

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 22/10/2027.

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

**AVALIAÇÃO DE MODIFICAÇÃO DE SUPERFÍCIE E EFEITOS NA
ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE LIGAS β DE Ti-34Nb-6Sn/Mg
PRODUZIDAS POR METALURGIA DO PÓ PARA USO COMO
BIOMATERIAL**

TALITA D’PAULA TAVARES PEREIRA MUNIZ

Botucatu, SP
Outubro – 2025

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

**AVALIAÇÃO DE MODIFICAÇÃO DE SUPERFÍCIE E EFEITOS NA
ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE LIGAS β DE Ti-34Nb-6Sn/Mg
PRODUZIDAS POR METALURGIA DO PÓ PARA USO COMO
BIOMATERIAL**

Tese apresentada junto ao Programa de
Pós-graduação em Biotecnologia
Animal para obtenção do título de
DOUTOR

MSc. Talita D’Paula Tavares Pereira
Muniz

Orientadora: Profa. Dra. Vânia Maria de
Vasconcelos Machado

Botucatu, SP
Outubro – 2025

M966a

Muniz, Talita D'Paula Tavares Pereira

Avaliação de modificação de superfície e efeitos na atividade antimicrobiana de ligas β de Ti-34Nb-6Sn/Mg produzidas por metalurgia do pó para uso como biomaterial / Talita D'Paula Tavares Pereira Muniz. -- Botucatu, 2025
162 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu

Orientadora: Vânia Maria de Vasconcelos Machado

1. Bioengenharia tecidual. 2. Implantes. 3. Nanotecnologia.
4. Superfície biomateriais. 5. Titânio. I. Título

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.

Dados fornecidos pelo autor(a).

Processo nº 2022/05953-5, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Em virtude de proteção dos dados e ideia com possível proteção de propriedade intelectual, fez-se necessários Termos de Confidencialidade. Cada membro participante da comissão examinadora de defesa de tese deste projeto de pesquisa de doutorado está ciente, desde então, e as cópias destes Termos assinadas podem ser solicitadas à pesquisadora responsável e orientadora conforme requerido.

Nome da autora: Talita D'Paula Tavares Pereira Muniz

Título: AVALIAÇÃO DE MODIFICAÇÃO DE SUPERFÍCIE E EFEITOS NA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE LIGAS β DE Ti-34Nb-6Sn/Mg PRODUZIDAS POR METALURGIA DO PÓ PARA USO COMO BIOMATERIAL

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Vânia Maria de Vasconcelos Machado

Presidente e Orientadora

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal, FMVZ, UNESP *campus* de Botucatu, Botucatu/SP

Profª Drª Carla dos Santos Riccardi

Membro Titular

Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia da Faculdade de Ciências Agrônômicas (FCA), UNESP *campus* Botucatu, Botucatu/SP.

Prof. Dr. Carlos Roberto Grandini

Membro Titular UNESP, externo ao Programa

Departamento de Física e Meteorologia da Faculdade de Ciências, UNESP *campus* Bauru/SP.

Drª Geórgia da Silva Feltran

Membro Titular, externo à UNESP.

Doutora em Biotecnologia pelo IBB, UNESP *campus* de Botucatu, Botucatu/SP.

Prof. Dr. Valber de Albuquerque Pedrosa

Membro Titular

Departamento de Química e Bioquímica do Instituto de Biociências de Botucatu (IBB), UNESP *campus* Botucatu, Botucatu/SP.

Data da defesa: 22 de outubro de 2025.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me concedeu o dom da vida e me permite vivenciar cada desafio aqui nesse intervalo na Terra. Ao meu avô, Severino Ramos, e avó Isabel Muniz, *in memoriam*, que seguem olhando por mim e me guiando sempre. Aos meus pais, Silvano Tavares e Hermógenes Muniz, minha eterna gratidão pelo apoio e carinho de sempre, mesmo a tantos quilômetros neste nosso Brasil. Deles e pra eles a minha maior herança, o estudo. Ao meu irmão e cunhada, Danilo Muniz e Rúbia de Kássia, que tanto ainda me acolhem, mesmo à distância.

Aos amigos recentes e aos mais antigos, que entendem minhas ausências, me amparam, guardam seus problemas e dores nos bolsos e me ajudam sempre que podem. Aos verdadeiros: essa também é para vocês. Minha eterna gratidão. Ao Coral da Igreja Catedral de Botucatu-SP, regente, pianista, sopranos, contraltos, baixos e tenores. Pela paciência na minha lapidação constante e companhia de sempre. Que o canto nos aproxime ainda mais dos “quereres de Deus”.

Ao meu gato, Patrick Muniz, por seu meu “cacheiro viajante” desde sempre (risos), me acompanhando e confortando há tantos anos.

A minha orientadora, prof^a Vânia Machado, que me acolheu, aceitou guiar, acompanhando as etapas sempre que possível. E muito mais pela empatia. Sempre serei grata por acreditar em mim.

Agradeço o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil (código de financiamento 001). À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, pela bolsa fornecida ao longo desses anos, através do processo nº 2022/05953-5.

À Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP *campus* de Botucatu, desde a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), a Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX) e o Instituto de Biociências de Botucatu (IBB). Por cada acolhimento e suporte nos ensaios experimentais. Meu muito obrigada a cada um que, de alguma forma, me ajudou e tem me ajudado a construir o que hoje sou.

Com amor,
Talita Muniz.

*“Perdemos o mundo, e o mundo nos perdeu; como te
pareces, Tristão, meu amigo? - Amigo, quando te tenho
comigo, do que preciso? Se o mundo inteiro estiver
conosco, eu não me preocupo sozinho”.
(Bédier, Joseph; 1864-1938, Tristão e Isolda)*

RESUMO

MUNIZ, T.D.T.P. **AVALIAÇÃO DE MODIFICAÇÃO DE SUPERFÍCIE E EFEITOS NA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE LIGAS β DE Ti-34Nb-6Sn/Mg PRODUZIDAS POR METALURGIA DO PÓ PARA USO COMO BIOMATERIAL.** Botucatu – SP. 2025. 162p. Defesa (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, *Campus* Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Os defeitos ósseos críticos decorrentes de traumas, ressecções tumorais e condições osteoporóticas ainda representam um desafio clínico relevante, demandando biomateriais metálicos com propriedades mecânicas adequadas, biocompatibilidade e capacidade de prevenir infecções associadas a implantes. Nesse contexto, as ligas beta de titânio têm se destacado pela baixa rigidez elástica e boa resistência à corrosão, podendo ser otimizadas por modificações de superfície que favoreçam a osseointegração e a atividade antimicrobiana. Sendo assim, objetiva-se avaliar tratamentos de modificação de superfície e efeitos na atividade antimicrobiana de ligas β de Ti-34Nb-6Sn/Mg produzidas por metalurgia do pó para uso como biomaterial. Inicialmente avaliou-se as características biológicas do sistema Ti-34Nb-6Sn/mg produzido por metalurgia do pó para uso como biomaterial usando uma linhagem celular murina. As amostras modificadas apresentaram adesão e viabilidade celular em até 72h, além de indução significativa da diferenciação osteogênica e atividade gelatinolítica de MMP-9 superior à de MMP-2. Os ensaios frente a *Staphylococcus aureus* (ATCC 14458) evidenciaram formação de biofilme nas superfícies anodizadas. Embora a resistência mecânica à compressão tenha diminuído com o aumento da porosidade, as modificações poderão promover melhor interação celular e potencial efeito antibacteriano. Os resultados indicam que a anodização eletroquímica controlada é uma estratégia promissora para otimizar a bioatividade e a resistência microbiana de ligas beta de titânio obtidas por metalurgia do pó, consolidando o uso em implantes para regeneração. No entanto, faz-se necessárias melhorias nos protocolos de anodização em virtude da presença de subprodutos, determinados por EDX, decorrentes do processo de anodização com instrumental que não suportou o processo e derreteu parcialmente. Estão sendo realizadas adaptações na célula eletroquímica visando aprimorando do processo de anodização eletroquímica visando contribuir tanto para a primeira modificação (G1) com os nanotubos de TiO_2 , como a segunda modificação (G2) com a deposição da camada de hidroxiapatita e testes subsequentes. Como a liga metálica porosa é promissora para reparação tecidual óssea, conforme previamente analisado com células-tronco mesenquimais de medula óssea equina, Com o objetivo de melhorar sua bioatividade e osseointegração, são necessários adaptações na anodização eletroquímica para caracterização físico-química e demais ensaios biológicos e mecânicos requeridos com o biomaterial estudado. Este estudo contribui para o avanço no design de ligas beta de titânio multifuncionais com potencial aplicação em implantes ortopédicos e odontológicos.

Palavras-chave: Biofilmes; fraturas osteoporóticas; implante dental; nanotubos; reabsorção óssea.

ABSTRACT

MUNIZ, T.D.T.P. **EVALUATION OF SURFACE MODIFICATION AND EFFECTS ON ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF Ti-34Nb-6Sn/Mg β ALLOYS PRODUCED BY POWDER METALLURGY FOR USE AS BIOMATERIAL.** Botucatu – SP. 2025. 162p. Thesis (PhD) – Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu Campus, São Paulo State University.

Critical bone defects resulting from trauma, tumor resections, and osteoporotic conditions still represent a relevant clinical challenge, requiring metallic biomaterials with adequate mechanical properties, biocompatibility, and the ability to prevent implant-associated infections. In this context, titanium beta alloys have stood out for their low elastic stiffness and good corrosion resistance, and can be optimized by surface modifications that favor osseointegration and antimicrobial activity. Thus, the objective of this study is to evaluate surface modification treatments and effects on the antimicrobial activity of Ti-34Nb-6Sn/Mg β alloys produced by powder metallurgy for use as biomaterial. Initially, the biological characteristics of the Ti-34Nb-6Sn/mg system produced by powder metallurgy for use as a biomaterial using a murine cell line were evaluated. The modified samples showed cell adhesion and viability within 72 hours, in addition to significant induction of osteogenic differentiation and gelatinolytic activity of MMP-9 superior to that of MMP-2. Tests against *Staphylococcus aureus* (ATCC 14458) showed biofilm formation on anodized surfaces. Although the mechanical resistance to compression has decreased with the increase in porosity, the modifications may promote better cellular interaction and potential antibacterial effect. The results indicate that controlled electrochemical anodizing is a promising strategy to optimize the bioactivity and microbial resistance of titanium beta alloys obtained by powder metallurgy, consolidating the use in implants for regeneration. However, improvements in the anodizing protocols are necessary due to the presence of by-products, determined by EDX, resulting from the anodizing process with instruments that did not support the process and partially melted. Adaptations are being made to the electrochemical cell in order to improve the electrochemical anodizing process in order to contribute both to the first modification (G1) with the TiO₂ nanotubes, and the second modification (G2) with the deposition of the hydroxyapatite layer and subsequent tests. As the porous metal alloy is promising for bone tissue repair, as previously analyzed with equine bone marrow mesenchymal stem cells, In order to improve its bioactivity and osseointegration, adaptations in electrochemical anodizing are necessary for physicochemical characterization and other biological and mechanical tests required with the biomaterial studied. This study contributes to the advancement in the design of multifunctional titanium beta alloys with potential application in orthopedic and dental implants.

