

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 16/07/2027.

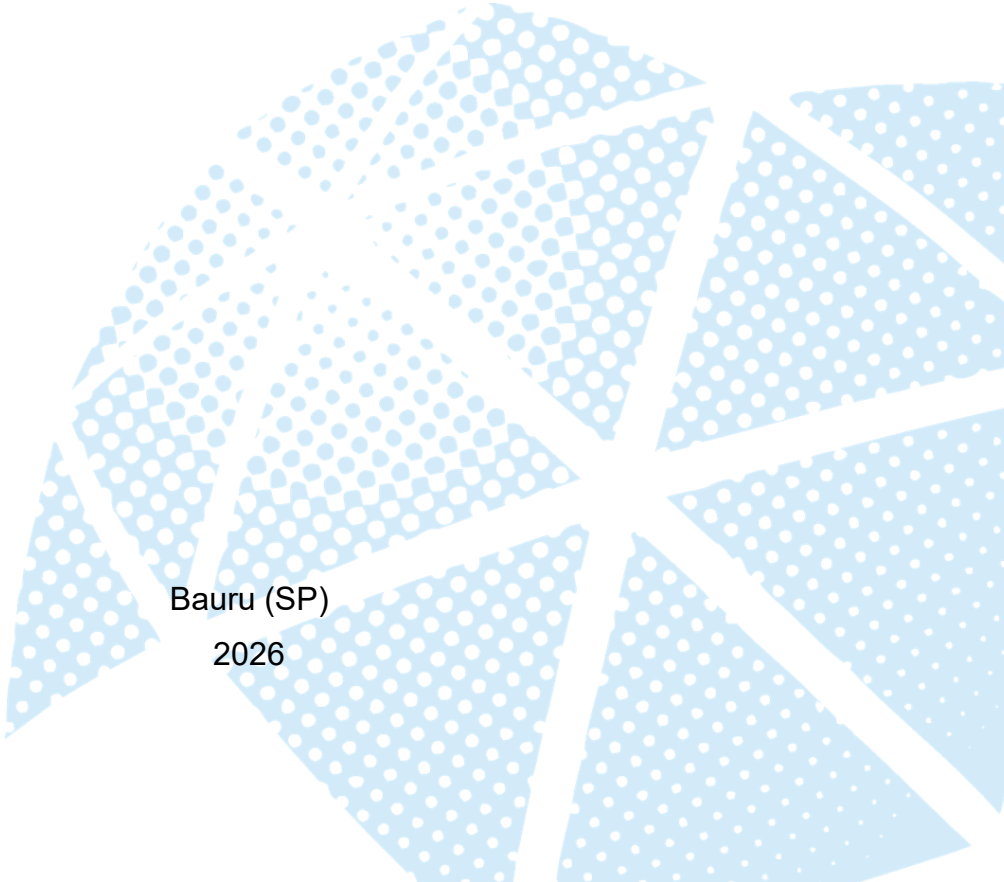
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Campus Bauru
Faculdade de Ciências
Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais

Mariana Rocha Corrêa

**Influência da oxidação por micro-arco na biocompatibilidade da liga Ti-6Al-4V:
Modulação de vias de sinalização e regulação epigenética**

Bauru (SP)

2026



Mariana Rocha Corrêa

**Influência da oxidação por micro-arco na biocompatibilidade da liga Ti-6Al-4V:
Modulação de vias de sinalização e regulação epigenética**

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Campus Bauru,
Programa de Pós-Graduação em Ciência e
Tecnologia de Materiais.

