalhada por refinamento da estrutura cristalina das amostras, proporcionando informações adicionais sobre as fases presentes e possíveis alterações estruturais dos revestimentos;
- Determinação da composição por Espectrometria de Absorção Atômica (AAS): Este teste fornecerá uma análise precisa da composição química da solução precursora, permitindo uma avaliação das concentrações de magnésio e cálcio;
- Ensaios de viabilidade celular e adesão celular por contato direto: Esses testes serão realizados para avaliar a biocompatibilidade das amostras, complementando os testes já realizados de contato indireto;
- Testes de suscetibilidade à corrosão: Esses testes avaliarão a resistência das amostras à corrosão, essencial para garantir a durabilidade e a integridade do material em condições fisiológicas;
- Determinação da espessura dos revestimentos.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAWY, A.; DIAZ, R. Probing the Structure, Cytocompatibility, and Antimicrobial Efficacy of Silver-, Strontium-, and Zinc-Doped Monetite. **ACS Applied Bio Materials**, v. 5, n. 4, p. 1648–1657, 18 abr. 2022.

AHLUWALIA, A.; S. TARNAWSKI, A. Critical Role of Hypoxia Sensor - HIF-1 $\alpha$  in VEGF Gene Activation. Implications for Angiogenesis and Tissue Injury Healing. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 1, p. 90–97, 1 jan. 2012.

AHMED, L. O.; OMER, R. A. Hydroxyapatite biomaterials: a comprehensive review of their properties, structures, clinical applications, and producing techniques. **Reviews in Inorganic Chemistry**, v. 44, n. 4, p. 599–618, 1 nov. 2024.

AIYELABEGAN, H. T.; SADRODDINY, E. Fundamentals of protein and cell interactions in biomaterials. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 88, p. 956–970, 1 abr. 2017.

ALBAVERA-GUTIERREZ, R. R. et al. Prevalence of Staphylococcus aureus Infections in the Implantation of Orthopedic Devices in a Third-Level Hospital: An Observational Cohort Study. **Pathogens**, v. 13, n. 8, p. 620, ago. 2024.

ALI, A. et al. Hydrothermal deposition of high strength calcium phosphate coatings on magnesium alloy for biomedical applications. **Surface and Coatings Technology**, v. 357, p. 716–727, 15 jan. 2019.

AMIRTHARAJ MOSAS, K. K. et al. Recent Advancements in Materials and Coatings for Biomedical Implants. **Gels**, v. 8, n. 5, p. 323, maio 2022.

AMJAD, Z.; KOUTSOUKOS, P. G.; NANCOLLAS, G. H. The crystallization of hydroxyapatite and fluorapatite in the presence of magnesium ions. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 101, n. 1, p. 250–256, 1 set. 1984.

AQIB, M. et al. Metal-Doped Brushite Cement for Bone Regeneration. **Journal of Bionic Engineering**, v. 20, n. 6, p. 2716–2731, 1 nov. 2023.

ASRI, R. I. M. et al. A review of hydroxyapatite-based coating techniques: Sol–gel and electrochemical depositions on biocompatible metals. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 57, p. 95–108, 1 abr. 2016.

BANDYOPADHYAY, A. et al. Improving biocompatibility for next generation of metallic implants. **Progress in Materials Science**, v. 133, p. 101053, 1 mar. 2023.

BEAMER, B.; HETTRICH, C.; LANE, J. Vascular Endothelial Growth Factor: An Essential Component of Angiogenesis and Fracture Healing. **HSS Journal®**, v. 6, n. 1, p. 85–94, 1 fev. 2010.

BEIG, B. et al. Current Challenges and Innovative Developments in Hydroxyapatite-Based Coatings on Metallic Materials for Bone Implantation: A Review. **Coatings**, v. 10, n. 12, p. 1249, dez. 2020.