Keywords: Biofilms; osteoporotic fractures; dental implant; nanotubes; bone resorption.

LISTA DE FIGURAS

Figura	Pág.
Figura 1. Estágios relacionados ao desenvolvimento e formação de biofilme bacteriano em um implante.....	8
Figura 2. Terapias e abordagens integrativas e preventivas efetivas em casos de infecções bucais.....	9
Figura 3. Figura esquemática evidenciando a integração necessária entre a Medicina Convencional, Medicina Integrativa e o ambiente que o indivíduo se encontra.....	16
Figura 4. Terapias integrativas efetivas em tratamentos oncológicos em que o tecido ósseo é acometido.....	17
Figura 5. Principais diferenças entre dor nociceptiva, neuropática e nociplástica em pacientes que apresentam diversos tipos de dor.....	19
Figura 6. Principais fatores relacionados ao aumento de custos terapêuticos e baixa qualidade de vida em pacientes internados nas unidades de saúde.....	29
Figura 7. Odontogênese e principais componentes na formação dentária.....	34
Figura 8. Osteogênese endocondral em ossos longos e principais componentes.....	36
Figura 9. O conceito de diamante para reparo de fraturas adaptado segundo Giannoudis et al. (2007) e Andrzejowski & Giannoudis (2019)...	37
Figura 10. Imagens de microscopia eletrônica de varredura, obtidas com um detector de elétrons retroespalhados (BSE), confirmam a microestrutura da liga TiNbSn com Mg como espaçador. As setas indicam poros formados pela aplicação de Mg como espaçador. A confirmação dos elementos de liga é derivada do mapeamento realizado pelo detector de raios X por dispersão de energia (EDS), revelando Ti (em vermelho), Nb (em verde), Sn (em azul) e Mg (em rosa), que permanece do processamento que forma a porosidade. A presença de Mg concentrado nos poros é perceptível, sugerindo potencial aprimoramento do processo osseointegrativo. Além disso, os outros elementos apresentam distribuição uniforme.....	41
Figura 11. Principais tipos de produtos obtidos em nanopartículas que podem ser produzidas com suas vantagens e limitações no seu uso.....	53-54

LISTA DE QUADROS

Quadro	Pág.
Quadro 1. Principais fatores relacionados aos custos diagnósticos e terapêuticos assistenciais com o uso de implantes em diferentes países.	31-32

LISTA DE ABREVIATURAS

Vol.: volume.

LISTA DE SIGLAS

ANOVA: análise de variância

AR: *Alizarin Red*

AUIN: Agência Unesp de Inovação

BMMSCs: *bone marrow mesenchymal stem cells*

BSE: *backscattered electrons*

CCC: estrutura cúbica de corpo centrado

cDNA: DNA complementar

CEUA: Comissão de Ética no Uso de Animais

Ctrl: controle

DOU: Diário Oficial da União

DRX: difratômetro de raios X

EDS: espectroscopia de energia dispersiva de raios-X

EUA: Estados Unidos da América

FAK: *focal adhesion kinase*

FAPESP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FEG: Field Emission Gun

GPa: gigapascal

HA: hidroxiapatita

ICP-MS: espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado

ISO: *International Organization for Standardization*

LP: *lipid peroxidation*

MBC/CBM: Concentração Bactericida Mínima

MIC/CIM: Concentrações Inibitórias Mínimas

MEC: matriz extracelular

MEV: microscopia eletrônica de varredura

MMPs: metaloproteinases

MMP-2: metaloproteinase -2

MMP-9: metaloproteinase -9

M.O: meio osteogênico

MSCs: células-tronco mesenquimais ou *mesenchymal stem cells*

MTT: *tetrazolium salt reduction test*

OCN: osteocalcina

PBS: *phosphate saline solution*

PCA: *process control agent*

PTK2: *focal adhesion kinase 2*

PTP-1B: *protein tyrosine phosphatase 1B*

qPCR: *quantitative polymerase chain reaction*

RNA: ácido ribonucleico

RT-PCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real

RUNX2: *Runt-related transcription factor 2*

SEM: *Scanning Electron Microscope*

SUS: Sistema Único de Saúde

TiCP: titânio puro

ToC: *table of contents*

UFSCar: Universidade Federal de São Carlos

UPV: Universitat Politècnica de Valencia

VEGF: *vascular endothelial growth factor*

WH: *Wound Healing*

LISTA DE SÍMBOLOS

°: grau

°C: graus *Celsius*

°C/min: graus *Celsius* por minuto

β: beta

μm: micrômetro

R\$: real

US\$: dólar

mg: miligrama

kDa: kilo dalton

L: litro

mm: milímetro

um: micrômetro

m²/g: metro ao quadrado por grama

Ag: prata

Al: alumínio

Au: ouro

Ca: cálcio

Cd: cádmio

Cl: cloro

Co: cobalto

Cr: cromo

Cu: cobre

Fe: ferro

H: hidrogênio

Mg: magnésio

Mo: molibdênio

Na: sódio

Nb: nióbio

Ni: níquel

O: oxigênio

P: fósforo

Pb: chumbo

Si: silício

Sn: estanho

Ti: titânio

V: vanádio

Zn: zinco

Zr: zircônio

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	2
2. REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 Avaliação multifatorial frente à má consolidação óssea: impactos clínicos, econômicos, sociais e de qualidade de vida.....	4
2.1.1 Reparação tecidual óssea e adjacente em afecções periodontais.....	6
2.1.2 Reparação tecidual óssea em casos oncológicos: principais abordagens integrativas.....	14
2.1.3 Estudos retrospectivos e data-base: aspectos multifatoriais, custos terapêuticos totais e qualidade de vida relacionada.....	27
2.2 Funcionalização de ligas beta de titânio como biomateriais.....	33
2.2.1 Neoformação óssea dentária e ossos longos – componentes e principais fatores relacionados.....	33
2.2.2 Design dos implantes biomédicos.....	36
2.2.2.1 Principais propriedades a serem consideradas com implantes biomédicos	36
2.2.3 Características do titânio e suas ligas.....	40
2.3 Efeitos adversos em componentes adicionais de implantes	43
2.4 Implantes biomédicos e terapias ortobiológicas.....	45
2.5 Atividade microbiana em infecções pós-operatórias com implantes.....	46
2.6 Modificações de superfície nos biomateriais	50
2.6.1 Nanotecnologia – potencial aliada aos biomateriais	51
2.6.2 Hidroxiapatita (HA) na superfície de biomateriais e seus efeitos.....	55
2.6.3 Aplicações biomédicas das ligas beta de titânio.....	56
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
4. HIPÓTESE E OBJETIVOS	58
4.1. Hipótese(s).....	58
4.2. Objetivo(s) geral(s)	59
4.3. Objetivo(s) específico(s)	59

5. REFERÊNCIAS	60
CAPÍTULO 2.....	94
ARTIGO CIENTÍFICO	95
ARTIGO CIENTÍFICO	127
CAPÍTULO 3.....	146

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Têm-se que os defeitos ósseos são prevalentes e considerados problemas emergentes na saúde pública mundial. Frente a tais questões, resulta-se diminuição de produtividade laboral, altos custos terapêuticos, mobilidade limitada além de baixa qualidade de vida com a dor e seus complexos consequentes aos pacientes afetados (ODEN et al., 2015). Sabe-se, inclusive, que apenas 5% dos pacientes com tumores malignos ósseos, como o osteossarcoma, viverão mais de dois anos, decorrendo em sérias complicações como fraturas secundárias recorrentes, dor neuropática e incapacidade funcional (MACEDO et al., 2017; CLÉZARDIN et al., 2021).

Da mesma forma, problemas periodontais como cáries, lesões traumáticas, processos inflamatórios e infecciosos, más formações congênitas, pacientes edêntulos e outras causas de perdas dentárias afetam seriamente a qualidade de vida dos pacientes (ZHOU et al., 2021; RAHLF et al., 2022; MOZZATI et al., 2022). Inclusive, o número de pacientes com problemas dentários aumenta em cerca de cinco milhões a cada ano (EGER et al., 2017).

O tecido ósseo, apesar de rígido e conectivo com elevada capacidade de autorregeneração, quando lesionado, necessita de estratégias complementares que auxiliem a regeneração óssea (COOPER et al., 2010). No caso de traumas e cirurgias ortopédicas reconstrutivas, a necessidade de um método consistente de regeneração óssea é uma prioridade, especialmente em grandes defeitos ósseos (DREYER et al., 2021). Sabe-se que a remodelação óssea, portanto, é um processo fisiológico ligado à absorção osteoclástica inicial seguido de formação óssea pelos osteoblastos. A absorção osteoclástica do substituto ósseo é um processo importante, uma vez que vai levar ao recrutamento de osteoblastos e substituição de enxerto ósseo por uma matriz tecidual óssea nova e de qualidade (DALLABRIDA et al., 2018).

Williams (2019), em “*Consensus Conference of the European Society for Biomaterials*” relataram a definição de biomaterial proposta atualmente que descreve que “biomaterial é uma substância, sintética ou natural, que foi projetada para interagir com sistemas biológicos para um propósito médico, seja

ele terapêutico para tratar, aumentar, reparar ou substituir uma função tecidual do corpo ou diagnóstico". O biomaterial ideal possui propriedades osteoindutoras, osteocondutoras, osteogênicas e osseointegrativas, ao contrário dos aloenxertos, por exemplo, que apenas possuem propriedades osteocondutoras e estão cada vez mais em escassez no mercado (JING et al., 2020; DREYER et al., 2021).

