

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o
texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir de
27/09/2025.



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



Pio Moerbeck da Costa Filho

**Avaliação da osseointegração de implantes de titânio com tratamento de
superfície e associação com estrôncio: estudo em ratos**

Araraquara
2023



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



Pio Moerbeck da Costa Filho

**Avaliação da osseointegração de implantes de titânio com tratamento de
superfície e associação com estrôncio: estudo em ratos**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araraquara para obtenção do título de Doutor em Odontologia, na Área de Implantodontia

Orientador: Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli

Coorientadores:

Dra. Camila Chierici Marcantonio

Dr. Diego Pedreira de Oliveira

Araraquara

2023

Costa Filho, Pio Moerbeck da

Avaliação da osseointegração de implantes de titânio com tratamento de superfície e associação com estrôncio: estudo em ratos / Pio Moerbeck da Costa Filho. -- Araraquara, 2023
62 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientador: Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli

Coorientadora: Camila Chierici Marcantonio

Coorientador: Diego Pedreira de Oliveira

1. Titânio 2. Implantes dentários 3. Propriedades de superfície 4. Osseointegração. 5. Estrôncio. I. Título

Pio Moerbeck da Costa Filho

Avaliação da osseointegração de implantes de titânio com tratamento de superfície e associação com estrôncio: estudo em ratos

Comissão Julgadora para obtenção do grau de Doutor em Odontologia, área de concentração em Implantodontia do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Presidente e Orientador: Prof Dr. Joni Augusto Cirelli

2º Examinador: Profa. Dra. Daniela Leal Zandim-Barcelos

3º Examinador: Prof. Dr. Rogério Margonar

4º Examinador: Prof. Dr. Rubens Moreno de Freitas

Suplente: Prof. Dr. Rafael Silveira Faeda

Suplente: Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

Araraquara 27 de setembro de 2023

DADOS CURRICULARES

Pio Moerbeck da Costa Filho

NASCIMENTO: 14/02/1986 BELÉM-PARÁ

FILIAÇÃO: Profa. Dra. Maria Conceição Oliveira Costa
Prof. Dr. Pio Moerbeck da Costa (*In memoriam*)

Graduação em Odontologia – 2006/2011:
Faculdade de Ciências Agrárias e da Saúde/UNIFAS

Especialização em Implantodontia – 2012/2015
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, SSA

Mestrado em Odontologia – área de Implantodontia 2016/2019
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/ Universidade Federal Fluminense (UFF)

Especialização em Gestão em Saúde – 2019/2020
Hospital Israelita Albert Einstein, SP

Master of Business Administration (MBA) em Liderança, Inovação e Gestão – 2019/2020
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, RS

Master of Business Administration (MBA) em Gestão, Inovação e Serviços de Saúde 2022/2023
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, RS

Doutorado Sanduíche em Implantodontia - 2022
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Alemanha

Agradecimentos Especiais

A Deus por ter me dado a dádiva da vida e sabedoria para seguir os tropeços e vitórias da vida.

Aos meus pais, exemplos de grandes professores, ícones em suas respectivas áreas, me proporcionaram além do DNA do ENSINO, fundamentos e princípios de um professor, com destaque: ao compromisso em ajudar ao próximo. Da mesma forma, possibilitaram uma formação médica e acadêmica pautada em princípios éticos.

A minha princesa **Louise** e nossa linda história, que esteve comigo nos melhores dias de minha vida, e principalmente nos piores.

Aos meus sogros, **Dr. Luis** e **Dra. Keyla**, que são como pais, seres humanos singulares.

Ao meu querido orientador, **Prof Dr. Joni Cirelli**, pelos seus ensinamentos e oportunidades, você é um grande exemplo para mim de professor e pesquisador, espero que além de construirmos uma ótima relação profissional, possamos construir uma relação pessoal.

Ao meu primeiro mestre na implantodontia **Prof. Dr. Maurício Barreto**, pelos ensinamentos, direcionamento profissional e oportunidades.

A querida **Profa Dra. Mônica Calasans**, pelo grande exemplo de pesquisadora e oportunidades.

A todos professores do PPG em Odontologia da UNESP-Araraquara, e em especial aos professores: **Élcio, Adriana, Daniela, José Maurício, Luis Geraldo, Morgana, Paulo Cerri, José Paschoal, Mônica, José Maurício e Lígia Pinelli**.

Aos professores José Maurício e Lígia Pinelli pelo acolhimento e ensinamentos na disciplina de Prótese Fixa na UNESP.

Aos alunos da disciplina de Implantodontia da EBMSP, pelo acolhimento e convivência desde 2008, afinal foram 16 turmas de participação em atividades, através do convite dos **Profs. Maurício e Morbeck**. Essas experiências contribuíram com o percurso profissional e acadêmico.

A Profa. Dra. Andressa e ao Prof. Dr. James Deschner da Johannes Gutenberg-Universität Mainz pela recepção na universidade e oportunidade durante doutorado sanduíche na Alemanha.

Aos colegas de curso e de projeto: **Camila, Júlio, Letícia, Rafael Molon, Maria Eduarda, Lorena, Ricardo e Carlos**.

Aos professores que tive durante minha trajetória de graduação, **especialização, mestrado e doutorado** pelos conhecimentos compartilhados.

Ao Dr. Diego Pedreira de Oliveira, responsável técnico da **Empresa Extremus Smart Surface**, pela parceria no desenvolvimento desta pesquisa e tratamentos das superfícies dos implantes.

Aos familiares e amigos, apoio e incentivo, em especial ao meus amigo-irmãos **Vinícius e Antônio**

Agradeço a banca por dispor do seu precioso tempo para aprimorar o presente estudo.

Aos Funcionários, colaboradores da UNESP-Araraquara da graduação e da pós-graduação.

Aos animais que doaram a vida em prol da ciência.

Agradecimentos

À **Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Campus Araraquara**, em nome do **Exmo. Reitor Pasqual Barretti** e do **Exmo. Diretor da Faculdade de Odontologia de Araraquara, Edson Alves Campos**, pela acolhida nesses anos de doutorado, onde sempre terei boas lembranças de onde vivi importantes anos da minha formação profissional.