BENITO-GARZÓN, L. et al. Nanostructured Zn-Substituted Monetite Based Material Induces Higher Bone Regeneration Than Anorganic Bovine Bone and  $\beta$ -Tricalcium Phosphate in Vertical Augmentation Model in Rabbit Calvaria. **Nanomaterials**, v. 12, n. 1, p. 143, 31 dez. 2021.

BEN-NISSAN, B. **Advances in Calcium Phosphate Biomaterials**. [s.l.: s.n.]. v. 2

BHAT, S.; KUMAR, A. Biomaterials and bioengineering tomorrow's healthcare. **Biomatter**, v. 3, n. 3, p. e24717, 19 jul. 2013.

BIGI, A. et al. The role of magnesium on the structure of biological apatites. **Calcified Tissue International**, v. 50, n. 5, p. 439–444, 1 maio 1992.

BIGI, A. et al. Rietveld structure refinements of calcium hydroxylapatite containing magnesium. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 52, n. 1, p. 87–92, 1 fev. 1996.

BOANINI, E.; GAZZANO, M.; BIGI, A. Ionic substitutions in calcium phosphates synthesized at low temperature. **Acta Biomaterialia**, v. 6, n. 6, p. 1882–1894, 1 jun. 2010.

CARRA, M. G. J. **Síntese E Caracterização De Revestimentos De Titanato De Cálcio E Apatita Sobre Substrato De Titânio**. Trabalho de Conclusão de Curso—[s.l.] UNESP, fev. 2023.

CHEN, S. et al. Eu<sup>3+</sup> doped monetite and its use as fluorescent agent for dental restorations. **Ceramics International**, v. 44, n. 9, p. 10510–10516, 15 jun. 2018.

CHOI, A. H.; KARACAN, I.; BEN-NISSAN, B. Surface modifications of titanium alloy using nanobioceramic-based coatings to improve osseointegration: a review. **Materials Technology**, v. 35, n. 11–12, p. 742–751, 14 out. 2020.

CIEZA, A. et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10267, p. 2006–2017, 19 dez. 2020.

CIVANTOS, A. et al. Titanium Coatings and Surface Modifications: Toward Clinically Useful Bioactive Implants. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 3, n. 7, p. 1245–1261, 10 jul. 2017.

CORDONNIER, T. et al. Biomimetic Materials for Bone Tissue Engineering – State of the Art and Future Trends. **Advanced Engineering Materials**, v. 13, n. 5, p. B135–B150, 2011.

DALEY, W. P.; PETERS, S. B.; LARSEN, M. Extracellular matrix dynamics in development and regenerative medicine. **Journal of Cell Science**, v. 121, n. 3, p. 255–264, 1 fev. 2008.

DAROUICHE, R. O. Treatment of Infections Associated with Surgical Implants. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 14, p. 1422–1429, 1 abr. 2004.

DARR, J. A. et al. Continuous Hydrothermal Synthesis of Inorganic Nanoparticles: Applications and Future Directions. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 17, p. 11125–11238, 13 set. 2017.

DAVIS, R. et al. A comprehensive review on metallic implant biomaterials and their subtractive manufacturing. **The International Journal of Advanced Manufacturing Technology**, v. 120, n. 3, p. 1473–1530, 1 maio 2022.

DE ALMEIDA, G. S. et al. Development of cobalt (Co)-doped monetites for bone regeneration. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 112, n. 1, p. e35319, 2024.

DEVOS, H. et al. Reviewing the Regulators of COL1A1. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 12, p. 10004, jan. 2023.

DJOKIĆ, S. S. **Biomedical Applications**. [s.l.] Springer Science & Business Media, 2012.

DJOŠIĆ, M. S. et al. Electrochemical synthesis of nanosized monetite powder and its electrophoretic deposition on titanium. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 341, n. 1, p. 110–117, 5 jun. 2009.

DONG, J. et al. **Immunomodulatory biomaterials for implant-associated infections: from conventional to advanced therapeutic strategies | Biomaterials Research**. Disponível em: <<https://spj.science.org/doi/full/10.1186/s40824-022-00326-x>>. Acesso em: 12 dez. 2024.