A presença de osteoblastos nas superfícies dos biomateriais denota característica osteoindutiva, pois possibilita que as células se fixem na superfície óssea e dos biomateriais. Essa característica é altamente desejável em um biomaterial, visto que está diretamente relacionada à neoformação óssea. Esta habilidade para formar tecido ósseo entre os tecidos e o material, resultando em uma interface única e resistente, é uma característica especial de materiais bioativos (DALLABRIDA et al., 2018).

Ademais, a superfície hidrofílica e modificada, estabilidade a longo prazo, propriedades antimicrobianas e efeitos antitumorais são uns dos principais requisitos nos biomateriais e que podem ser aprimorados. Conferir aos biomateriais a capacidade de prevenir infecções é de elevada importância em virtude de as infecções pós-operatórias ainda serem consideradas as principais causas de insucesso na ortopedia de implantes, pela presença de biofilmes, elevando-se seus custos (JING et al., 2020). Com a osseointegração adequada, por exemplo, tem-se a capacidade dos biomateriais de se integrarem ao osso neoformado (DALLABRIDA et al., 2018).

Na bioengenharia tecidual, dentre os biomateriais, as ligas de titânio são conhecidamente resistentes à corrosão e a elevadas temperaturas, além de serem biocompatíveis, atóxicas e com baixa densidade (CELY et al., 2018). O nióbio (Nb) e o estanho (Sn) como elementos não-tóxicos são excelentes componentes a serem sintetizados com ligas de titânio (Ti), combinando boa rigidez e aprimorando a osseointegração (MATSUMOTO et al., 2005; MIURA et al., 2011). Além disso, quando combinadas com magnésio (Mg), conferem melhor porosidade, maior concentração de oxigênio e, consequentemente, significativo crescimento e viabilidade celular (ROSSI et al., 2022a).

No entanto, as estruturas porosas têm sido relatadas como mais propícias ao crescimento bacteriano em comparação com implantes de superfície lisa (JING et al., 2020). A modificação de superfície de uma liga de titânio é, portanto,

o principal método no qual a sua capacidade osteogênica pode ser aperfeiçoada (LI et al., 2015; GAO et al., 2020). Desta forma, o *design* do biomaterial precisa equilibrar propriedades mecânicas e biológicas, inclusive composição e topografia de superfície, para resultados favoráveis a curto e longo prazo (JING et al., 2020).

Através do processo nº 2022/05953-5, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), propõe-se avaliar tratamentos de modificação de superfície e efeitos na atividade antimicrobiana de ligas β de Ti-34Nb-6Sn/Mg produzidas por metalurgia do pó para uso como biomaterial. Caracterizam-se por modificações de superfície tanto em ligas de titânio puro (TiCP) como na superfície da liga β Ti-34Nb-6Sn/Mg. As modificações de superfície serão baseadas no estudo de Capellato et al. (2021).

Diante da necessidade de biomateriais metálicos que aliem desempenho mecânico, bioatividade e resistência microbiana, as ligas β de titânio despontam como alternativas promissoras aos materiais convencionais. A adição de Nb e Sn estabiliza a fase β e reduz o módulo de elasticidade, enquanto a incorporação de Mg pode contribuir para a bioatividade e para a modulação da resposta celular. Todavia, a alta energia superficial e a porosidade inerente às ligas obtidas por metalurgia do pó favorecem a colonização bacteriana. Assim, estratégias de modificação de superfície por anodização eletroquímica e deposição de hidroxiapatita são fundamentais para aprimorar simultaneamente a osseointegração e a atividade antimicrobiana. Nesta perspectiva, o presente trabalho propõe avaliar a influência dessas modificações sobre as propriedades físico-químicas, mecânicas e biológicas da liga β Ti-34Nb-6Sn/Mg, visando consolidar seu potencial como biomaterial para regeneração óssea.

5. REFERÊNCIAS

- ABDEL-HADY, M. et al. General approach to phase stability and elastic properties of β -type Ti-alloys using electronic parameters. **Scripta Materialia**, Reino Unido, v. 55, n. 5, p. 477-480, set. 2006.
- ADLHART, C. et al., Surface modifications for anti-microbial effects in the healthcare setting: a critical overview. **Journal of Hospital Infection**, Inglaterra, v. 99, n. 3, p. 239-249, jul. 2018.
- AGHDASSI, S.J.S. et al. Gender-related risk factors for surgical site infections: results from 10 years of surveillance in Germany. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, Inglaterra, v. 8, 95, jun. 2019.
- ALLENDE-PEREZ, S.R. et al. Profile, treatment, and survival of palliative cancer patients in a middle-income country's cancer center. **American Journal of Hospice & Palliative Medicine**, EUA, v. 39, n. 4, p. 456-60, abr. 2022.
- ALP, H.; AYDIN, Ş. **Medicinal Plants and Ozone Therapy Used in Cancer**. IN: New Generation Technologies and Sustainability in Health Current Studies, p. 162-177, TAKI, F.N. et al. 2024.
- ALSHAMMARI, Y. et al. Systematic review of metal-based alloys with autogenous antibacterial capability. **Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences**, Inglaterra, v. 50, n. 4, abr. 2025.
- AN, F. et al. Effects of mindfulness-based stress reduction on cervical cancer patients undergoing concurrent radiochemotherapy. **International journal of clinical and experimental medicine**, EUA, v. 13, n. 7, p. 5076-5083, 2020.
- ANDERSON, J. et al. The longlasting relationship of distress on radiation oncology-specific clinical outcomes. **Advances in Radiation Oncology**, EUA, v. 4, n. 2, p. 354-61. abr-jun. 2019.

ANDRADAS, C. et al. The Role of Cannabinoids as Anticancer Agents in Pediatric Oncology. **Cancers**, Suíça, v. 13, 157, jan. 2021.

ANDRZEJOWSKI, P.; GIANNOUDIS, P.V. The 'diamond concept' for long bone non-union management. **Journal of Orthopaedics and Traumatology**, Itália, v. 20, n. 21, abr. 2019.

ANGELI, A.L. et al. Outcome of 119 dogs and cats treated at the acupuncture unit of the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science of the University of São Paulo State, Botucatu city, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, Brasil, v. 42, n.1, p. 68-74, fev. 2005.

ANTONOVA, E. et al. Tibia shaft fractures: Costly burden of nonunions. **BMC Musculoskeletal Disorders**, Reino Unido, v. 14, n. 42, jan. 2013.

ÅRDAL, C. et al. Antibiotic development — economic, regulatory and societal Challenges. **Nature Reviews Microbiology**, Inglaterra, v. 18, p. 267–274, maio 2020.

ARKUSZ, K. et al. Electrochemical evaluation of the compact and nanotubular oxide layer destruction under ex vivo Ti6Al4V ELI transpedicular screw implantation. **Materials**, Suíça, v. 13, n. 1, p. 176, jan. 2020.

ARMSTRONG, R.A. Risk factors for Alzheimer's disease. **Folia Neuropathologica**, Polônia, v. 57, n. 2, p. 87-105, 2019.

ASPENBERG, P.; SANDBERG, O. Distal radial fractures heal by direct woven bone formation. **Acta Orthopaedica**, Inglaterra, v. 84, p. 297–300, 2013.

BADILA, A.E. et al. Recent Advances in the Treatment of Bone Metastases and Primary Bone Tumors: An Up-to-Date Review. **Cancers**, Suíça, v. 13, n. 4229, 2021.

BAJI, P. et al. Organisational factors associated with hospital costs and patient mortality in the 365 days following hip fracture in England and Wales (REDUCE): a record-linkage cohort study. **The Lancet Healthy Longevity**, Inglaterra, v. 4, n. 8, e386-398, jul. 2023.

BANERJEE, D.; WILLIAMS, J.C. Perspectives on titanium science and technology. **Acta Materialia**, Inglaterra, v. 61, n. 3, 844e79, 2013.

BARCESSAT, A.R.P. et al. REAC antalgic neuro modulation in chronic post herpetic Neuralgia. **Journal of Personalized Medicine**, Suíça, v. 13, n. 4, p. 653, abr. 2023.

BASIJI, K. et al. The critical role of gut-brain axis microbiome in mental disorders. **Metabolic Brain Disease**, EUA, v. 38, p. 2547–2561, jul. 2023.

BHANDARKAR, S. et al. Current scenario and potential of music therapy in the management of diseases. **Behavioural Brain Research**, Holanda, v. 458, 114750, fev. 2024.

BIGHAM-SADEGH, A. et al. Effects of Adipose Tissue Stem Cell Concurrent with Greater Omentum on Experimental Long-Bone Healing in Dog. **Connective Tissue Research**, Reino Unido, v. 53, n. 4, 334–342, fev. 2012.

BIPARVA, A.J. et al. Global depression in breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, EUA, v. 18, n. 7, e0287372, jul. 2023.

BOHARA, S.; SUTHAKORN, J. Surface coating of orthopedic implant to enhance the osseointegration and reduction of bacterial colonization: a review. **Biomaterials Research**, EUA, v. 26, n. 1, p. 1-17, jun. 2022.

BOTEZATU, A. et al. The Utility of Medical Ozone as Integrative Tool in The Treatment of Gastric Cancer. **American Journal of Medical and Clinical Research & Reviews**, EUA, v. 4, n. 5, p. 1-11, maio 2025.

BOTTLANG, M. et al. Far cortical locking can improve healing of fractures stabilized with locking plates. **The Journal of Bone and Joint Surgery American**, EUA, v. 2010, n. 92, p. 1652–1660, jul. 2010.

BOYCE, B.F.; XING, L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, EUA, v. 473, n. 2, p. 139–146, mar. 2008.

BOYCE, B.F. et al. Regulation of bone remodeling and emerging breakthrough drugs for osteoporosis and osteolytic bone metastases. **Kidney International**, Holanda, v. 63, n. 85, p. S2–S5, jun. 2003.