Área de concentração: Biomateriais

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto
Grandini

Coorientador: Dr. Célio Junior da Costa
Fernandes

Bauru (SP)

2026

C824i Corrêa, Mariana Rocha

Influência da oxidação por micro-arco na biocompatibilidade da liga Ti-6Al-4V: Modulação de vias de sinalização e regulação epigenética / Mariana Rocha Corrêa. -- Bauru, 2026
70 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências, Bauru
Orientador: Carlos Roberto Grandini
Coorientador: Célio Junior da Costa Fernandes

1. Biomateriais metálicos. 2. Revestimentos. 3. Citocompatibilidade. 4. Epigenética. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MARIANA ROCHA CORRÊA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 28 de maio de 2026, às 10h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MARIANA ROCHA CORRÊA, intitulada "Influência da Oxidação por Micro-Arco na Biocompatibilidade da Liga Ti-6Al-4V: Modulação de vias de sinalização e regulação epigenética". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. CARLOS ROBERTO GRANDINI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Física e Meteorologia / UNESP / Câmpus de Bauru - FC, Prof. Dr. ARNALDO RODRIGUES DOS SANTOS JUNIOR (Participação Virtual) do(a) Centro de Ciências Naturais e Humanas / Universidade Federal do ABC, Prof. Dr. RODRIGO CARDOSO DE OLIVEIRA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Ciências Biológicas / Faculdade de Odontologia de Bauru - USP, Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Dedico esse trabalho ao meu pai (*in memoriam*), que esteve, está e sempre estará presente em mim, e à minha mãe, por seu amor e apoio incondicionais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pela vida, por me conceder saúde e sabedoria e por fortalecer meu coração para seguir em frente, mesmo diante da dor do luto e dos desafios do caminho.

Aos meus pais, Márcia e Milton, por todo o amor, pelo apoio e por acreditarem em mim em cada etapa da minha vida. Ao meu pai (*in memoriam*), minha eterna inspiração, por me ensinar, por meio do seu exemplo, o valor da honestidade e da dedicação. À minha mãe, por estar sempre ao meu lado, oferecendo força, carinho e incentivo.

Ao meu irmão, Murillo, e à minha cunhada, Bruna, pelo amor, pela amizade e por compartilharem comigo a alegria de cada conquista.

Ao meu noivo, Raul, por todo o amor, apoio e companheirismo, por todas as conversas profundas, por acreditar em mim e por tornar meus dias mais leves e o caminho mais bonito.

Às minhas amigas Laura e Melissa, que estiveram comigo desde o início da graduação, pelo incentivo a iniciar o mestrado.

Em especial, ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Roberto Grandini, por ter me acolhido desde a iniciação científica, pela orientação, pela infraestrutura oferecida e pela viabilização de recursos e de uma excelente rede de contatos. Sou profundamente grata por todas as oportunidades.

Ao meu coorientador, Dr. Célio Junior da Costa Fernandes, e ao Prof. Dr. Diego Rafael Nespeque Corrêa, por todo o conhecimento compartilhado e por contribuírem de forma significativa para o desenvolvimento deste trabalho e para a minha formação acadêmica.

A todos os meus colegas de laboratório, pelas valiosas discussões, pelos conselhos e pelo apoio e pela colaboração constantes durante o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, pela oportunidade e por todo o suporte.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro concedido.

Por fim, à agência FAPESP pela bolsa de mestrado concedida (2024/00837-2).

RESUMO

O titânio e suas ligas são amplamente utilizados em implantes ortopédicos e odontológicos devido às suas excelentes propriedades, como biocompatibilidade, resistência à corrosão e razão entre resistência mecânica e densidade, quando comparados a outras ligas comumente empregadas na área biomédica. Entre as ligas de titânio utilizadas globalmente em aplicações ortopédicas, a Ti-6Al-4V destaca-se como a mais prevalente, sendo amplamente empregada em dispositivos submetidos a carga, como próteses de substituição total de quadril (*Total Hip Replacement* – THR) e de joelho (*Total Knee Replacement* – TKR). Entretanto, essa liga contém elementos potencialmente citotóxicos, como o vanádio, associado a reações alérgicas, e o alumínio, relacionado a distúrbios neurológicos em exposições prolongadas. Nesse contexto, modificações superficiais em biomateriais metálicos são essenciais para reduzir a degradação pós-implantação e favorecer a interação biológica em implantes ortopédicos submetidos a elevadas cargas mecânicas. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo a funcionalização da superfície da liga Ti-6Al-4V por meio da técnica de oxidação por micro-arco (MAO), visando ao aprimoramento de suas propriedades biológicas e à avaliação de sua biocompatibilidade *in vitro*, com enfoque em aplicações ortopédicas, especialmente em sistemas de THR e TKR. Os revestimentos foram obtidos com eletrólitos enriquecidos em cálcio e fósforo, contendo diferentes óxidos de metais de transição. O desempenho tribológico foi avaliado por meio de ensaios de tribocorrosão, enquanto a resposta biológica *in vitro* foi investigada com células MC3T3-E1 e aMSCs, por meio de ensaios de viabilidade celular, expressão gênica, mecanismos de regulação epigenética, atividade de metaloproteinases, diferenciação osteogênica e atividade antimicrobiana. Os resultados demonstraram que os revestimentos obtidos por MAO atuaram como uma barreira protetora inicial durante o deslizamento, retardando a degradação superficial do Ti-6Al-4V. Do ponto de vista biológico, as superfícies funcionalizadas favoreceram a proliferação celular e estimularam a expressão de genes associados à adesão e ao ciclo celular em células pré-osteoblásticas MC3T3-E1. Em células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo (aMSCs), os revestimentos apresentaram elevada citocompatibilidade e promoveram diferenciação osteogênica, além de exibirem atividade antimicrobiana significativa, evidenciando seu potencial para aplicações ortopédicas.