DREES, P. et al. Mechanisms of Disease: molecular insights into aseptic loosening of orthopedic implants. **Nature Clinical Practice Rheumatology**, v. 3, n. 3, p. 165–171, mar. 2007.

ESEN, E.; LONG, F. Aerobic Glycolysis in Osteoblasts. **Current Osteoporosis Reports**, v. 12, n. 4, p. 433–438, 1 dez. 2014.

FARJAM, P. et al. Bone fixation techniques for managing joint disorders and injuries: A review study. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 126, p. 104982, 1 fev. 2022.

FERNANDES, C. J. C. et al. Nano hydroxyapatite-blasted titanium surface creates a biointerface able to govern Src-dependent osteoblast metabolism as prerequisite to ECM remodeling. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 163, p. 321–328, 1 mar. 2018.

FLORENCIO-SILVA, R. et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. **BioMed Research International**, v. 2015, n. 1, p. 421746, 2015.

FOTOVVATI, B.; NAMDARI, N.; DEHGHANGHADIKOLAEI, A. On Coating Techniques for Surface Protection: A Review. **Journal of Manufacturing and Materials Processing**, v. 3, n. 1, p. 28, mar. 2019.

FUJISHIRO, Y. et al. Coating of Hydroxyapatite on Titanium Plates Using Thermal Dissociation of Calcium-EDTA Chelate Complex in Phosphate Solutions under Hydrothermal Conditions. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 173, n. 1, p. 119–127, 1 jul. 1995.

GAILIT, J.; RUOSLAHTI, E. Regulation of the fibronectin receptor affinity by divalent cations. **Journal of Biological Chemistry**, v. 263, n. 26, p. 12927–12932, 15 set. 1988.

GRAS, P. et al. Synthesis and Characterisation of Hydrated Calcium Pyrophosphate Phases of Biological Interest. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2013, n. 34, p. 5886–5895, 2013.

GRONOWICZ, G.; MCCARTHY, M. B. Response of human osteoblasts to implant materials: Integrin-mediated adhesion. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 14, n. 6, p. 878–887, 1996.

GROVER, L. M. et al. The effect of amorphous pyrophosphate on calcium phosphate cement resorption and bone generation. **Biomaterials**, v. 34, n. 28, p. 6631–6637, 2013.

HABRAKEN, W. et al. Calcium phosphates in biomedical applications: materials for the future? **Materials Today**, v. 19, n. 2, p. 69–87, 1 mar. 2016.

HADERS, D. J. et al. TEP/EDTA Doubly Regulated Hydrothermal Crystallization of Hydroxyapatite Films on Metal Substrates. **Chemistry of Materials**, v. 20, n. 22, p. 7177–7187, 25 nov. 2008.

HEIMANN, R. B. Structure, properties, and biomedical performance of osteoconductive bioceramic coatings. **Surface and Coatings Technology**, Mechanical and Tribological Properties of Biomedical Coatings and Surface-modified Biomaterials. v. 233, p. 27–38, 25 out. 2013.

HENCH, L. L.; THOMPSON, I. Twenty-first century challenges for biomaterials. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 7, n. suppl\_4, p. S379–S391, 19 maio 2010.

HOMA, K. et al. Surface Functionalization of Titanium-Based Implants with a Nanohydroxyapatite Layer and Its Impact on Osteoblasts: A Systematic Review. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 15, n. 2, p. 45, fev. 2024.

HURLE, K. et al. Ion-doped Brushite Cements for Bone Regeneration. **Acta Biomaterialia**, v. 123, p. 51–71, 15 mar. 2021.

IAQUINTA, M. R. et al. Innovative Biomaterials for Bone Regrowth. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3, p. 618, jan. 2019.

KALIARAJ, G. S.; SIVA, T.; RAMADOSS, A. Surface functionalized bioceramics coated on metallic implants for biomedical and anticorrosion performance – a review. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 9, n. 46, p. 9433–9460, 1 dez. 2021.