BRAMLEY, P. et al. Risk factors for postoperative delirium: an umbrella review of systematic reviews. **International Journal of Surgery**, EUA, v. 93, 106063, set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Cuidados Paliativos, 2ª edição, 2023. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2023/manual-de-cuidados-paliativos-2a-edicao/view> >. Acesso em: 17. Ago. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006 aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.htm > Acesso em: 16. Ago. 2025.

CALCINOTTO, A. et al. Cellular senescence: aging, cancer, and injury. **Physiological Reviews**, EUA, v.99, p. 1047-1078, abr. 2019.

CAMPISI, J. et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. **Nature**, Inglaterra, v. 571, p. 183-192, jul. 2019.

CAPELLATO, P. et al. Titanium-Tantalum alloy surface modification by hidroxyapatite layer on TiO₂ nanotubes: effect on microbial activity. **Materials Research**, Brasil, v. 24, n. 6, set. 2021.

CAPELLATO, P. et al. Fibroblast functionality on novel Ti30Ta nanotube array. **Materials Science and Engineering**, Holanda, v. 32, n. 7, p. 2060-67, out. 2012.

CAPIZZI, A. et al. 2020. Traumatic brain injury an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. **Medical Clinics of North America**, EUA, v. 104, n. 2, p. 213-238, mar. 2020.

CASTILHO, R.K. et al. **Manual de cuidados paliativos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Academia Nacional de Cuidados Paliativos: Atheneu; 2021.

CELY, M.M. et al. Effect of heating rate on the mechanical properties and corrosion resistance of titanium alloy modified. **Ingeniare Revista chilena de ingenieria**, Chile, v. 26, n. 4, p. 577–584, dez. 2018.

CHACUR, E.P. et al. Obesidade e osteoartrite de joelhos: perfil epidemiológico de usuários do Sistema Único de Saúde. **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer**, Brasil, v. 14, n. 25, p. 1600-1612, jun. 2017.

CHAN, A.K.Y. et al. Diet, Nutrition, and Oral Health in Older Adults: A Review of the Literature. **Dentistry Journal**, Suíça, v. 11, n.9, 222, set. 2023.

CHAN, A.K.Y. et al. A Systematic Review on Caries Status of Older Adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Suíça, v. 18, n. 20, 10662, out. 2021.

CHAPPLE, I.L. et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: Consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. **Journal of Clinical Periodontology**, Dinamarca, v. 44, Suppl. S18, p. S39–S51, mar. 2017.

CHELLES, P.A. et al. Construção de um Guia para Avaliação e Manejo Fisioterapêutico da Dor em Pacientes com Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Brasil, v. 70, n. 1, e-154522, jan./fev./mar. 2024.

CHEN, Y. et al. Mesenchymal stem cells: A promising candidate in regenerative medicine. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Reino Unido, v. 40, p. 815–820, 2008.

CHEN, X. et al. Elucidating the corrosion-related degradation mechanisms of a Ti-6Al-4V dental implant. **Dental Materials**, Japão, v. 36, n. 3, p. 431-441, mar. 2020.

CHENG, X. et al. Novel diketopyrrolopyrrole NIR-II fluorophores and DDR inhibitors for in vivo chemo-photodynamic therapy of osteosarcoma. **Chemical Engineering Journal**, Holanda, v. 446, part 2, 136929, out. 2022.

CHENG, L.D. **Fórmulas magistrales chinasas**. São Paulo: Roca, 2007.

CHO, M.I.; GARANT, P.R. Development and general structure of the periodontium. **Periodontology 2000**, Dinamarca, v. 24, p. 9-27, out. 2000.

CHOW, E.J.; MERMEL, L.A. More Than a Cold: Hospital-Acquired Respiratory Viral Infections, Sick Leave Policy, and A Need for Culture Change. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Inglaterra, v. 39, n. 7, p. 861-862, jul.

2018.

CIBOROWSKA, P. et al. The Effect of Music on Livestock: Cattle, Poultry and Pigs. **Animals**, Suíça, v. 11, 3572, dez. 2021.

CLEZÁRDIN, P. et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers. **Physiological reviews**, EUA, v. 101, n. 3, p. 797-855, jul. 2021.

CLEEMPOT, S. et al. Additively manufactured titanium scaffolds and osteointegration – meta-analyses and moderator-analyses of in vivo biomechanical testing. **Biomaterials Research**, EUA, v. 25, n. 18, p. 1-17, jun. 2021.

COELHO, P.G.; JIMBO, R. Osseointegration of metallic devices: current trends based on implant hardware design. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, EUA, v. 561, p. 99–108, nov. 2014.

COOPER, G. et al. Testing the “critical-size” in calvarian bone defects: Revisiting the concept of a critical-sized defect (CSD). **Plastic and Reconstructive Surgery**, EUA, v. 125, n. 6, p. 1685-92, jun. 2010.

CRICHTON, M. et al. Effect of a standardized ginger root powder regimen on chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, EUA, v. 124, n. 3, p. 313–330, e6, mar. 2024

CYPHERT, E.L.; Von RECUM, H.A. Emerging technologies for long-term antimicrobial device coatings: Advantages and limitations. **Experimental Biology and Medicine**, EUA, v. 242, n.8, p. 788–798, abr. 2017.

DALLABRIDA, A.L. et al. Caracterização de biocerâmica de fosfatos de cálcio microestruturada em diferentes composições em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Brasil, v. 38, n. 7, p. 1327-36, jul. 2018.

DARBY, E.M. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. **Nature Reviews Microbiology**, Inglaterra, v. 21, p. 280–295, maio 2023.

DELJOU, A.; GOUDARZI, S. Green extracellular synthesis of the silver nanoparticles using thermophilic *Bacillus* sp. AZ1 and its antimicrobial activity against several human pathogenetic bacteria. **Iranian Journal of Biotechnology**, v. 14, n. 2, p. 25-32, jun. 2016.

DENCKER, E.E. et al. Postoperative complications: an observational study of trends in the United States from 2012 to 2018. **BMC Surgery**, Inglaterra, v. 21, n. 1, 393, nov. 2021.

DERVISBEGOVIĆ, S. et al. Effect of Low-Level Laser Therapy on Periodontal Host Cells and a Seven-Species Periodontitis Model Biofilme. **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v. 26, n. 14, 6803, jul 2025.

DRAGO, M.A. et al. Avaliação ex vivo das propriedades mecânicas em flexão de placas ósseas bovina na osteossíntese de tíbias de coelhos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, Brasil, v. 37, n. 3, p. 245-249, jul/set. 2015.

DREYER, C.H. et al. Vascular endothelial growth factor and mesenchymal stem cells revealed similar bone formation to allograft in a sheep model. **BioMed Research International**, EUA, v. 2021, 6676609, mar. 2021.

EGER, M. et al. Scaling of titanium implants entrains inflammation-induced osteolysis. **Scientific Reports**, Reino Unido, v. 7, 39612, jan. 2017.

EGHBALI, M. et al. The Effect of Aromatherapy with Peppermint Essential Oil on Nausea and Vomiting in the Acute Phase of Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. **Journal of Babol University of Medical Sciences**, Irã, v. 20, n. 9, p. 66–71, set. 2018.

EKEGREN, C.L. et al. Incidence, Costs and Predictors of Non-Union, Delayed

Union and Mal-Union Following Long Bone Fracture. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Suíça, v. 15, n. 12, p. 2845, dez. 2018.

ELORRIAGA, C.F. et al. Full spectrum cannabis oil combined with omega-3 fish oil for neuropathic pain management: a novel therapeutic approach. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Inglaterra, v. 77, n. 8, p. 1097-1108, ago. 2025.

ELLURU, S.R. et al. Antiangiogenic properties of viscum album extracts are associated with endothelial cytotoxicity. **Anticancer Research**, Grécia, v. 29, n. 8, p. 2945–2950, 2009.

ETGES, A.P.B.D.S. et al. Advances in Value-Based Healthcare by the Application of Time-Driven Activity-Based Costing for Inpatient Management: A Systematic Review. **Value in Health**, Inglaterra, v. 23, n. 6, p. 812-23, jun. 2020

EYMARD, F. et al. Indications and contraindications to platelet - rich plasma injections in musculoskeletal diseases in case of infectious, oncological and haematological comorbidities: A 2025 formal consensus from the GRIIP (International Research Group on Platelet Injections). **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, Alemanha, v. 33, p. 2293-2306, jan. 2025.

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**, Holanda, v. 163, p. 321-28, dez. 2018.

FILLINGHAM, Y.; JACOBS, J. Bone grafts and their substitutes. **The Bone & Joint Journal**, Reino Unido, v. 98-B, n.1, p. 6–9, jan. 2016.

FISCHER, V.; HAFFNER-LUNTZER, M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, Reino Unido, v. 123, p. 14-21, 2022.

FITZCHARLES, M.A. et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. **Lancet**, Inglaterra, v. 397, p. 2098–2110, 2021.

FUJII, S. et al. Hydroxyapatite nanoparticles as particulate emulsifier: fabrication of hydroxyapatite-coated biodegradable microspheres. **Langmuir**, EUA, v. 25, n. 17, p. 9759-9766, jun. 2009.

FUJIOKA-KOBAYASHI, M. et al. Cytotoxicity and Gene Expression Changes of a Novel Homeopathic Antiseptic Oral Rinse in Comparison to Chlorhexidine in gingival Fibroblasts. **Materials**, Suíça, v. 13, n. 14, 3190, p. 1-9, jul. 2020.

FUJISAWA, H. et al. Effects of intramedullary nails composed of a new b-type Ti-NbSn alloy with low Young's modulus on fracture healing in mouse tibiae. **Journal of Biomedical Material Research Part B**, EUA, v. 106B, n. 8, p. 2841–2848, jan. 2018.

GALEA, G.L. et al. Making and shaping endochondral and intramembranous bones. **Developmental Dynamics**, EUA, v. 250, n.3, p. 414-449, mar. 2021.

GANTZ, O. et al. The cost of surgical site infections after colorectal surgery in the United States from 2001 to 2012: a longitudinal analysis. **The American Surgeon**, EUA, v. 85, n. 2, p. 142-149, fev. 2019.

GAO, P. et al. Biofunctional magnesium coated Ti6Al4V scaffold enhances osteogenesis and angiogenesis in vitro and in vivo for orthopedic application. **Bioactive Materials**, Holanda, v. 5, n. 3, p. 680-693, set. 2020.