Palavras-chave: oxidação por micro-arco; Ti-6Al-4V; citocompatibilidade; implantes ortopédicos; revestimentos bioativos.

ABSTRACT

Titanium and its alloys are widely used in orthopedic and dental implants due to their excellent biocompatibility, high corrosion resistance, and outstanding strength-to-density ratio when compared to other alloys commonly employed in biomedical applications. Among the titanium alloys used worldwide for orthopedic applications, Ti-6Al-4V is the most prevalent, widely used in load-bearing devices such as Total Hip Replacement (THR) and Total Knee Replacement (TKR) prostheses. However, this alloy contains potentially cytotoxic elements, such as vanadium, which is associated with allergic reactions, and aluminum, which has been linked to neurological disorders under prolonged exposure. In this context, surface modifications of metallic biomaterials are essential to reduce post-implantation degradation and to enhance biological interactions in orthopedic implants subjected to high mechanical loads. Accordingly, this study aimed to functionalize the surface of the Ti-6Al-4V alloy through micro-arc oxidation (MAO) to improve its biological properties and evaluate its in vitro biocompatibility, with a focus on orthopedic applications, particularly THR and TKR systems. The coatings were produced using electrolytes enriched with calcium and phosphorus, containing different transition metal oxides. Tribological performance was assessed through tribocorrosion tests, while the in vitro biological response was investigated using MC3T3-E1 pre-osteoblastic cells and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells (aMSCs), through cell viability assays, gene expression analysis, epigenetic regulatory mechanisms, matrix metalloproteinase activity, osteogenic differentiation, and antimicrobial activity. The results demonstrated that the MAO-derived coatings acted as an initial protective barrier during sliding, delaying the surface degradation of Ti-6Al-4V. From a biological standpoint, the functionalized surfaces promoted cell proliferation and stimulated the expression of genes associated with adhesion and cell cycle progression in MC3T3-E1 cells. In adipose-derived mesenchymal stem cells, the coatings exhibited high cytocompatibility, promoted osteogenic differentiation, and displayed significant antimicrobial activity, highlighting their potential for orthopedic applications.

Keywords: *micro-arc oxidation; Ti-6Al-4V; cytocompatibility; orthopedic implants; bioactive coatings.*

Lista de Siglas

α-MEM	Alpha Minimum Essential Medium
aMSCs	<i>Adipose-derived Mesenchymal Stromal Cells</i> (Células estromais mesenquimais derivadas do tecido adiposo)
ASTM	American Society for Testing and Materials
cDNA	DNA complementar
CDK2	Cyclin-Dependent Kinase 2
CDK4	Cyclin-Dependent Kinase 4
COF	<i>Coefficient of Friction</i> (Coeficiente de atrito)
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELI	Extra Low Interstitial
FAK	<i>Focal Adhesion Kinase</i>
FBS	Soro fetal bovino (<i>Fetal Bovine Serum</i>)
Gapdh	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
gDNA	DNA genômico
HAp	Hidroxiapatita
HBSS	Hank's Balanced Salt Solution
MAO	Oxidação por micro-arco (<i>Micro-Arc Oxidation</i>)
MC3T3-E1	Linhagem de pré-osteoblastos murinos
MMP-2	Matrix Metalloproteinase-2
MMP-9	Matrix Metalloproteinase-9
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio brometo
NF-κB	Nuclear Factor kappa B
OCP	<i>Open Circuit Potential</i> (Potencial de circuito aberto)
OMTs	Óxidos de metais de transição (<i>Transition Metal Oxides</i>)
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>