Ao **PPG Odontologia da UNESP-Araraquara** em nome do Exmo. Coordenador do Programa **Prof. Dr. Paulo Cerri**, por oportunizar a todos os alunos uma estrutura de primeira para o desenvolvimento de projetos científicos e ensino de excelência, é um privilégio ser aluno de um programa CAPES 7.

A **Johannes Gutenberg-Universität Mainz**, onde realizei doutorado sanduíche e pude ampliar meus conhecimentos científicos.

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

Agradeço também pelo apoio financeiro como bolsista no Doutorado (Processo 88887.497412/2020-00) e ao **PROBRAL CAPES/DAAD-Alemanha** (Processos 88887.687607.2022-00 e 88881.144012/2017-01) por ter oportunizado o doutorado sanduíche na Alemanha.

Ao **Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Júnior**, e à empresa Implalife Biotecnologia, Araçatuba-SP pela doação dos implantes dentários.

Os rios não bebem sua própria água; as árvores não comem seus próprios frutos. O sol não brilha para si mesmo; e as flores não espalham sua fragrância para si.

Até as obras de Deus da natureza possuem objetivos, não se apavore, nem desanime pois o senhor estará em todo caminho que traçar"

Adaptado do Papa Francisco

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E

GLOSSÁRIO

Ad libitum – à vontade

ALPL1 – Fosfatase Alcalina

BA – Bone área (Área óssea)

BIC – Bone implant contact (Contato osso implante)

Bglap – Osteocalcina

Bsp – sialoproteína óssea

BV – Volume de tecido ósseo

BV/TV – Fração de volume ósseo

Ca - Cálcio

Ca²⁺ - Cálcio

CaP – Fosfato de Cálcio

CD36 – glicoproteína plaquetária

Col1a1 – Colágeno tipo 1

GAPDH – Gliceraldeído 2 fosfato desidogrenase

HA – Hidroxiapatita

HF – Ácido fluorídrico

IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

MN – Micro-Nano

MNSr – Micro-Nano com Estrôncio

MNSr+ - Micro-Nano com Estrôncio em maior quantidade

NaOH – Hidróxido de sódio

OPN - Osteopontina

P - Fósforo

RT-qPCR – Reação de cadeia de polimerase em tempo real

RUNX2 - Fator de transcrição relacionado a Runt 2

Sa - Média aritmética da rugosidade da superfície medida em três dimensões sobre um plano

SPP1 - Osteopontina

Sr - Estrôncio

Sr²⁺ - Estrôncio

Tb.Th – Espessura das trabéculas

Tb.N – Número de trabéculas

Tb.Sp – Separação de trabéculas

Ti - Titânio

Ticp – Titânio comercialmente puro

TPS - pulverização de plasma de titânio

U – Usinado

uL – Micro litro

µm - Micrometro

µA - Micro Ampére

Costa Filho PM. Avaliação da osseointegração de implantes de titânio com tratamento de superfície e associação com estrôncio: estudo em ratos [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

RESUMO

A reabilitação oral com implantes dentários visa devolver a capacidade funcional de mastigação e estética do paciente. Atualmente, os avanços técnicos, científicos e industriais, tem auxiliado a ciência da bioengenharia na busca por implantes que diminuam o intervalo de osseointegração visando reabilitar perdas dentárias causadas por atrofia pós-extração dentária, neoplasias, traumas e doenças periodontais. Neste sentido, o objetivo do presente estudo foi avaliar *in vivo*, em tíbias de ratos, os efeitos do tratamento de superfície, associado à adição de estrôncio (Sr^{2+}), na osseointegração de implantes de titânio comercialmente puros (Ticp). Foram utilizadas tíbias bilaterais de 64 ratos (Holtzman), divididos em quatro grupos experimentais: Ticp usinado – Controle (U) (n=16), (MN) tratamento micro nano (n=16), tratamento micro e nano com adição de Sr^{2+} (MNSr) (n=16), e tratamento micro nano com maior adição de Sr^{2+} (MNSr+) (n=16). Os animais foram divididos em dois períodos experimentais (n=8): 15 (quinze) e 45 (quarenta e cinco) dias, após os quais foram eutanasiados. As tíbias foram removidas e alocadas para diferentes análises: tíbia direita (análise tomográfica por Micro-CT e histométrica – sistema EXAKT) e tíbia esquerda (análise do torque de remoção e expressão gênica por RT-qPCR). Os resultados do torque de remoção evidenciaram uma maior osseointegração nos períodos tardios e nas superfícies tratadas (MN, MNSr e MNSr+). A análise óssea por Micro-CT demonstrou que, na área cortical, as superfícies tratadas com estrôncio, promoveram aumento da formação óssea e redução dos espaços entre as trabéculas. Perante a análise histométrica, no osso cortical houve maior BIC nos grupos MN (15 dias) e MNSr (45 dias) quando comparados ao controle. No entanto, a análise de expressão gênica de marcadores de atividade osteogênica não apresentou diferença estatística entre os grupos, no período de 15 dias. Em estudo complementar de 7 dias *in vitro*, os pré-osteoblastos de camundongos (MC3T3-E1) foram semeadas sobre discos de Ti com os mesmos tratamentos de superfície e analisadas quanto à expressão gênica e produção de marcadores de diferenciação e atividade osteoblástica, respectivamente, por RT-qPCR e ELISA. Em ambas as análises observou-se maior expressão e síntese proteica de BMP2 e osteopontina em células semeadas sobre as superfícies MNSr e MNSr+. Os resultados sugerem que as novas superfícies tratadas pelo tratamento de superfície com adição do estrôncio são promissoras e superiores à superfície usinada em algumas análises. Porém, nas condições estudadas, foram similares entre si ($p > 0.05$). Assim, esta pesquisa aponta a necessidade de continuidade e avanço de estudos translacionais, visando melhor esclarecer os benefícios clínicos das superfícies estudadas à implantodontia.

Palavras – chave: Titânio. Implantes dentários. Propriedades de superfície. Osseointegração. Estrôncio.

Costa Filho PM. Evaluation of osseointegration of titanium implants with surface treatment and association with strontium: study in rats [tese de doutorado]. Araraquara: Faculty of Dentistry, UNESP; 2023.