GAO, F. et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. **Cell Death & Disease**, Reino Unido, v. 7, e2062, jan. 2016.

GASHAW, M. et al. Emergence of high drug-resistant bacterial isolates from

patients with health care associated infections at Jimma University medical center: a cross-sectional study. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, Inglaterra, v. 7, n. 1, nov. 2018.

GE, L. et al. Acupuncture for cancer pain: an evidence-based clinical practice guideline. **Chinese Medicine**, Inglaterra, v. 17, 8, jan. 2022

GEETHA, M. et al. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants – a re-view. **Progress in Materials Science**, Reino Unido, v. 54, p. 397–425, maio 2009.

GENG, J.; ZHOU, R. Effect of aromatherapy on postoperative nausea and vomiting in patients with gynecologic malignant tumors. **Chinese Cancer Clinic and Rehabilitation**, China, v. 28, n. 1, p. 4–8, 2021.

GERRAND, C.; FURTADO, S. Issues of survivorship and rehabilitation in soft tissue sarcoma. **Clinical Oncology**, Inglaterra, v. 29, n. 8, p. 538–545, ago. 2017.

GHIASI, M.S. et al. Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods. **Bone Reports**, EUA, v. 6, p. 87–100, jun. 2017.

GIANNOUDIS, P.V. et al. Bone substitutes: An update. **Injury**, Reino Unido, v. 36, n. 3, S20–S27, nov. 2005.

GIANNOUDIS, P.V. et al. Fracture healing: The diamond concept. **Injury**, Reino Unido, v. 38, Suppl. 4, S3–S6, set. 2007.

GLICK, M. et al. A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. **Journal of the American Dental Association**, EUA, v. 147, p. 915–17, fev. 2017.

GONDIVKAR, S.M. et al. Nutrition and oral health. **Disease-a-Month**, EUA, v. 65, n. 6, p. 147-154, jun. 2019.

GONZÁLEZ-MARTIN, D. et al. Economic impact of periprosthetic hip fractures. **Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología**, Espanha, v. 66, p.477-484, abr. 2022.

GOSWAMI, P. et al. Ozone: An Adjunct in Dental Treatment. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, Índia, v. 16, n. 1, p. S2- S4, nov. 2023.

GRANT, C.A. et al. Comparison of mechanical and ultrasound elastic modulus of ovine tibial cortical bone. **Medical Engineering & Physics**, Reino Unido, v. 36, n. 7, p. 869-874, jul. 2014.

GUIMARÃES, R.P. et al. Total hip arthroplasty in the public health system Of São Paulo: comparing types of fixation. **Acta Ortopédica Brasileira**, Brasil, v. 30, n. 5, p. 1-7, 2022.

GUO, Y. et al. The bone tissue compatibility of a new Ti35Nb2Ta3Zr alloy with a low Young's modulus. **International Journal of Molecular Medicine**, Grécia, v. 31, p. 689–697, jan. 2013.

HANAWA, T. Titanium-tissue interface reaction and its control with surface treatment. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, Suíça, v. 7, jul. 2019.

HARRIS, M.A.; HAWKINS, C.J. Recent and ongoing research into metastatic osteosarcoma treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v. 23, n. 7, 3817, mar. 2022.

HELWIG, P. et al. Periprosthetic joint infection – effect on quality of life. **International Orthopedics**, Alemanha, v. 38, n. 5, p. 1077–1081, 2014.

HOTT, M.V. et al Desenvolvimento de filme de TiO₂ produzidos por tratamento eletroquímico sobre a liga Ti6Al4V: sua caracterização físico-química e mecânica. **Revista Matéria**, Brasil, v. 25, n. 4., 2020.

HOU, Y.et al. Effect of aromatic massage therapy on chemotherapy-related nausea and vomiting in patients with advanced lung cancer. **Chinese Journal of Practical Nursing**, China, v. 7, n. 34, p. 495–501, 2018.

HU, R. et al. A Runx2/miR-3960/miR-2861 regulatory feedback loop during mouse osteoblast differentiation. **Journal of Biological Chemistry**, EUA, v. 286, n. 14, p. 12328–12339, fev. 2011.

IAMAROON, A. et al. Incidence of and risk factors for postoperative delirium in older adult patients undergoing noncardiac surgery: a prospective study. **BMC Geriatrics**, Inglaterra, v. 20, n. 1, p. 1-8, fev. 2020.

IASP. International Association for the Study of Pain (Associação Internacional para o Estudo da Dor). Terminologia “nociplástica”, *background*. Disponível em: < <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>>. Acesso em: 17. Ago. 2025.

IKEDA, N. et al. The early neutrophil-committed progenitors aberrantly differentiate into immunoregulatory monocytes during emergency myelopoiesis. **Cell Reports**, Holanda, v. 42, n. 3, 112165, mar. 2023.

ISCO3, International Scientific Committee of Ozone Therapy. Madrid Declaration on Ozone Therapy, 3rd edition, 2020. Disponível em: < <https://isco3.org/madrid-declaration-on-ozone-therapy-isco3-3rd-edition-2020-103-pages/>>. Acesso em: 17. Ago. 2025.

IWAMOTO, T. et al. Effect of hydroxyapatite surface morphology on cell adhesion. **Materials Science and Engineering C**, Holanda, v. 69, p. 1263-67,

jul. 2016.

JARAMILLO-CAZCO, P. et al. Ozono intraperitoneal para mejorar calidad de vida relacionada a la salud em Osteosarcoma Convencional IV. **FACSalud-UNEMI**, Espanha, v. 8, n. 15, p. 79-87, dez. 2024-maio 2025.

JIANG, F. et al. Global burden of disease for musculoskeletal disorders in all age groups, from 2024 to 2050, and a bibliometric-based survey of the status of research in geriatrics, geriatric orthopedics, and geriatric orthopedic diseases. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, Inglaterra, v. 20, n. 1, p.1-13, fev. 2025.

JING, Z. et al. Functionalization of 3D-printed titanium alloy orthopedic implants: a literature review. **Biomedical Materials**, Reino Unido, v. 15, 052003, ago. 2020.

JOANITTI, G. A., MORAIS, P. C., & AZEVEDO, R. B., **Nanotecnologia: considerações em materiais, saúde e meio ambiente** – Brasília: Editora Universidade de Brasília, 2022.

JONES, R.L.; CESNE, A.L. Quality of life and patients' expectations in soft tissue sarcoma. **Future Oncology**, Inglaterra, v. 14, n. 10, p. 51–62, maio 2018.

JUNG, D-I. et al. A comparison of autologous and allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in canine spinal cord injury. **Journal of the Neurological Sciences**, Holanda, v. 285, p. 67–77, out. 2009.

KARLSEN, O.E. et al. Rifampin combination therapy in staphylococcal prosthetic joint infections: a randomized controlled trial. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, Inglaterra, v. 15, n. 1, 365, ago. 2020.

KAUR, K. et al. Bitter and sweet taste perception: relationships to self-reported oral hygiene habits and oral health status in a survey of Australian adults. **BMC**

Oral Health, Inglaterra, v. 21, 553, out. 2021.

KEYAK, J.H. et al. Predicting proximal femoral strength using structural engineering models. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, EUA, v. 437, p. 219-28, ago. 2005.

KHAN, K.T. et al. Geriatric physiology and the frailty syndrome. **Anesthesiology Clinics**, EUA, v. 37, n. 3, p. 453–474, set. 2019.

KHAN, W.S. et al. An Osteoconductive, Osteoinductive, and Osteogenic Tissue- Engineered Product for Trauma and Orthopaedic Surgery: How Far Are We? **Stem Cells International**, EUA, 2012.

KHATOON, Z. et al. Bacterial Biofilm Formation on Implantable Devices and Approaches to Its Treatment and Prevention. **Heliyon**, Inglaterra, v. 4, n. 12, e01067, dez. 2018.

KIM, Y.W. et al. Integration of single-cell transcriptomes and biological function reveals distinct behavioral patterns in bone marrow endothelium. **Nature Communications**, Inglaterra, v. 13, n. 1, 7235, nov. 2022.

KLEINSIMON, S. et al. *Viscum* *TT* induces apoptosis and alters IAP expression in osteosarcoma in vitro and has synergistic action when combined with different chemotherapeutic drugs. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, Inglaterra, v. 17, 26, jan. 2017.

KOSEK, E. The concept of nociplastic pain—where to from here? **Pain**, EUA, v. 165, n.11, p. 50-57, nov. 2024.

KOSEK, E. et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. **Pain**, EUA, v. 162, n. 11, p. 2629–34, nov. 2021.

KRONENBERG, H.M. Developmental regulation of the growth plate. **Nature**,

Inglaterra, v. 423, n. 6937, p. 332-336, maio 2003.

KUHN, S. et al. Treatment of distal intraarticular tibial fractures: A biomechanical evaluation of intramedullary nailing vs. angle-stable plate osteosynthesis. **Injury**, Reino Unido, v. 46, n. 4, S99–S103, out. 2015.

KULTERER, B. et al. Gene expression profiling of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow during expansion and osteoblast differentiation. **BMC Genomics**, EUA, v. 8, n. 70, mar. 2007.

LEE, C.H. et al. Rehabilitation of advanced cancer patients in palliative care unit. **Annals of Rehabilitation Medicine**, Coreia do Sul, v. 42, n. 1, p. 166-74, fev. 2018.

LEE, N-H. et al. Dual actions of osteoclastic-inhibition and osteogenic-stimulation through strontium-releasing bioactive nanoscale cement imply biomaterial-enabled osteoporosis therapy. **Biomaterials**, Reino Unido, v. 276, 121025, set. 2021.

LEONARD, H. Live music therapy during rehabilitation after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. **Journal of Music Therapy**, EUA, v. 56, n. 1, p. 61–89, fev. 2019.

LI, C. et al. Humanistic Health Management and Cancer: Associations of Psychology, Nutrition, and Exercise with Cancer Progression and Pathogenesis. **Advanced Science**, Alemanha, v. 11, n. 22, 2400665, p. 1-31, mar. 2024.