PCR	Reação em cadeia da polimerase (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (<i>Quantitative Polymerase Chain Reaction</i>)
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase precedida de transcrição reversa (<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
SEM	Microscopia eletrônica de varredura (<i>Scanning Electron Microscopy</i>)
SiC	Carbeto de silício
THR	Artroplastia total de quadril (<i>Total Hip Replacement</i>)
Ti-6Al-4V	Liga de titânio Ti-6Al-4V
TKR	Artroplastia total de joelho (<i>Total Knee Replacement</i>)
TMOs	Óxidos de metais de transição (<i>Transition Metal Oxides</i>)
UDP-Glc	Uridina difosfato glicose
5-hmC	5-Hidroximetilcitosina
5-mC	5-Metilcitosina

Sumário

1. Introdução	8
1.2. Biomateriais e suas interações com sistemas biológicos	12
1.3. Proteínas-chave na resposta celular a biomateriais: uma perspectiva abrangente.....	13
1.4. Modulação epigenética na interação biomaterial-célula: processos de metilação e desmetilação do DNA	14
1.6. Oxidação por micro-arco (MAO) aplicada à biofuncionalização ...	16
1.7. Óxidos metálicos de transição.....	19
2. Objetivos.....	21
2.1. Objetivos específicos:	22
3. Resultados.....	22
Artigo.....	22
4. Considerações finais	56
5. Perspectivas futuras	57

1. Introdução

1.1. Aplicação de biomateriais metálicos em artroplastia total do quadril e do joelho

A história dos biomateriais caracteriza-se por uma evolução contínua, que se inicia com os primeiros implantes metálicos empregados na ortopedia e culmina no desenvolvimento de materiais avançados e altamente personalizados. Inicialmente, os biomateriais eram escolhidos principalmente pela sua durabilidade mecânica, mas o avanço biotecnológico permitiu o aprimoramento de novos materiais a partir das interações biomateriais-células, abrindo caminhos para abordagens mais sofisticadas, considerando a resposta celular e os processos de sinalização (Marin; Boschetto; Pezzotti, 2020).