ABSTRACT

Oral rehabilitation with dental implants aims to restore the patient's functional chewing and aesthetic capacity. Currently, technical, scientific and industrial advances have helped the science of bioengineering in the search for implants that reduce the osseointegration interval in order to rehabilitate tooth loss caused by post-extraction tooth atrophy, neoplasms, trauma and periodontal diseases. In this sense, the aim of the present study was to evaluate *in vivo*, in rat tibias, the effects of surface treatment, associated with the addition of strontium (Sr^{2+}), on the osseointegration of commercially pure titanium implants (Ticp). Bilateral tibias of 64 rats (Holtzman) were used, divided into four experimental groups: Machined Ticp – Control (U) (n=16), (MN) micro nano treatment (n=16), micro nano treatment with addition of Sr^{2+} (MNSr) (n=16), and micro nano treatment with higher addition of Sr^{2+} (MNSr+) (n=16). The animals were divided into two experimental periods (n=8): 15 (fifteen) and 45 (forty-five) days, after which they were euthanized. The tibiae were removed and allocated for different analyses: right tibia (tomographic analysis by Micro-CT and histometric analysis – EXAKT system) and left tibia (analysis of removal torque and gene expression by RT-qPCR). The results of the removal torque showed greater osseointegration in the later periods and on the treated surfaces (MN, MNSr and MNSr+). Bone analysis by Micro-CT showed that, in the cortical area, surfaces treated with strontium promoted increased bone formation and reduced spaces between trabeculae. Before the histometric analysis, in the cortical bone there was a higher BIC in the MN (15 days) and MNSr (45 days) groups when compared to the control. However, the analysis of gene expression of markers of osteogenic activity showed no statistical difference between the groups, in the period of 15 days. In a complementary *in vitro* study, mouse pre-osteoblasts (MC3T3-E1) were seeded on Ti discs with the same surface treatments and analyzed for gene expression and production of differentiation markers and osteoblastic activity, respectively, by RT-qPCR and ELISA. In both analyzes, a higher expression and protein synthesis of BMP2 and osteopontin was observed in cells seeded on the MNSr and MNSr+ surfaces. The results suggest that the new surfaces treated by the surface treatment with the addition of strontium are promising and superior to the machined surface in some analyses. However, under the studied conditions, they were similar to each other ($p > 0.05$). Thus, this research points to the need for continuity and advancement of translational studies, aiming to better clarify the clinical benefits of the surfaces studied in implant dentistry.

Keywords: Titanium. Dental implants. Surface properties. Osseointegration. Strontium.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 PROPOSIÇÃO.....	14
2.1 Objetivos Específicos.....	14
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1 Tecido Ósseo e Osseointegração	15
3.2 Superfícies dos Implantes e Osseointegração	15
3.3 Tratamentos de Superfície dos Implantes.....	16
3.3.1 Tratamento de superfície por métodos ácidos	18
3.3.2 Tratamento de superfície por métodos alcalinos	18
3.3.3 Tratamento de superfície com metais	19
3.3.4 Tratamento de superfície com adição de estrôncio	19
3.3.5 Combinação de tratamento químico e adição de estrôncio na superfície de implantes	21
4 MATERIAL E MÉTODO	23
4.1 Confecção dos Implantes	23
4.2 Grupos Experimentais.....	23
4.3 Desenho Experimental	24
4.4 Procedimento de Cirurgia e Eutanásia	26
4.4.1 Instalação dos implantes.....	26
4.4.2 Eutanásia e obtenção das amostras.....	28
4.5 Análises <i>In Vivo</i>: Processamento das Amostras e Análises.....	29
4.5.1 Avaliação do torque de remoção dos implantes.....	29
4.5.2 Avaliação da expressão gênica no osso alveolar (RT-qPCR).....	29
4.5.3 Análise por Micro-CT.....	30
4.5.4 Avaliação histomorfométrica através do sistema EXAKT....	31
4.5.5 Análise estatística.....	34
4.6 Análises <i>In Vitro</i> Complementar.....	34
4.6.1 Cultura de células.....	34
4.6.2 Expressão gênica de marcadores ósseos por RT-qPCR.....	35
4.6.3 Produção proteica de marcadores ósseos por ELISA.....	35
5 RESULTADOS	37
5.2 Análise Óssea por Micro-CT.....	38
5.2.1 Osso cortical.....	38
5.2.2 Espaço medular.....	40
5.3 Análise da Expressão Gênica por RT-qPCR	43

5.4 Análise Histomorfométrica pelo Sistema EXAKT	43
5.5 Análise Complementar <i>In Vitro</i> : Expressão Gênica eProdução de Proteínas – RT-qPCR e Elisa	47
6 DISCUSSÃO	49
7 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	53
ANEXO A	62

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Academia Europeia de Periodontia, um implante dentário pode ser considerado como sucesso clínico, se não apresentar infecção persistente ou dor quando em função e/ou mobilidade, quando submetido às forças mastigatórias¹.

Nesse contexto, atualmente, as taxas de sucesso em reabilitações implanto-suportadas chegam acima de 95%, seguindo critérios mínimos de planejamento protético/cirúrgico do caso e dependendo de fatores como condições de saúde do paciente adequadas, técnica cirúrgica, material do implante e curva de aprendizado dos profissionais².

Implantes usinados ou apenas de titânio puros, sem um tratamento de superfície são materiais bionertes, o que pode resultar, quando em condições clínicas desfavoráveis, em osseointegração insatisfatória, tendo possibilidade de falha no implante. Sabe-se que essa superfície quando tratada poderá interagir com o meio após a inserção dos implantes, reduzindo os riscos de falhas na osseointegração. Entretanto, a ciência busca atualmente melhor entender essa interação, fato que ainda possui muitos pontos a serem elucidados; portanto, estudos sobre a modificação da superfície dos implantes continua sendo uma estratégia para reduzir essas falhas e potencializar a osseointegração^{3,4}.