76

LI, Y. et al. Improving Osteointegration and Osteogenesis of Three-Dimensional Porous Ti6Al4V Scaffolds by Polydopamine-Assisted Biomimetic Hydroxyapatite Coating. **ACS Applied Materials & Interfaces**, EUA, v. 7, n. 10, fev. 2015.

LIGT, K.M. et al. The impact of health symptoms on health-related quality of life in early-stage breast cancer survivors. **Epidemiology**, EUA, v. 178, p. 703-711, set. 2019.

LIMA, T.W.K. et al. Nanopartículas sólidas lipídicas e sua aplicação na entrega de compostos ativos naturais. **Brazilian Journal of Development**, Brasil, v.7, n.12, p. 110306-110330, dez. 2021

LIN, X. et al. Orthopedic implant biomaterials with both osteogenic and anti-infection capacities and associated in vivo evaluation methods. **Nanomedicine**, Irã, v. 13, n. 1, p. 123-142, jan. 2017.

LINDIG, A.M. et al. Musical dogs: A review of the influence of auditory enrichment on canine health and behavior. **Animals**, Suíça, v. 10, 127, jan. 2020.

LIPSKY, M.S. et al. Oral Health and Older Adults: A Narrative Review. **Dentistry Journal**, Suíça, v. 12, n. 30, fev. 2024.

LIU, Y. et al. Role of implants surface modification in osseointegration: A systematic review. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, EUA, v. 108, n. 3, p. 470–48, mar. 2020.

LIU, Y.K. et al. Cytotoxicity and genotoxicity in liver cells induced by cobalt nanoparticles and ions. **Bone Joint Research**, Inglaterra, v. 5, p. 461-469, jul. 2016.

LOI, F. et al. Inflammation, fracture and bone repair. **Bone**, EUA, v. 86, p. 119-130, maio 2016.

LONG, S. et al. A comprehensive review of surface modification techniques for enhancing the biocompatibility of 3D-printed titanium implants. **Coatings**, Suíça, v. 13, 1917, nov. 2023.

LONGHI, A. et al. Long-Term Follow-up of a Randomized Study of Oral Etoposide versus Viscum album Fermentatum Pini as Maintenance Therapy in Osteosarcoma Patients in Complete Surgical Remission after Second Relapse. **Sarcoma**, EUA, v. 2020, 8260730, p. 1-9, abr. 2020.

LOPES, C.C.A. et al. Effectiveness of Photobiomodulation Therapy on Human Bone Healing in Dentistry: A Systematic review. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, EUA, v.40, n.7, p.440-453, jul. 2022.

LOPEZ, C.D. et al. Osseodensification for enhancement of spinal surgical hardware fixation. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, Holanda, v. 69, p. 275–281, maio 2017.

MAAS, A.I.R. et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. **The Lancet Neurology**, Inglaterra, v. 21, n. 11, p. 1004–1060, nov. 2022

MACEDO, F. et al. Bone metastases: an overview. **Oncology Reviews**, Itália, v. 11, n. 1, p. 321, maio 2017.

MAIXNER, W. et al. Overlapping chronic pain conditions: implications for diagnosis and classification. **Journal of Pain**, EUA, v. 17, n. 9, p. T93–107, set. 2016.

MALHEIROS, J.; SIMÕES, M. **Antimicrobial resistance of biofilms in medical devices**. IN: Biofilms and Implantable Medical Devices, p. 97-113, 2017.

78

MALIK, T. et al. Dental ozone: A boon for dentistry. **Indian Journal of Dental Sciences**, Índia, v.12, n. 1, jan. 2020.

MANN, N.; THOMAS, S.N. **The Convergence of Complementary, Alternative**

& Conventional Health Care: Educational Resources for Health Professionals
Titles in the series include: Acknowledgments, 2004.

MANSOORIANFAR, M. et al. Surface modification of orthopedic implants by optimized fluorine-substituted hydroxyapatite coating: enhancing corrosion behavior and cell function. **Ceramics International**, Reino Unido, v. 46, n. 2, p. 2139-46, fev. 2020.

MAO, J.J. et al. Integrative oncology: Addressing the global challenges of cancer prevention and treatment. **CA A Cancer Journal for Clinicians**, USA, v. 72, n. 2, p. 144-164, mar. 2022.

MARENZANA, M.; ARNETT, T.R. The key role of the blood supply to bone. **Bone Research**, Inglaterra, v. 1, p. 203–215, 2013.

MARTINS-NEVES, S.R. et al. Self-Renewal and Pluripotency in Osteosarcoma Stem Cells' Chemoresistance: Notch, Hedgehog, and Wnt/ β -Catenin Interplay with Embryonic Markers. **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v. 24, n. 9, 8401, maio 2023.

MARZORATI, C. et al. Psychosocial factors associated with quality of life in cancer patients undergoing treatment: an umbrella review. **Health and Quality of Life Outcomes**, Inglaterra, v. 23, 31, p. 1-18, abr. 2025.

MATSUMOTO, H. et al. Beta TiNbSn Alloys with Low Young's Modulus and High Strength. **Materials Transactions**, Japão, v. 46, p. 1070–1078, 2005. 79

MATTIONI, A.; RODRIGUES JR, L.F. Modificações da superfície de titânio: revisão de métodos e seu efeito osteointegrador e antibiofilme. **Disciplinarum Scientia**, Brasil, v. 23, n. 1, p. 59-74, mar. 2022.

MEGELE, R. et al. Intra-tumoral treatment with oxygen-ozone in glioblastoma: A systematic literature search and results of a case series. **Oncology letters**,

Grécia, v. 16, n. 5, p. 5813-5822, set. 2018.

MENCALHA, R.; AVILA, L. IN: **Dor Crônica em Cães e Gatos, Avaliação e Tratamento com Base em Mecanismos** – Abordagem Prática, Editora Manole, 2025.

MESSINA, A.M. et al. A step-by-step procedure for bone regeneration using calcium phosphate scaffolds: from site preparation to graft placement. **The Journal of Craniofacial Surgery**, EUA, v. 30, n. 1, jan. 2019.

MEYER, F. et al. Caries Etiology and Preventive Measures. **European Journal of Dentistry**, Turquia, v. 18, n. 3, p. 766–776, jul. 2024.

MIGLIORATI, C.A. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. **The Lancet Oncology**, Inglaterra, v. 7, n. 6, p. 508–14, jun. 2006.

MING, D.Y. et al The impact of depth of infection and postdischarge surveillance on rate of surgical-site infections in a network of community hospitals. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Inglaterra, v. 33, n. 3, p. 276-282, 2012.

MIURA, K. et al. The bone tissue compatibility of a new Ti–Nb–Sn alloy with a low Young's modulus. **Acta Biomaterialia**, Reino Unido, v. 7, p. 2320–2326, maio 2011.

MOREAU, J. et al. Tissue-Engineered Bone Serves as a Target for Metastasis of Human Breast Cancer in a Mouse Model. **Cancer Research**, USA, v. 67, n. 21, p. 10304-10308, nov. 2007.

80

MOZZATI, M. et al. Healing of alveolar sockets treated with concentrated growth factors: a split-mouth study. **Materials**, Suíça, v. 15, 4859, jul. 2022.

MUNDY, G.R. Osteoporosis and inflammation. **Nutrition Reviews**, EUA, v. 65,

n. 12, p. S147–S151, dez. 2007.

MUNIZ, T.D.T.P. et al. Mesenchymal Stem Cells and Tissue Bioengineering Applications in Sheep as Ideal Model. **Stem Cells International**, EUA, v. 2024, 5176251, p. 1-12, set. 2024.

MUKHERJEE, S.; BASSLER, B.L. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. **Nature Reviews Microbiology**, Inglaterra, v. 17, n. 6, p. 371-382, jun. 2019.

NAITO, G.M. et al. Primary total knee arthroplasties under the Brazilian Public Health Unic System (SUS) - Number of procedures, regional distribution, hospitalization costs, average length of hospital stay and mortality (2012-2021). **Research, Society and Development**, Brasil, v. 11, n. 5, e38711518548, abr. 2022.

NGUYEN, K.T. et al. Effects of music intervention on anxiety, depression, and quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. **Supportive Care in Cancer**, Alemanha, v. 30, p. 5615-5626, fev. 2022.

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

NITAHARA-KASAHARA, Y. et al. Long-term Engraftment of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells That Differentiate to Form Myogenic Cells in Dogs With Duchenne Muscular Dystrophy. **Molecular Therapy**, EUA, v. 20, n. 1, p. 168–177, jan, 2012.

81

O'CONNOR, J.P. et al. Poor dietary intake of nutrients and food groups are associated with increased risk of periodontal disease among community-dwelling older adults: A systematic literature review. **Nutrition Reviews**, EUA, v. 78, n. 2, p. 175–188, fev. 2020.

ODEN, F. et al. Potent anti-tumor response by targeting B cell maturation antigen (BCMA) in a mouse model of multiple myeloma. **Molecular Oncology**, Holanda, v. 9, n. 7, p. 1348-58, ago. 2015.

OFIR, R. et al. Medical marijuana use for pediatric oncology patients: Single institution experience. **Pediatric Hematology and Oncology**, Inglaterra, v. 36, n. 5, p. 255–266, ago. 2019.

OH, J.K. et al. The influence of surface chemistry on the kinetics and thermodynamics of bacterial adhesion. **Scientific Reports**, Reino Unido, v. 81, n. 8, p.1-13, nov. 2018.

OLIVEIRA, S.P. **Laserterapia**. IN: OLIVEIRA, S.P.; PEDRO, C.R.; SANTOS, R.; ACHKAR, R. Reabilitação animal: Fisioterapia e Acupuntura Veterinária. Editora Vilesi, SP, 2018.

OMI, M.; MISHINA, Y. Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling. **Genesis**, EUA, v. 60, n. 8-9, e23490, set. 2022.

OMS – Organização Mundial de Saúde. Relatório Global sobre Saúde Bucal, 2022. Disponível: < <https://www.who.int/team/noncommunicable-diseases/global-status-report-on-oral-health-2022>>. Acesso em: 16. Ago. 2025.

OMS – Organização Mundial de Saúde. **Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde**, 2015. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>>. Acesso em: 16. Ago. 2025.