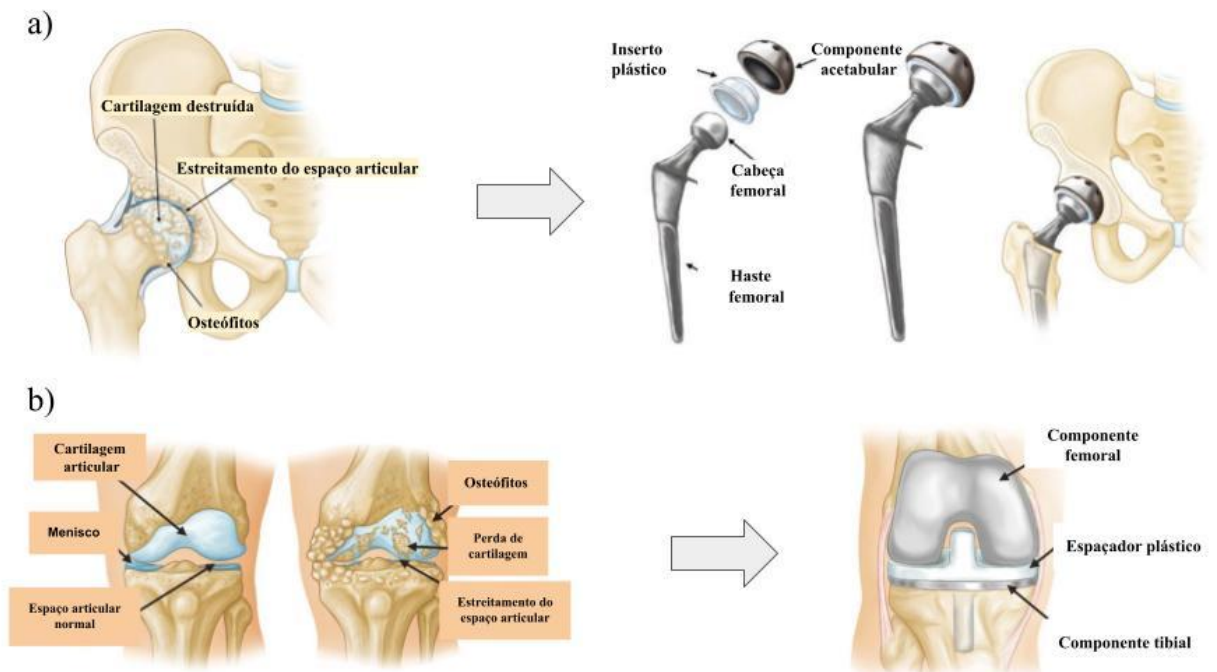
Nesse contexto, a classe dos biomateriais metálicos desempenha papel proeminente, em razão de sua elevada resistência à fadiga e à fratura, sendo amplamente empregada em aplicações de reparo ósseo, como parafusos, implantes dentários e próteses para substituição de articulações (Davis et al., 2022). Na ortopedia, esses materiais são utilizados comumente em procedimentos de artroplastia total do quadril (*Total Hip Replacement* – THR) e do joelho (*Total Knee Replacement* – TKR) (Kluyskens et al., 2022), conforme ilustrado na **Figura 1**.

Na osteoartrite do quadril, ocorre degradação progressiva da cartilagem articular, o que promove o contato direto entre as superfícies ósseas, intensificando o atrito mecânico e promovendo a formação de osteófitos, alterações que desencadeiam dor e limitação funcional (Dudaric et al., 2023; Neuman et al., 2003). Em estágios avançados da doença, essas alterações estruturais tornam necessário a THR, procedimento no qual a articulação entre o fêmur e a pelve é restabelecida por meio de componentes protéticos (**Figura 1a**).

De modo análogo, a TKR é indicada em decorrência da perda progressiva da cartilagem articular, do estreitamento do espaço articular e da formação de osteófitos, pequenas projeções ósseas que se desenvolvem nas bordas das articulações em resposta ao processo degenerativo (Evans; Whitehouse, 2019). Esse procedimento consiste na substituição das superfícies articulares comprometidas por componentes protéticos femorais e tibiais, associados a um espaçador polimérico (**Figura 1b**) (Hernández-Hermoso et al., 2023). Essas intervenções configuram-se como

estratégias terapêuticas eficazes no tratamento da osteoartrite, também denominada artrose, uma doença crônica, de natureza degenerativa e inflamatória, que acomete toda a articulação (Pires et al., 2024).

Figura 1 - Osteoartrite nas articulações do quadril (a) e do joelho (b) e respectivos implantes utilizados nas substituições totais (THR e TKR).