KHORASANI, A. M. et al. Titanium in Biomedical Applications—Properties and Fabrication: A Review. **Journal of Biomaterials and Tissue Engineering**, v. 5, n. 8, p. 593–619, 1 ago. 2015.

KLAMMERT, U. et al. Cytocompatibility of brushite and monetite cell culture scaffolds made by three-dimensional powder printing. **Acta Biomaterialia**, v. 5, n. 2, p. 727–734, 1 fev. 2009.

KOMATSU, D. E.; HADJIARGYROU, M. Activation of the transcription factor HIF-1 and its target genes, VEGF, HO-1, iNOS, during fracture repair. **Bone**, v. 34, n. 4, p. 680–688, 1 abr. 2004.

KOMORI, T. Regulation of Proliferation, Differentiation and Functions of Osteoblasts by Runx2. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 7, p. 1694, 4 abr. 2019.

KUMAR, P. S. et al. The Effects of Titanium Implant Surface Topography on Osseointegration: Literature Review. **JMIR Biomedical Engineering**, v. 4, n. 1, p. e13237, 11 jun. 2019.

KUMAR, S. et al. Nanotechnology-based biomaterials for orthopaedic applications: Recent advances and future prospects. **Materials Science and Engineering: C**, v. 106, p. 110154, 1 jan. 2020.

KURUP, A.; DHATRAK, P.; KHASNIS, N. Surface modification techniques of titanium and titanium alloys for biomedical dental applications: A review. **Materials Today: Proceedings**, International Conference on Advanced Materials and Modern Manufacturing. v. 39, p. 84–90, 1 jan. 2021.

LEE, J. H. et al. Porous Beta-Calcium Pyrophosphate as a Bone Graft Substitute in a Canine Bone Defect Model. **Key Engineering Materials**, v. 240–242, p. 399–402, 2003.

LEE, W.-H.; LOO, C.-Y.; ROHANIZADEH, R. A review of chemical surface modification of bioceramics: Effects on protein adsorption and cellular response. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 122, p. 823–834, 1 out. 2014.

LING, L. et al. Recent advances in hydrothermal modification of calcium phosphorus coating on magnesium alloy. **Journal of Magnesium and Alloys**, v. 10, n. 1, p. 62–80, 1 jan. 2022.

LIU, D.; SAVINO, K.; YATES, M. Z. Coating of hydroxyapatite films on metal substrates by seeded hydrothermal deposition. **Surface and Coatings Technology**, v. 205, n. 16, p. 3975–3986, 15 maio 2011.

LIU, J. et al. Nano-Modified Titanium Implant Materials: A Way Toward Improved Antibacterial Properties. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, 23 nov. 2020a.

LIU, J. et al. Experimental study of the effects of hypoxia simulator on osteointegration of titanium prosthesis in osteoporotic rats. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 22, n. 1, p. 944, 11 nov. 2021.

LIU, Q. et al. Recent Advances of Osterix Transcription Factor in Osteoblast Differentiation and Bone Formation. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, p. 601224, 15 dez. 2020b.

LIU, Y. et al. Role of implants surface modification in osseointegration: A systematic review. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 108, n. 3, p. 470–484, 2020c.

MAGUIRE, M. E.; COWAN, J. A. Magnesium chemistry and biochemistry. **Biometals**, v. 15, n. 3, p. 203–210, 1 set. 2002.

MARIN, E.; LANZUTTI, A. Biomedical Applications of Titanium Alloys: A Comprehensive Review. **Materials**, v. 17, n. 1, p. 114, jan. 2024.

MARMUR, A. et al. Contact angles and wettability: towards common and accurate terminology. **Surface Innovations**, v. 5, n. 1, p. 3–8, mar. 2017.

MARQUES, C. et al. Multifunctional materials for bone cancer treatment. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, p. 2713–2725, 28 maio 2014.

MARTIN, V.; BETTENCOURT, A. Bone regeneration: Biomaterials as local delivery systems with improved osteoinductive properties. **Materials Science and Engineering: C**, v. 82, p. 363–371, 1 jan. 2018.