82

PALOMARES, K.T. et al. Mechanical stimulation alters tissue differentiation and molecular expression during bone healing. **Journal of Orthopaedic Research**, Inglaterra, v. 27, n. 9, p. 1123–1132, set. 2009.

PALSIS, J.A. et al. The Cost of Joint Replacement: Comparing Two Approaches to Evaluating Costs of Total Hip and Knee Arthroplasty. **Journal of**

Bone and Joint Surgery, EUA, v. 100, n. 4, p. 326-33, fev. 2018.

PARK, J.; LAKES, R. **Biomateriais: Uma Introdução**. 3ª ed. EUA: Springer; 2007.

PEDRETTI, L. et al. Role of Nutrition in Pediatric Patients with Cancer. **Nutrients**, Suíça, v. 15, 710, jan. 2023.

PEI, Z. et al. *Xuefu Zhuyu* decoction promotes synaptic plasticity by targeting miR-191a-5p/BDNF-TrkB axis in severe traumatic brain injury. **Phytomedicine**, Alemanha, v. 129, 155566, mar. 2024.

PENG, J. et al. Low intensity near-infrared light promotes bone regeneration via circadian clock protein cryptochrome 1. **International Journal of Oral Science**, Inglaterra, v. 14, 53, nov. 2022.

PERES, M.A. et al. Oral Health 1 – Oral disease: a global public health challenge. **The Lancet**, Inglaterra, v. 394, p. 249-260, set. 2019.

PERIKAMANA, S.K.M. et al. Frontiers in research for bone biomaterials. **Dental implants and bone grafts**, Elsevier, v. 6, n. 2, p. 307-32, 2020.

PHILLIPS, A. M. Overview of the fracture healing cascade. **Injury**, Inglaterra, v. 36, p. S5–S7, 2005.

PIETSCH, F. et al. Selection of resistance by antimicrobial coatings in the healthcare setting. **Journal of Hospital Infection**, Inglaterra, v. 106, n. 1, p. 115-125, set. 2020.

83

PIKTEL, Ewelina et al. Recent insights in nanotechnology-based drugs and formulations designed for effective anti-cancer therapy. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 14, n. 1, p.39, mai. 2016.

PINA, L.T.S. et al. γ -Terpinene complexed with β -cyclodextrin attenuates

spinal neuroactivity in animals with cancer pain by Ca²⁺ channel block. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Inglaterra, v. 74, p. 1629-1639, ago. 2022.

POPE, K. **Integrative Oncology**. Chapter 22. IN: **Integrative Veterinary Medicine**. MUSHTAQ, A.; MEMON; HUIHENG, XIE. John Wiley & Sons. 2023.

PUIU, R.A. et al. **Properties of biofilms developed on medical devices**. IN: **Biofilms and Implantable Medical Devices**. Y. DENG; W. LV, Woodhead Publishing. p. 25-46, 2017.

QU, S. et al. "Medicine food homology" plants promote periodontal health: antimicrobial, anti-inflammatory, and inhibition of bone resorption. **Frontiers in Nutrition**, Suíça, v. 10, 1193289, p. 1-21, jun. 2023.

QUAN, K. et al. On-demand pulling-off of magnetic nanoparticles from biomaterial surfaces through implant-associated infectious biofilms for enhanced antibiotic efficacy. **Materials Science and Engineering: C**, Holanda, v. 131, 112526, dez. 2021.

QUING, Y. et al. Potential antibacterial mechanism of silver nanoparticles and the optimization of orthopedic implants by advanced modification technologies. **International Journal of Nanomedicine**, Nova Zelândia, v. 13, p. 3311-3327, jun. 2018.

QIU, P. et al. Periosteal matrix-derived hydrogel promotes bone repair through an early immune regulation coupled with enhanced angio- and osteogenesis. **Biomaterials**, Inglaterra, v. 227, 119552, jan. 2020.

84

RAHLF, B. et al. Novel approach for treating challenging implant-borne maxillary dental rehabilitation cases of cleft lip and palate: a retrospective study. **International Journal of Implant Dentistry**, Alemanha, v. 8, n. 6, fev. 2022.

RAO, S.H. et al. Natural and synthetic poly-mers/bioceramics/bioactive

compounds-mediated cell signalling in bone tissue engineering. **International Journal of Biological Macromoles**, Holanda, v. 110, p. 88–96, abr. 2018.

RHO, J.Y. et al. The anisotropic young's modulus of equine secondary osteons and interstitial bone determined by nanoindentation. **Journal of Experimental Biology**, Reino Unido, v. 204, maio 2001.

RIBEIRO, M. et al. Infection of Orthopedic Implants With Emphasis on Bacterial Adhesion Process and Techniques Used in Studying Bacterial-Material Interactions. **Biomatter**, EUA, v. 2, n.4, p. 176–194, out-dez. 2012.

RINONAPOLI, G. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v. 22, n. 4, 2105, fev. 2021.

RODD, C. et al. Evaluating and optimizing bone health in children with chronic health conditions. **Paediatrics and Child Health**, Canadá, v. 27, n. 4, p. 232–236, jul. 2022.

RODRIGUES, L. B. Aplicações de biomateriais em ortopedia. **Estudos Tecnológicos em Engenharia**, Brasil, v. 9, n. 2, p. 63-76, dez. 2013.

ROJAS, G.A. et al. International trends in incidence of osteosarcoma (1988-2012). **International Journal of Cancer**, EUAa, v. 149, n. 5, p. 1044-1053, set. 2021.

ROOPSAWANG, I. et al. Frailty as a mediator of postoperative delirium in older adults undergoing orthopedic surgery: A causal mediation analysis. **International Journal of Nursing Studies Advances**, Holanda, v. 7, 100247, set. 2024. ⁸⁵

ROSETI, L. et al. Scaffolds for bone tissue engineering: State of the art and new perspectives. **Materials Science and Engineering: C**, Holanda, v. 78, p. 1246-1262, set. 2017.

ROSSI, M.C. et al. Evaluation of the Physical and Biological Properties of Ti-34Nb-6Sn/Mg alloy obtained by powder metallurgy for use as biomaterial.

Materials Research, Brasil, v. 25, e20210233, jan. 2022a.

ROSSI, M.C. et al. Mechanical, corrosion, and ion release studies of Ti-34Nb-6Sn alloy with comparable to the bone elastic modulus by powder metallurgy method. **Powders**, Holanda, v. 1, n. 1, p. 3-17, jan. 2022b.

ROSSI, M.C. et al. Study of the current density of the electrical resistance sintering technique on microstructural and mechanical properties in a β Ti-Nb-Sn ternary alloy. **Applied Physics A**, Alemanha, v. 127, n. 796, set. 2021a.

ROSSI, M.C. Evaluation of the influence of low Mg content on the mechanical and microstructural properties of β titanium alloy. **Journal of Materials Research and Technology**, Brasil, v. 10, p. 916-925, jan/fev. 2021b.

ROSSI, M.C. et al. Physical and biological characterizations of TiNbSn/(Mg) system produced by powder metallurgy for use as prostheses material. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, Holanda, v. 115, 104260, mar. 2021c.

ROSSI, M.C. et al. Titanium-released from dental implant enchances pre-osteoblast adhesion by ROS modulating crucial intracelular pathways. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 105A, p. 2968–2976, jun. 2017.

RUPPEL, M.E. et al. The effect of the microscopic and nanoscale structure on bone fragility. **Osteoporosis International**, Germany, v. 19, n. 9, p. 1251-1265, sept. 2008.

86

RYU, H-H. et al. Comparison of Mesenchymal Stem Cells Derived from Fat, Bone Marrow, Wharton's Jelly, and Umbilical Cord Blood for Treating Spinal Cord Injuries in Dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, Japão, v. 74, n. 12, p. 1617-30, 2012.

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

SANTAJIT, S.; INDRAWATTANA, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **Biomed Research International**, EUA, v. 2016, 2475067, 2016.

SANZ, M. et al. Treatment of stage I-III periodontitis – The EFP S3 level clinical practice guideline. **Journal of Clinical Periodontology**, Dinamarca, v. 47, n. 22, p. 4-60, jul. 2020.

SCASSELLATI, C. et al. Ozone: A natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. **Ageing Research Reviews**, Irlanda, v. 63, 101138, ago. 2020.

SEIDELMAN, J.L. et al. Surgical Site Infection Prevention A Review. **JAMA**, EUA, v. 329, n. 3, p. 244-252, jan. 2023.

SFEIR, J.G. et al. Skeletal aging. **Mayo Clinical Proceedings**, EUA, v. 97, n. 6, p. 1194-1208, jun. 2022.

SHAKOOR, S. et al. **Infection Prevention and Control in the Tropics**. IN: Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (Tenth Edition), RYAN, E.T. et al. Content Repository Only London. p. 159-165, 2020.

SHARMA, A. et al. The dental applications of ozone: A review. **International Dental Journal of Student's Research**, Índia, v. 8, n. 4, p. 132-135, nov. 2020.

87

SHI, Z. et al. Biological Response of Osteosarcoma Cells to Size-Controlled Nanostructured Hydroxyapatite. **Journal of Biomaterials Applications**, EUA, v. 25, n. 1, p. 19-37, jul. 2010.

SILVA, A.M. et al. Diamond-like carbon films over reconstructive TMJ prosthetic materials: Effects in the cytotoxicity, chemical and mechanical properties.

Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, Holanda, v. 9, p. 201-207, jul-set 2019.

SILVA, N.E.O.F. et al. Effect of acupuncture on pain and quality of life in canine neurological and musculoskeletal diseases. **The Canadian Veterinary Journal**, Canadá, v. 58, n. 9, p. 941-951, set. 2017.

SINGH, B.N. et al. European *Viscum album*: a potent phytotherapeutic agent with multifarious phytochemicals, pharmacological properties and clinical evidence. **RSC Advances**, Inglaterra, v. 6, n. 28, p. 23837–23857, 2016.

SONG, S. et al. Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis. **Pharmacology & Therapeutics**, EUA, v. 237, 108168, set. 2022.

SORENSEN, M.S. et al. Pretreatment Plasma IL-6 and YKL-40 and Overall Survival after Surgery for Metastatic Bone Disease of the Extremities. **Cancers**, Suíça, v. 13, n. 11, p. 2833, jun. 2021.