Nas últimas décadas, pesquisadores da área da bioengenharia óssea têm aplicado conhecimentos científicos, interdisciplinares e multiprofissionais, para desenvolver novos materiais integrados às superfícies dos implantes metálicos com potencial de afetar positivamente a topografia, morfologia, características físico-química e favorecer a migração celular, a angiogênese, a deposição de matriz extracelular e a mineralização, visando acelerar a osseointegração e resultando em intervalos menores entre a instalação do implante e a reabilitação protética. De uma maneira abrangente, a osseointegração é definida como "uma conexão estrutural e funcional direta entre osso vivo ordenado e a superfície de um implante de suporte de carga". Contudo, os conhecimentos sobre como controlar e influenciar os processos biológicos que ocorrem na interface osso-implante, ainda não estão completamente esclarecidos⁵.

Para melhorar a osseointegração, muitas estratégias surgiram com foco nas modificações da superfície do implante⁶. A literatura mostra que as respostas

biológicas são alteradas de acordo com as modificações da rugosidade superficial, que pode ocorrer em três dimensões: nano-rugosidade (100 nm), micro-rugosidade (100µm) e sub-micro (1µm) rugosidade, que estão relacionadas com a geometria do implante^{107,109}. O tratamento de texturização/rugosidade busca alcançar um melhor contato osso-implante (BIC), havendo bastante divergência na literatura na escolha de parâmetros topográficos que promovam um aumento no BIC⁷.

Estudar e analisar a arquitetura das diferentes topografias de superfícies, nos permite compreender o funcionamento da osseointegração, podendo potencializá-la. A rugosidade da superfície do implante em escala micrométrica mostrou ter um grande impacto, e observou-se que uma superfície moderadamente rugosa demonstra resultados clínicos favoráveis⁸. Uma rugosidade micrométrica de superfície é relatada para aumentar a área de superfície do implante, o que pode aumentar o contato osso-implante⁹, e resultar em um melhor intertravamento biomecânico dos implantes no osso, sendo esta uma explicação para os melhores resultados clínicos observados¹⁰. Atualmente a indústria focaliza a fabricação de implantes com textura de superfície em escala nanométrica (quando analisada em magnitude de 100nm ou menos), uma vez que essas modificações podem alterar as interações da superfície com biomoléculas e células, influenciando a diferenciação, a adesão e a proliferação celular, aumentando ainda mais as chances de potencializar a osseointegração¹¹⁻¹⁴.

Os métodos atualmente empregados de tratamento de superfície são por adição ou subtração: a adição é adicionado ou integrado um revestimento ao titânio. Na subtração, a camada superficial do metal é removida, produzindo uma superfície final ou preparando a mesma para posterior adição de outro material, tendo como principal foco, em ambos os casos, induzir a molhabilidade e/ou energia de superfície¹⁵.

Dentre os materiais adicionados a superfícies para otimizá-la, o estrôncio vem ganhando destaque, por fazer parte da composição óssea e pela sua semelhança com o cálcio (Ca^{2+})^{16,17}.

Existem diversos estudos utilizando o estrôncio em tratamento de osteoporose, dores ósseas e tratamento de câncer no osso, podendo exercer efeitos duplos de estimulação da diferenciação dos osteoblastos e inibição da atividade dos osteoclastos e reabsorção óssea^{18,19}.

Os mecanismos pelos quais o estrôncio afeta a remodelação óssea com duplo impacto sobre os osteoblastos e osteoclastos, permanece desconhecido. Resultados

in vitro demonstram que o ranelato de estrôncio age sobre a diferenciação osteogênica de células mesenquimais. Além disso, ele reduz a adesão dos osteoclastos ao osso, aumentando a atividade de fosfatase alcalina e a síntese de colágeno²⁰.

Marie¹⁰⁵, demonstrou a importância da dosagem correta de Sr^{2+} para produzir uma resposta efetiva no osso *in vivo*, altas doses de Sr^{2+} podem levar a um efeito negativo na mineralização óssea, pela menor absorção de Ca^{2+} que atua nas propriedades minerais do osso. Já as baixas doses, estimulam a formação do tecido ósseo.

Baseado no potencial do estrôncio, o nosso grupo tem estudado um novo tratamento de superfície, seguido de adição de estrôncio. Estudos *in vitro* foram realizados previamente sugerindo efeitos promissores e propondo a realização de estudos *in vivo*, apresentado no presente trabalho.

7 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, pode-se sugerir que os tratamentos de superfície estudados e adição de estrôncio são promissores e superiores à superfície usinada em algumas análises. Porém, nas condições estudadas, foram similares entre si. Assim, esta pesquisa aponta a necessidade de continuidade e avanço de estudos translacionais, visando melhor esclarecer os benefícios clínicos das superfícies estudadas à implantodontia.

REFERÊNCIAS

- 1 Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981; 10(6): 387-416.
- 2 Silva BCS, Carvalho PSP, Vedovato E, Bassi APF, Conforte JJ, Ponzoni D. Estudo retrospectivo da taxa de sobrevivência de implantes instalados por profissionais com diferentes graus de experiência na implantodontia. *Rev Faculd Odontol.* 2015; 20(3): 295-301.
- 3 Sharkey PF, Lichstein PM, Shen C, Tokarski AT, Parvizi J. Why are total knee arthroplasties failing today--has anything changed after 10 years? *J Arthroplasty.* 2014; 29(9): 1774-8.
- 4 Bandyopadhyay A, Shivaram A, Mitra I, Bose S. Electrically polarized TiO₂ nanotubes on Ti implants to enhance early-stage osseointegration. *Acta Biomater.* 2019; 96: 686-93.
5. Karazisis D, Ballo AM, Petronis S, Agheli H, Emanuelsson L, Thomsen P, Omar O. The role of well-defined nanotopography of titanium implants on osseointegration: cellular and molecular events in vivo. *Int J Nanomedicine.* 2016; 11: 1367-82.
- 6 Anil S, Anand PS, Alghamdi H, Jansen JA. Dental implant surface enhancement and osseointegration. *Implant dent.* 2011; 82-108.
- 7 Rupp F, Scheideler L, Rehbein D, Axmann D, Geis-Gerstorfer J. Roughness induced dynamic changes of wettability of acid etched titanium implant modifications. *Biomaterials.* 2004; 25(7-8): 1429-38.
- 8 Niesche R, Haase M. Emotions and ethics: a foucauldian framework for becoming an ethical educator. *Educ Philos Theory.* 2012; 44(3): 276-88.
- 9 Sartoretto SC, Alves AT, Resende RF, Calasans-Maia J, Granjeiro JM, Calasans-Maia MD. Early osseointegration driven by the surface chemistry and wettability of dental implants. *J Appl Oral Sci.* 2015; 23(3): 279-87.
- 10 Vercaigne S, Wolke JG, Naert I, Jansen JA. The effect of titanium plasma-sprayed implants on trabecular bone healing in the goat. *Biomaterials.* 1998; 19(11-12): 1093-9.
- 11 Berglundh T, Gotfredsen K, Zitzmann NU, Lang NP, Lindhe J. Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface roughness: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18(5): 655-61
- 12 Christenson E, Anseth KS, van den Beucken JJ, Chan CK, Batur Ercan, Jansen JA, et al. Nanobiomaterial applications in orthopedics. *J of Orthop Res.* 2007; 25(1): 11-22.
- 13 Sato M, Aslani A, Sambito MA, Kalkhoran NM, Slamovich EB, Webster TJ. Nanocrystalline hydroxyapatite/titania coatings on titanium improves osteoblast adhesion. *J Biomed Mat Res.* 2008; 84(1): 265-72