MATSUBARA, T. et al. BMP2 Regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during Osteoblast Differentiation\*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 43, p. 29119–29125, 24 out. 2008.

MENZIES, K. L.; JONES, L. The Impact of Contact Angle on the Biocompatibility of Biomaterials. **Optometry and Vision Science**, v. 87, n. 6, p. 387–399, jun. 2010.

MIEDEL, E. L. et al. Type III collagen modulates fracture callus bone formation and early remodeling. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 33, n. 5, p. 675–684, 2015.

MIERKE, C. T. The role of focal adhesion kinase in the regulation of cellular mechanical properties. **Physical Biology**, v. 10, n. 6, p. 065005, dez. 2013.

MISHRA, D. et al. Contact Guidance Mediated by Hybrid Thread Topography Enhances Osseointegration of As-machined Ti6Al4V Dental Implant. **Regenerative Engineering and Translational Medicine**, v. 9, n. 4, p. 478–493, 1 dez. 2023.

MIZUTANI, A. et al. Expression of Matrix Metalloproteinases During Ascorbate-Induced Differentiation of Osteoblastic MC3T3-E1 Cells. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 16, n. 11, p. 2043–2049, 1 nov. 2001.

MOHAMMADI, M. et al. Micro and nanotechnologies for bone regeneration: Recent advances and emerging designs. **Journal of Controlled Release**, v. 274, p. 35–55, 28 mar. 2018.

MONDAL, S. et al. Hydroxyapatite: A journey from biomaterials to advanced functional materials. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 321, p. 103013, 1 nov. 2023.

MONTAZEROLGHAEM, M. et al. Resorption of monetite calcium phosphate cement by mouse bone marrow derived osteoclasts. **Materials Science and Engineering: C**, v. 52, p. 212–218, 1 jul. 2015.

NABIYOUNI, M. et al. Magnesium-based bioceramics in orthopedic applications. **Acta Biomaterialia**, v. 66, p. 23–43, 15 jan. 2018.

NAVARRO DA ROCHA, D. et al. Bioactivity of strontium-monetite coatings for biomedical applications. **Ceramics International**, v. 45, n. 6, p. 7568–7579, 15 abr. 2019.

NAVARRO, M. et al. Biomaterials in orthopaedics. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 5, n. 27, p. 1137–1158, 30 jul. 2008.

NEREM, R. M. Tissue Engineering: The Hope, the Hype, and the Future. **Tissue Engineering**, v. 12, n. 5, p. 1143–1150, maio 2006.

NGAMSURACH, P.; PRAIPIPAT, P. Antibacterial activities against Staphylococcus aureus and Escherichia coli of extracted Piper betle leaf materials by disc diffusion assay and batch experiments. **RSC Advances**, v. 12, n. 40, p. 26435–26454, 12 set. 2022.

NIINOMI, M.; NAKAI, M. Titanium-Based Biomaterials for Preventing Stress Shielding between Implant Devices and Bone. **International Journal of Biomaterials**, v. 2011, p. e836587, 22 jun. 2011.

NOBLES, K. P.; JANORKAR, A. V.; WILLIAMSON, R. S. Surface modifications to enhance osseointegration—Resulting material properties and biological responses. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. n/a, n. n/a, 19 abr. 2021.

OMIDIAN, H.; AKHZARMEHR, A.; DEY CHOWDHURY, S. Hydrogel Composites for Multifunctional Biomedical Applications. **Journal of Composites Science**, v. 8, n. 4, p. 154, abr. 2024.

PAIVA, K. B. S.; GRANJEIRO, J. M. Bone tissue remodeling and development: Focus on matrix metalloproteinase functions. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, Bone: A dynamic and integrating tissue. v. 561, p. 74–87, 1 nov. 2014.

PANDA, S.; BISWAS, C. K.; PAUL, S. A comprehensive review on the preparation and application of calcium hydroxyapatite: A special focus on atomic doping methods for bone tissue engineering. **Ceramics International**, v. 47, n. 20, p. 28122–28144, 15 out. 2021.