STEINBORN, C. et al. *Viscum album* neutralizes tumor-induced immunosuppression in a human in vitro cell model. **PLoS One**, EUA, v. 12, n. 7, e0181553, jul. 2017.

STELLER, D. et al. Impact of Zoledronic Acid and Denosumab Treatment on Growth Factor Concentration in Platelet Rich Fibrin of Patients With Osteolytic Bone Metastases. **Anticancer Research**, Grécia, v. 41, n. 8, p. 3917-3923, ago. 2021.

88

SUAREZ, A. et al. Effects of Combining Music Therapy, Light Therapy, and Chromotherapy in the Treatment of Chronic Pain Patients: A Pilot Study. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, EUA, v. 2024, 3006352, p. 1-10, mar. 2024.

SUH, Y. et al. Utilidade clínica da ozonioterapia na medicina dentária e oral. **Medical Gas Research**, Índia, v. 9, n. 3, p. 163-167, set. 2019.

SZCZESNY, G. et al. Toxicity, Irritation, and Allergy of Metal Implants: Historical Perspective and Modern Solutions. **Coatings**, Suíça, v. 15, n. 3, 361, mar; 2025.

TANG, Z-L. et al. Effects of the preoperative administration of Yunnan Baiyao capsules on intraoperative blood loss in bimaxillary orthognathic surgery: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, EUA, v. 38, p. 261-266, jan. 2009.

TAVAKKOLI, A.P. et al. Predicting bone remodeling in response to total hip arthroplasty: Computational study using mechanobiochemical model. **Biomedical Engineering Journal**, v. 136, n. 5, p. 051002, maio 2014.

TAYLOR, T. M. et al. Liposomal nanocapsules in food science and agriculture. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 45, n. 7-8, p. 587-605, 2005.

TENÓRIO, F. S. et al. Chitosan hydrogel covalently crosslinked by gold nanoparticle: Eliminating the use of toxic crosslinkers. **Journal of Applied Polymer Science**, 138 (6) 49819, 2021.

THOMPSON, L.A.; CHEN, H. Physiology of Aging of Older Adults: Systemic and Oral Health Considerations – 2021 Update. **Dental Clinics of North America**, EUA, v. 65, n. 2, p. 275-284, abr. 2021.

89

TOLERA, M. et al. Bacterial Nosocomial Infections and Antimicrobial Susceptibility Pattern among Patients Admitted at Hiwot Fana Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia. **Advances in Medicine**, EUA, v. 2, dez. 2018.

TRUBIANI, O. et al. Human oral stem cells, biomaterials and extracellular vesicles: a promising tool in bone tissue repair. **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v. 20, 4987, out. 2019.

TSUCHIDA, S.; NAKAYAMA, T. Recent Clinical Treatment and Basic Research on the Alveolar Bone. **Biomedicines**, Suíça, v. 11, n. 3, 843, mar. 2023.

TUFEKCI, P. et al. Early mechanical stimulation only permits timely bone healing in sheep. **Journal of Orthopaedic Research**, Inglaterra, v. 36, n. 6, p. 1790–1796, jun. 2018.

UDOMLUCK, N. et al. Surface functionalization of dual growth factor on hydroxyapatite coated nanofibers for bone tissue engineering. **Applied Surface Science**, Holanda, v. 520, 146311, ago. 2020.

ULMER-YANIV, A. et al. Maternal depression alters stress and immune biomarkers in mother and child. **Depress Anxiety**, EUA, v. 35, n. 12, p. 1145-1157, dez. 2018.

VALLE, A.C.V. et al. Homoeopathic Viscum album extract inhibits the growth of osteosarcoma cells. **Journal of Integrated Standardized Homoeopathy**, Índia, v. 3, n. 2, dez. 2020.

VAN DER WEIJDEN, G.A.; TIMMERMAN, M.F. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, Dinamarca, v. 29, n. 3 Suppl 3, p. 55-71, maio 2003.

90

VARANASI, R.; NAYAK, D. Homoeopathy in the management of infectious diseases: Different facets of its use and implications for the future. **Indian Journal of Research in Homoeopathy**, Índia, v.14, p. 110-121, maio 2020.

VARGHESE, L.J. et al. Effectiveness of Topical Ozone Gel Application in the

Management of Postextraction Wound Healing: An *In Vivo* Study. **Journal of Contemporary Dental Practice**, EUA, v. 24, n. 11, p. 887-890, nov. 2023.

VIAMONT-GUERRA, M-R. et al. Cost and quality of life in patients underwent hip arthroplasty in a brazilian hospital. **Acta Ortopédica Brasileira**, Brasil, v. 33, n. 2, p. 1-5, 2025.

VOSKANYAN, V. et al. Psychosocial factors associated with quality of life in cancer survivors: umbrella review. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, Alemanha, v. 150, n. 5, 249, maio 2024.

VU, A.A.; BOSE, S. Natural antibiotic orégano in hydroxypatite-coated titanium reduces osteoclastic bone resorption for orthopedic and dental applications. **Applied Materials & Interfaces**, EUA, v. 12, 52383-52392, nov. 2020.

WANG, D-Y. et al. Beyond surface modification strategies to control infections associated with implanted biomaterials and devices – Addressing the opportunities offered by nanotechnology. **Biomaterials**, Inglaterra, v. 308, 122575, abr. 2024.

WANG, J-Y. et al. Aromatherapy for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. **Tzu Chi Medical Journal**, Índia, v. 36, n. 3, p. 330-339, jul-set. 2024.

WANG, M. et al. The investigation of mechanical and thermal properties of superhydro-phobic nitinol surfaces fabricated by hybrid methods of laser irradiation and carbon ion implantation. **Applied Surface Science**, Holanda, v. 527, n. 15, 146889, out. 2020.

91

WEAVER, A.S. et al. The effects of axial displacement on fracture callus morphology and MSC homing depend on the timing of application. **Bone**, Reino Unido, v. 47, p. 41–48, jul. 2010.

WILLIAMS, D. F. Specifications for Innovative, Enabling Biomaterials Based on

the Principles of Biocompatibility Mechanisms. **Frontiers Bioengineering Biotechnology**, Suíça, v. 7, out. 2019.

WITT, C.M. et al. A Comprehensive Definition for Integrative Oncology. **Journal of the National Cancer Institute**, Inglaterra, n. 52, nov. 2017.

WU, Y. et al. A breakthrough in periodontitis treatment: Revealing the pharmacodynamic substances and mechanisms of *Kouqiangjie* formula. **Journal of Ethnopharmacology**, Irlanda, v. 323, 11738, abr. 2024.

WU, J. et al. The risk factors for postoperative delirium in adult patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, Inglaterra, v. 36, n. 1, p. 3–14, jan. 2021.

XIE, S-R. et al. Effects of Aromatherapy on Physical and Mental Health of Cancer Patients Undergoing Radiotherapy and/or Chemotherapy: A Meta-Analysis. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, China, v. 30, n.5, p. 449-457, maio 2024.

XIANG, Z. et al. Human Tooth as a Fungal Niche: *Candida albicans* Traits in Dental Plaque Isolates. **mBio**, EUA, v. 14, n.1, e0276922, fev. 2023.

YAMAGUCHI, Y. et al. Effect of implant design on primary stability using torque-time curves in artificial bone. **International Journal of Implant Dentistry**, Alemanha, v. 1, n. 21, ago. 2015.

YAMASATO, A. et al. Characteristics of music to improve the quality of sleep. **Music and Medicine**, EUA, v. 11, n. 3, p. 195–202, jul. 2019.

YANG, Q. et al. Incidence and risk factors of postoperative delirium following total knee arthroplasty: a retrospective nationwide inpatient sample database study. **The Knee Journal**, Holanda, v. 35, p. 61–70, mar. 2022.

YANG, Y. Influence of nitrogen implantation on adhesion strength of TiAlN film

on γ -TiAl alloy. **Applied Surface and Science**, Holanda, v. 508, n. 1, 145141, abr. 2020.

YE, X. et al. Adipose-derived stem cells alleviate osteoporosis by enhancing osteogenesis and inhibiting adipogenesis in a rabbit model. **Cytotherapy**, EUA, v. 16, 1643e1655, dez. 2014.

YIN, M-C. et al. A Bibliometric Analysis and Visualization of Current Research Trends in Chinese Medicine for Osteosarcoma. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, China, v. 28, n. 5, p. 445-452, maio 2022.

YUAN, B. et al. Platelet-Rich Plasma Gel-Loaded Collagen/Chitosan Composite Film Accelerated Rat Sciatic Nerve Injury Repair. **ACS Omega**, EUA, v. 8, p. 2931-2941, jan. 2023.

YUAN, B. et al. A biomimetically hierarchial polyetherketoneketone scaffold for osteoporotic bone repair. **Science Advances**, EUA, v. 6, eabc4704, dez. 2020.

ZANOTTO, B.S. et al. The cost of total hip replacement: a multicentric TDABC comparison in Brazil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, Brasil, v. 14, n. 2, p. 211-218, 2022.

ZHANG, X. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Aromatherapy in Alleviating Post-Chemotherapy Nausea and Vomiting Among Cancer Patients. **Biological Research for Nursing**, EUA, v. 0, n. 0, p. 1-14, jul. 2025.

ZHANG, Z. et al. Biodegradable ZnLiCa ternary alloys for critical-sized bone defect regeneration at load-bearing sites: in vitro and in vivo studies. **Bioactive Materials**, Holanda, v. 6, n. 11, p. 3999-4013, abr. 2021.

ZHANG, Y. et al. Effect of compaction pressure on the densification, microstructure, and mechanical properties of Ti-1Al-8V-5Fe alloy based on TiH₂ and HDH-Ti powders. **Micro & Nano Letters**, Reino Unido, v. 14, n. 8, p. 906–910, 2019.

ZHANG, Y-J. et al. Antioxidant Phytochemicals for the Prevention and Treatment of Chronic Diseases. **Molecules**, Suíça, v. 20, n. 12, p. 21138-21156, nov. 2015.

ZHENG, R. et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016. **Journal of the National Cancer Center**, China, v. 2, n. 1, p. 1-9, mar. 2022.

ZHOU, Z. et al. The unfavorable role of titanium particles released from dental implants. **Nanotheranostics**, Austrália, v. 5, n. 3, p. 321-32, mar. 2021