14. Rupp F, Liang L, Geis-Gerstorfer J, Scheideler L, Hüttig F. Surface characteristics of dental implants: A review. *Dent Mater.* 2018; 34(1): 40-57.
15. Alves DCL. The evolution of oral rehabilitation through implantodontics. *Health Soc.* 2021; 1(5): 208-34.
16. Vidaud C, Bourgeois D, Meyer D. Bone as target organ for metals: the case of f-elements. *Chem Res Toxicol.* 2012; 25(6): 1161-75.
17. Wang X, Li R, Li Z, Xiao R, Chen XB, Zhang T. Design and preparation of nanoporous Ag–Cu alloys by dealloying Mg–(Ag,Cu)–Y metallic glasses for antibacterial applications. *J of Mat Chem B.* 2019; 7, 4169-76.
18. Dahl SG, Allain P, Marie PJ, Mauras Y, Boivin G, Ammann P, Tsouderos Y, Delmas PD, Christiansen C. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone.* 2001; 28(4): 446-53.
19. Zeng J, Guo J, Sun Z, Deng F, Ning C, Xie Y. Osteoblastic and anti-osteoclastic activities of strontium-substituted silicocarnotite ceramics: In vitro and in vivo studies. *Bioactive Materials.* 2020; 5(3): 435–46.
20. Yang F, Yang D, Tu J, Zheng Q, Cai L, Wang L. Strontium enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and in vivo bone formation by activating Wnt/catenin signaling. *Stem Cells.* 2011; 29(6): 981-91.
21. Mendonça TA. Caracterização físico-química e análise histológica do potencial osteocondutor de diferentes implantes xenogênicos no reparo de defeito ósseo de tamanho crítico na calvária de ratos (*Rattus norvegicus*) [dissertação]. Bauru (SP): Universidade de São Paulo. 2005.
22. Frost HM. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec.* 2001; 262(4): 398-419.
23. Feller L, Chandran R, Khammissa RA, Meyerov R, Jadwat Y, Bouckaert M, Schechter I, Lemmer J. Osseointegration: biological events in relation to characteristics of the implant surface. *SADJ.* 2014; 69(3): 112-7
24. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20 (4): 172-84.
25. Karazisis D, Ballo AM, Petronis S, Agheli H, Emanuelsson L, Thomsen P, Omar O. The role of well-defined nanotopography of titanium implants on osseointegration: cellular and molecular events in vivo. *Int J Nanomedicine.* 2016; 1 (11):1367-82.
26. Pellegrini G, Francetti L, Barbaro B, Del Fabbro M. Novel surfaces and osseointegration in implant dentistry. *J Investig Clin Dent.* 2018; 9(4).
27. Alenezi A, Galli S, Atefyekta S, Andersson M, Wennerberg A. Osseointegration effects of local release of strontium ranelate from implant surfaces in rats. *J Mater Sci Mater Med.* 2019; 30(10):116.
28. Rosales-Leal JI, Rodríguez-Valverde MA, Mazzaglia G, Ramón-Torregrosa PJ, Díaz-Rodríguez L, García-Martínez O, et al. Effect of roughness, wettability and morphology of engineered titanium surfaces on osteoblast-like cell adhesion. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* 2010; 365(1-3): 222–9.
29. Nakae H, Yoshida M, Yokota M. Effects of roughness pitch of surfaces on their wettability. *J of Mat Scien.* 2005; 40(9-10): 2287–93.

- 30 Ponsonnet L, Reybier K, Jaffrezic N, Comte V, Lagneau C, Lissac M, et al. Relationship between surface properties (roughness, wettability) of titanium and titanium alloys and cell behaviour. *Mat Sci and Eng: C*. 2003; 23(4): 551–60.
- 31 Sollazzo V, Pezzetti F, Scarano A, Piattelli A, Bignozzi CA, Massari L, Brunelli G, Carinci F. Zirconium oxide coating improves implant osseointegration in vivo. *Dent Mater*. 2008; 24(3): 357-61.
- 32 Assal PA. The osseointegration of zirconia dental implants. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2013; 123(7-8): 644-54
- 33 Palmquist A, Omar OM, Esposito M, Lausmaa J, Thomsen P. Titanium oral implants: surface characteristics, interface biology and clinical outcome. *J R Soc Interface*. 2010; 6 (7): 515-27.
- 34 Silva FL, Rodrigues F, Pamato S, Pereira JR. Tratamento de superfície em implantes dentários: uma revisão de literatura. *RFO UPF*. 2016; 21(1): 136–42.
- 35 Takadama H, Kim HM, Kokubo T, Nakamura T. An X-ray photoelectron spectroscopy study of the process of apatite formation on bioactive titanium metal. *J Biomed Mater Res*. 2001; 55(2): 185-93.
- 36 Masaki C, Schneider GB, Zaharias R, Seabold D, Stanford C. Effects of implant surface microtopography on osteoblast gene expression. *Clin Oral Implants Res*. 2005; 16(6): 650-6.
- 37 Sul YT, Jeong Y, Johansson C, Albrektsson T. Oxidized, bioactive implants are rapidly and strongly integrated in bone. Part 1--experimental implants. *Clin Oral Implants Res*. 2006; 17(5): 521-6.
- 38 Bajgai MP, Parajuli DC, Park SJ, Chu KH, Kang HS, Kim HY. In vitro bioactivity of sol-gel-derived hydroxyapatite particulate nanofiber modified titanium. *J Mater Sci Mater Med*. 2010; 21(2): 685-94.
- 39 Mittal M, Nath S, Prakash S, Characterization of Plasma Sprayed Hydroxyapatite Coatings on AISI 316L SS and Titanium Substrate and their Corrosion Behavior in Simulated Body Fluid. *J of Min and Mat Charac and Eng*. 2011; 10(11): 1041-49
- 40 Gregori D, Giacobelli G, Minto C, Barbetta B, Gualtieri F, Azzolina D, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018; 320(24): 2564-79.
- 41 Gahlert M, Gudehus T, Eichhorn S, Steinhauser E, Kniha H, Erhardt W. Biomechanical and histomorphometric comparison between zirconia implants with varying surface textures and a titanium implant in the maxilla of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res*. 2007; 18(5): 662-8.
- 42 Schlee M, Pradies G, Mehmke WU, Beneytout A, Stamm M, Meda RG, et al. Prospective, Multicenter Evaluation of Trabecular Metal-Enhanced Titanium Dental Implants Placed in Routine Dental Practices: 1-Year Interim Report From the Development Period (2010 to 2011). *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015; 17(6): 1141-53.