PARK, J.-W. et al. **Increased new bone formation with a surface magnesium-incorporated deproteinized porcine bone substitute in rabbit calvarial defects - Park - 2012 - Journal of Biomedical Materials Research Part A - Wiley Online Library**. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbm.a.34017>>. Acesso em: 13 dez. 2024.

QI, L. et al. Advances in magnesium-containing bioceramics for bone repair. **Biomaterials Translational**, v. 5, n. 1, p. 3–20, 28 mar. 2024.

RAJENDRAN, A. K. et al. Osteogenesis and angiogenesis promoting bioactive ceramics. **Materials Science and Engineering: R: Reports**, v. 159, p. 100801, 1 jun. 2024.

SALHOTRA, A. et al. Mechanisms of bone development and repair. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 21, n. 11, p. 696–711, nov. 2020.

SELVARAJ, V. et al. Type 1 collagen: Synthesis, structure and key functions in bone mineralization. **Differentiation**, v. 136, p. 100757, 1 mar. 2024.

SHADANBAZ, S. et al. Monetite and brushite coated magnesium: in vivo and in vitro models for degradation analysis. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 25, n. 1, p. 173–183, 1 jan. 2014.

SHAH, F. A.; THOMSEN, P.; PALMQUIST, A. Osseointegration and current interpretations of the bone-implant interface. **Acta Biomaterialia**, v. 84, p. 1–15, 15 jan. 2019.

SHEIKH, Z. et al. *In vitro* degradation and *in vivo* resorption of dicalcium phosphate cement based grafts. **Acta Biomaterialia**, v. 26, p. 338–346, 15 out. 2015.

SHI, Y.-H.; FANG, W.-G. Hypoxia-inducible factor-1 in tumour angiogenesis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 10, n. 8, p. 1082–1087, 15 abr. 2004.

**Standard Practice for Surface Wettability of Coatings, Substrates and Pigments by Advancing Contact Angle Measurement.** Disponível em: <<https://www.astm.org/d7334-08r22.html>>. Acesso em: 13 dez. 2024.

SUCHANEK, K. et al. Crystalline hydroxyapatite coatings synthesized under hydrothermal conditions on modified titanium substrates. **Materials Science and Engineering: C**, v. 51, p. 57–63, 1 jun. 2015.

SUCHANEK, K. et al. From monetite plate to hydroxyapatite nanofibers by monoethanolamine assisted hydrothermal approach. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 15408, 18 out. 2018.

SUN, Z.; GUO, S. S.; FÄSSLER, R. Integrin-mediated mechanotransduction. **Journal of Cell Biology**, v. 215, n. 4, p. 445–456, 8 nov. 2016.

SZCZEŚ, A.; HOŁYSZ, L.; CHIBOWSKI, E. Synthesis of hydroxyapatite for biomedical applications. **Advances in Colloid and Interface Science**, Recent nanotechnology and colloid science development for biomedical applications. v. 249, p. 321–330, 1 nov. 2017.

TAMIMI, F. et al. Resorption of monetite granules in alveolar bone defects in human patients. **Biomaterials**, v. 31, n. 10, p. 2762–2769, 1 abr. 2010.

TAMIMI, F. et al. The effect of autoclaving on the physical and biological properties of dicalcium phosphate dihydrate bioceramics: Brushite vs. monetite. **Acta Biomaterialia**, v. 8, n. 8, p. 3161–3169, 1 ago. 2012.

TAN, L. et al. Engineered probiotics biofilm enhances osseointegration via immunoregulation and anti-infection. **Science Advances**, v. 6, n. 46, p. eaba5723, 13 nov. 2020.

TONINO, A. J. et al. Bone Remodeling and Hydroxyapatite Resorption in Coated Primary Hip Prostheses. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 467, n. 2, p. 478–484, 1 fev. 2009.

VEIGA, A. et al. Tackling current production of HAp and HAp-driven biomaterials. **Materials Advances**, v. 4, n. 22, p. 5453–5478, 2023.