- 43 Martin JY, Schwartz Z, Hummert TW, Schraub DM, Simpson J, Lankford J Jr, Dean DD, Cochran DL, Boyan BD. Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63). *J Biomed Mater Res.* 1995; 29(3): 389-401.
- 44 Ko HC, Han JS, Bächle M, Jang JH, Shin SW, Kim DJ. Initial osteoblast-like cell response to pure titanium and zirconia/alumina ceramics. *Dent Mater.* 2007; 23(11): 1349-55.
- 45 Depprich R, Ommerborn M, Zipprich H, Naujoks C, Handschel J, Wiesmann HP, Kübler NR, Meyer U. Behavior of osteoblastic cells cultured on titanium and structured zirconia surfaces. *Head Face Med.* 2008; 8(4): 29.
- 46 Lamolle SF, Monjo M, Rubert M, Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE. The effect of hydrofluoric acid treatment of titanium surface on nanostructural and chemical changes and the growth of MC3T3-E1 cells. *Biomaterials.* 2009; 30(5): 736-42.
- 47 Isaac J, Galtayries A, Kizuki T, Kokubo T, Berda A, Sautier JM. Bioengineered titanium surfaces affect the gene-expression and phenotypic response of osteoprogenitor cells derived from mouse calvarial bones. *Eur Cell Mater.* 2010; 28(20): 178-96.
- 48 Jemat A, Ghazali MJ, Razali M, Otsuka Y. Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 791725.
- 49 Kim HM, Miyaji F, Kokubo T, Nakamura T. Preparation of bioactive Ti and its alloys via simple chemical surface treatment. *J Biomed Mater Res.* 1996; 32(3): 409-17.
- 50 Nishio K, Neo M, Akiyama H, Nishiguchi S, Kim HM, Kokubo T, Nakamura T. The effect of alkali- and heat-treated titanium and apatite-formed titanium on osteoblastic differentiation of bone marrow cells. *J Biomed Mater Res.* 2000; 52(4): 652-61.
- 51 Xing H, Komasa S, Taguchi Y, Sekino T, Okazaki J. Osteogenic activity of titanium surfaces with nanonetwork structures. *Int J Nanomedicine.* 2014; 9: 1741-55.
- 52 Sumita M, Hanawa T, Teoh SH. Development of nitrogen-containing nickel-free austenitic stainless steels for metallic biomaterials—review. *Mat Sci and Eng.* 2004.
- 53 Ehrlich H. *Marine Biological Materials of Invertebrate Origin.* 1st ed. 2019 edition. Amazon. Cham: Springer. 2019.
- 54 Garcia CC, Cere C, Silva D. Bioactive Coatings Prepared by Sol–Gel on Stainless Steel 316L. *Journal of Non-Cryst. Solids.* 2004; 348: 218-24
- 55 Sul YT, Kwon DH, Kang BS, Oh SJ, Johansson C. Experimental evidence for interfacial biochemical bonding in osseointegrated titanium implants. *Clin Oral Implants Res.* 2013; 24:8-19.
- 56 Sul YT, Towse R. The osseointegration properties of titanium implants with hydroxyapatite submicron-scale features in the rabbit tibia. *Int J Periodontics Rest. Dent.* 2014; 34(1): 18-25.

- 57 Gentleman E, Fredholm YC, Jell G, Lotfibakhshaiesh N, O'Donnell MD, Hill RG, Stevens MM. The effects of strontium-substituted bioactive glasses on osteoblasts and osteoclasts in vitro. *Biomaterials*. 2010; 31(14): 3949-56.
- 58 Yang F, Yang D, Tu J, Zheng Q, Cai L, Wang L. Strontium enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and in vivo bone formation by activating Wnt/catenin signaling. *Stem Cells*. 2011; 29(6): 981-91.
- 59 Braux J, Velard F, Guillaume C, Bouthors S, Jallot E, Nedelec JM, Laurent-Maquin, et al. A new insight into the dissociating effect of strontium on bone resorption and formation. *Acta Biomater*. 2011; 7(6): 2593-603.
- 60 Cruz MAE, Tovani CB, Favarin BZ, Soares MPR, Fukada SY, Ciancaglini P, et al. Synthesis of Sr–morin complex and its *in vitro* response: decrease in osteoclast differentiation while sustaining osteoblast mineralization ability. *J. Mater. Chem. B*. 2019; 7: 823-29
- 61 Llinas P, Masella M, Stigbrand T, Ménez A, Stura EA, Le Du MH. Structural studies of human alkaline phosphatase in complex with strontium: implication for its secondary effect in bones. *Protein Sci*. 2006; 15(7): 1691-700
- 62 Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone*. 1996; 18(6): 517-23.
- 63 Marie PJ. Strontium as therapy for osteoporosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2005; 5(6): 633-6.
- 64 Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int*. 2001; 69(3): 121-9.
- 65 Alenezi A, Galli S, Atefyekta S, Andersson M, Wennerberg A. Osseointegration effects of local release of strontium ranelate from implant surfaces in rats. *J Mater Sci Mater Med*. 2019; 30(10): 116.
- 66 Coulombe J, Faure H, Robin B, Ruat M. In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 323(4): 1184-90.
- 67 Capuccini C, Torricelli P, Sima F, Boanini E, Ristoscu C, Bracci B, Socol G, Fini M, Mihailescu IN, Bigi A. Strontium-substituted hydroxyapatite coatings synthesized by pulsed-laser deposition: in vitro osteoblast and osteoclast response. *Acta Biomater*. 2008; 4(6): 1885-93.
- 68 Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone*. 2008; 42(1): 129-38.
- 69 Oliveira, NTC., Guastaldi, AC Electrochemical stability and corrosion resistance of Ti–Mo alloys for biomedical applications. *Acta Biomat*. 2009; 5(1): 399-405.
- 70 Kung KC, Lee TM, Lui TS. Bioactivity and corrosion properties of novel coatings containing strontium by micro-arc oxidation. *J. of Alloys and Comp*. 2010; 508(2): 384-90.
- 71 Huang Y, Haixia Q, Xiaofeng N, Zhang X, Song G, Zhiwei X. Improving the bioactivity and corrosion resistance properties of electrodeposited