VOLK, S. W. et al. Type III Collagen Regulates Osteoblastogenesis and the Quantity of Trabecular Bone. **Calcified Tissue International**, v. 94, n. 6, p. 621–631, 1 jun. 2014.

WAN, C. et al. Role of HIF-1 $\alpha$  in skeletal development. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1192, n. 1, p. 322–326, 2010.

WANG, K. et al. A review of protein adsorption on bioceramics. **Interface Focus**, v. 2, n. 3, p. 259–277, 22 mar. 2012.

WANG, M.; TANG, T. Surface treatment strategies to combat implant-related infection from the beginning. **Journal of Orthopaedic Translation**, Degenerative musculoskeletal diseases: pathology and treatments. v. 17, p. 42–54, 1 abr. 2019.

WEISINGER, J. R.; BELLORÍN-FONT, E. Magnesium and phosphorus. **The Lancet**, v. 352, n. 9125, p. 391–396, 1 ago. 1998.

WILLIAMS, D. F. The Language of Biomaterials-Based Technologies. **Regenerative Engineering and Translational Medicine**, v. 5, n. 1, p. 53–60, 1 mar. 2019.

WOLF, F. I.; CITTADINI, A. Chemistry and biochemistry of magnesium. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 24, n. 1, p. 3–9, 6 fev. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Osteoarthritis**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis>>. Acesso em: 12 dez. 2024.

XUE, W. et al. Synthesis and characterization of tricalcium phosphate with Zn and Mg based dopants. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 19, n. 7, p. 2669–2677, 1 jul. 2008.

ZAMBUZZI, W. F. et al. Modulation of Src activity by low molecular weight protein tyrosine phosphatase during osteoblast differentiation. **Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology**, v. 22, n. 5–6, p. 497–506, 2008.

ZAMBUZZI, W. F. et al. Ascorbate-induced osteoblast differentiation recruits distinct MMP-inhibitors: RECK and TIMP-2. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 322, n. 1, p. 143–150, 1 fev. 2009.

ZAMBUZZI, W. F. et al. Intracellular signal transduction as a factor in the development of “Smart” biomaterials for bone tissue engineering. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 108, n. 6, p. 1246–1250, 2011.

ZANUTTO-ELGUI, M. R. et al. Production of milk peptides with antimicrobial and antioxidant properties through fungal proteases. **Food Chemistry**, v. 278, p. 823–831, 25 abr. 2019.

ZHANG, L.-C.; CHEN, L.-Y. A Review on Biomedical Titanium Alloys: Recent Progress and Prospect. **Advanced Engineering Materials**, v. 21, n. 4, p. 1801215, 2019.

ZHOU, H. et al. Monetite, an important calcium phosphate compound—Its synthesis, properties and applications in orthopedics. **Acta Biomaterialia**, v. 127, p. 41–55, 1 jun. 2021.

ZHU, L.; LUO, D.; LIU, Y. Effect of the nano/microscale structure of biomaterial scaffolds on bone regeneration. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 1, p. 1–15, 6 fev. 2020.

ZOU, D. et al. Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ : A Potential Factor for the Enhancement of Osseointegration between Dental Implants and Tissue-Engineered Bone. **Dental Hypotheses**, v. 2, n. 3, p. 118, set. 2011.

ZREIQAT, H. et al. Mechanisms of magnesium-stimulated adhesion of osteoblastic cells to commonly used orthopaedic implants. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 62, n. 2, p. 175–184, 2002.

ZYMAN, Z. et al. Thermally induced crystallization and phase evolution in powders derived from amorphous calcium phosphate precipitates with a Ca/P ratio of 1:1. **Journal of Crystal Growth**, v. 450, p. 190–196, 15 set. 2016.

ZYMAN, Z. et al. Peculiarities in thermal evolution of precipitated amorphous calcium phosphates with an initial Ca/P ratio of 1:1. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 28, n. 3, p. 52, 14 fev. 2017.