- hydroxyapatite coating by dual doping of bivalent strontium and manganese ion. *Surf. and Coatings Tec.* 2016; 291: 205.
- 72 Luz AP, Ribeiro S, Pandolfelli VC. Uso da molhabilidade na investigação do comportamento de corrosão de materiais refratários. *Cerâmica.* 2008; 54: 174-183.
 - 73 Variola F, Brunski JB, Orsini G, Tambasco de Oliveira P, Wazen R, Nanci A. Nanoscale surface modifications of medically relevant metals: state-of-the art and perspectives. *Nanoscale.* 2011;3(2): 335-53.
 - 74 Andersen OZ, Offermanns V, Sillassen M, Almtoft KP, Andersen IH, Sørensen S, et al. Accelerated bone ingrowth by local delivery of strontium from surface functionalized titanium implants. *Biomater.* 2013; 34(24): 5883-90.
 - 75 Zhang W, Shen Y, Pan H, Lin K, Liu X, Darvell BW, Lu WW, Chang J, Deng L, Wang D, Huang W. Effects of strontium in modified biomaterials. *Acta Biomater.* 2011; 7(2): 800-8.
 - 76 Oliveira NT, Guastaldi AC. Electrochemical stability and corrosion resistance of Ti-Mo alloys for biomedical applications. *Acta Biomater.* 2009; 5(1): 399-405
 - 77 Chen X, Chen Y, Shen J, Xu J, Zhu L, Gu X, He F, Wang H. Positive modulation of osteogenesis on a titanium oxide surface incorporating strontium oxide: An in vitro and in vivo study. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019; 99: 710-18.
 - 78 Lin G, Zhou C, Lin M, Xu A, He F. Strontium-incorporated titanium implant surface treated by hydrothermal reactions promotes early bone osseointegration in osteoporotic rabbits. *Clin Oral Implants Res.* 2019; 30(8): 777-90.
 - 79 Xu Y, Zhang L, Xu J, Li J, Wang H, He F. Strontium-incorporated titanium implant surfaces treated by hydrothermal treatment enhance rapid osseointegration in diabetes: A preclinical vivo experimental study. *Clin Oral Implants Res.* 2021; 32(11): 1366-83
 - 80 Arnáez G, Cerqueira A, Romero-Gavilán F, Elortza F., Azkargorta M, Lloro I, et al. Development and characterisation of strontium-doped sol-gel coatings to optimise the initial bone regeneration processes. *Mat Today Com.* 2022; 33: 104674
 - 81 Lu W, Zhou Y, Yang H, Cheng Z, He F. Efficacy of strontium supplementation on implant osseointegration under osteoporotic conditions: A systematic review. *J Prosthet Dent.* 2022; 128(3): 341-49.
 - 82 Sila-Asna M, Bunyaratvej A, Maeda S, Kitaguchi H, Bunyaratavej N. Osteoblast differentiation and bone formation gene expression in strontium-inducing bone marrow mesenchymal stem cell. *Kobe J Med Sci.* 2007; 53(1-2): 25-35.
 - 83 Li Y, Wang W, Yu F, Wang D, Guan S, Li Y, Qi M. Characterization and cytocompatibility of hierarchical porous TiO₂ coatings incorporated with calcium and strontium by one-step micro-arc oxidation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 109: 110610.
 - 84 Mumith A, Cheong VS, Fromme P, Coathup MJ, Blunn GW. The effect of strontium and silicon substituted hydroxyapatite electrochemical coatings on bone ingrowth and osseointegration of selective laser sintered porous metal implants. *PLoS One.* 2020; 15(1).

- 85 Zhao B, Li X, Xu H, Jiang Y, Wang D, Liu R. Influence of Simvastatin-Strontium-Hydroxyapatite Coated Implant Formed by Micro-Arc Oxidation and Immersion Method on Osteointegration in Osteoporotic Rabbits. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:1797-807.
- 86 Huanhuan J, Pengjie H, Sheng X, Binchen W, Li S. The effect of strontium-loaded rough titanium surface on early osseointegration. *J Biomater Appl*. 2017; 32(5): 561-69.
- 87 Offermanns V, Andersen OZ, Riede G, Sillassen M, Jeppesen CS, Almtoft KP, et al. Effect of strontium surface-functionalized implants on early and late osseointegration: A histological, spectrometric and tomographic evaluation. *Acta Biomater*. 2018; 69: 385-94.
- 88 Park JW. Positive regulation of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-stimulated osteoblast functions by strontium modification of an SLA titanium implant surface. *J Biomater Appl*. 2020; 34(6): 802-811.
- 89 Zhao Q, Yi L, Jiang L, Ma Y, Lin H, Dong J. Surface functionalization of titanium with zinc/strontium-doped titanium dioxide microporous coating via microarc oxidation. *Nanomedicine*. 2019;16:149-161
- 90 Florian F. Avaliação física, química e biológica em diferentes superfícies de uma liga de titânio-molibdênio. [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP. 2018.
- 91 Matos FG, Santana LCL, Cominotte MA, da Silva FS, Vaz LG, de Oliveira DP, Cirelli JA. Strontium-loaded titanium-15molybdenum surface improves physicochemical and biological properties in vitro. *Biomed Phys Eng Express*. 2022; 8(4).
- 92 Cominotte MA. Avaliação de diferentes tratamentos de superfícies de titânio comercialmente puro e titânio-6Al-4V. Análises físicas, químicas e biológicas in vitro [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.
- 93 Cohen DJ, Cheng A, Sahingur K, Clohessy RM, Hopkins LB, Boyan BD, Schwartz Z. Performance of laser sintered Ti-6Al-4V implants with bone-inspired porosity and micro/nanoscale surface roughness in the rabbit femur. *Biomed Mater*. 2017; 12 (2): 025021.
- 94 Freitas GP, Lopes HB, Martins-Neto EC, de Oliveira PT, Beloti MM, Rosa AL. Effect of Surface Nanotopography on Bone Response to Titanium Implant. *J Oral Implantol*. 2016; 42 (3): 240-7.
- 95 Li K, Hu D, Xie Y, Huang L, Zheng X. Sr-doped nanowire modification of Ca-Si-based coatings for improved osteogenic activities and reduced inflammatory reactions. *Nanotechnology*. 2018; 23; 29(8): 084001
- 96 Karazisis, D, Petronis, S, Agheli, H, Emanuelsson, L, Norlindh, B, Johansson, A., et al. The influence of controlled surface nanotopography on the early biological events of osseointegration. *Acta Biomater*. 2017; 53: 559-71.
- 97 Mendonça G, Mendonça DB, Aragão FJ, Cooper LF. Advancing dental implant surface technology--from micron- to nanotopography. *Biomater*. 2008; 29(28): 3822-35.

- 98 Souza JCM, Sordi MB, Kanazawa M, Ravindran S, Henriques B, Silva FS, Aparicio C, Cooper LF. Nano-scale modification of titanium implant surfaces to enhance osseointegration. *Acta Biomater.* 2019; 94: 112-31
- 99 Xu Y, Zhang L, Xu J, Li J, Wang H, He F. Strontium-incorporated titanium implant surfaces treated by hydrothermal treatment enhance rapid osseointegration in diabetes: A preclinical vivo experimental study. *Clin Oral Implants Res.* 2021; 32(11): 1366-83.
- 100 Moloodi A, Toraby H, Kahrobaee S, Razavi MK, Salehi A. Evaluation of fluorohydroxyapatite/strontium coating on titanium implants fabricated by hydrothermal treatment. *Prog Biomater.* 2021; 10(3): 185-94.
- 101 Wu, YF, Lin, GF, Zhang LF, He FM. Biomechanical and Morphometric Evaluation of a Strontium-Incorporated Implant and Four Commercially Available Implants: A Study in Rabbits. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 2020; 35(3).
- 102 Huanhuan J, Pengjie H, Sheng X, Binchen W, Li S. The effect of strontium-loaded rough titanium surface on early osseointegration. *J Biomater Appl.* 2017; 32(5): 561-69.
- 103 Draenert FG, Coppenrath E, Herzog P, Müller S, Mueller-Lisse UG. Beam hardening artefacts occur in dental implant scans with the NewTom cone beam CT but not with the dental 4-row multidetector CT. *Dentomaxillofac. Radiol.* 2007; 36(4): 198-203.
- 104 Park HS, Chung YE, Seo JK. Computed tomographic beam-hardening artefacts: mathematical characterization and analysis. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2015; 373(2043): 20140388.
- 105 Marie PJ. Effective doses for strontium ranelate. *Osteoporos Int.* 2008; 19(12):1813
- 106 Olszta, MJ, Cheng, X, Jee, SS, Kumar, R, Kim, YY, Kaufman, MJ, et al.. Bone structure and formation: A new perspective. *Materials Scien. and Eng.: R: Reports.* 2007; 58(3-5): 77-116.
- 107 Elias CN, Lima JHC, Valiev R, Meyers MA. Biomedical applications of titanium and its alloys. *Jom,* 2008; 60: 46-9.
- 108 Civantos A, Martínez-Campos E, Ramos V, Elvira C, Gallardo A, Abarrategi A. Titanium Coatings and Surface Modifications: Toward Clinically Useful Bioactive Implants. *ACS Biomater Sci Eng.* 2017; 3(7): 1245-61.
- 109 Geetha, M, Singh, AK, Asokamani, R, Gogia, AK. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants—A review. *Progress in materials science,* 2009; 54 (3): 397-425.
- 110 Lorenz C, Hoffmann A, Gross G, Windhagen H, Dellinger P, Möhwald K, Dempwolf W, Menzel H. Coating of titanium implant materials with thin polymeric films for binding the signaling protein BMP2. *Macromol Biosci.* 2011; 11(2): 234-44.
- 111 Sachse A, Wagner A, Keller M, Wagner O, Wetzel WD, Layher F, et al. Osteointegration of hydroxyapatite-titanium implants coated with nonglycosylated recombinant human bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in aged sheep. *Bone.* 2005; 37(5): 699-710.

- 112 Si J, Wang C, Zhang D, Wang B, Zhou Y. Osteopontin in Bone Metabolism and Bone Diseases. *Med Sci Monit.* 2020; 30: 26.
 - 113 Singh A, Gill G, Kaur H, Amhmed M, Jakhu H. Role of osteopontin in bone remodeling and orthodontic tooth movement: a review. *Prog Orthod.* 2018; 25; 19(1): 18.
 - 114 Makishi S, Yamazaki T, Ohshima H. Osteopontin on the Dental Implant Surface Promotes Direct Osteogenesis in Osseointegration. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(3): 1039.
 - 115 Aragoneses J, López-Valverde N, López-Valverde A, Rodríguez C, Macedo De Sousa, B, Aragoneses, JM. Bone Response to Osteopontin-Functionalized Carboxyethylphosphonic Acid-Modified Implants. Experimental Study in a Minipig Model. *Frontiers in Materials.* 2022; 9: 914853.
-