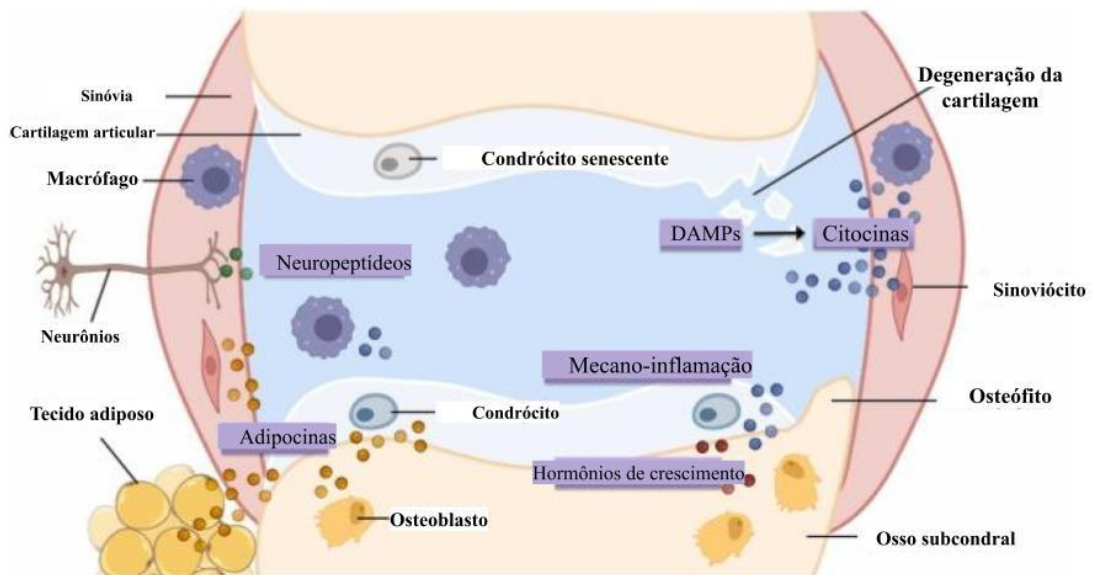


Legenda: Representação esquemática da osteoartrite nas articulações do quadril (a) e do joelho (b), evidenciando a degeneração da cartilagem articular, a formação de osteófitos e os principais componentes protéticos empregados nas artroplastias totais.

Fonte: Adaptado de AAOS (2025).

Nesse processo, não apenas a membrana sinovial, mas também células da cartilagem articular (condrócitos) e do osso subcondral (osteoblastos) desempenham papel ativo na resposta inflamatória, contribuindo para a manutenção de um microambiente inflamatório persistente (**Figura 2**) (De Rezende & De Campos, 2013; De Roover et al., 2023).

Figura 2 - Esquema dos mecanismos inflamatórios envolvidos na osteoartrite



Fonte: Adaptado (De Roover et al., 2023)

Legenda: Representação do microambiente inflamatório na osteoartrite, evidenciando a participação de condrócitos, sinoviócitos e células do osso subcondral. A liberação de DAMPs (*damage-associated molecular patterns*), citocinas pró-inflamatórias, adipocinas e neuropeptídeos contribui para a mecânico-inflamação, a degeneração da cartilagem e a remodelação óssea, o que caracteriza a natureza multifatorial da doença.

Esse microambiente inflamatório persistente resulta da interação contínua entre os diferentes tecidos articulares e seus mediadores. Na sinóvia, a ativação de macrófagos e sinoviócitos promove a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 beta (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), bem como de outras moléculas sinalizadoras que intensificam a inflamação local (Fernandes; Martel-Pelletier; Pelletier, 2002; Su et al., 2021; Zhao et al., 2023). Esse processo é ainda potencializado pela ação de adipocinas provenientes do tecido adiposo e de neuropeptídeos liberados por terminações nervosas, que contribuem tanto para a manutenção do estado inflamatório quanto para a sensibilização dolorosa (Akhtari et al., 2023; Wijesinghe et al., 2024).

Na cartilagem articular, os condrócitos, que em condições fisiológicas, mantêm a integridade da matriz extracelular, passam a apresentar um fenótipo pró-inflamatório em resposta a estímulos mecânicos e inflamatórios (Jang et al., 2023; Rapp; Zaucke, 2023). A sobrecarga mecânica desencadeia processos de mecanoinflamação,

enquanto a degradação da matriz leva à liberação de DAMPs (Padrões Moleculares Associados ao Dano) que ativam a resposta imune inata e intensificam a produção de citocinas e enzimas degradativas (Sanchez-Lopez et al., 2022). Como consequência, há redução na síntese de componentes estruturais essenciais, como o colágeno tipo II e os proteoglicanos, o que favorece a degeneração da cartilagem. Além disso, a presença de condrócitos senescentes contribui para a secreção contínua de mediadores inflamatórios, agravando o dano tecidual (De Roover et al., 2023). Assim, a progressão da osteoartrite é sustentada por uma rede complexa de sinais moleculares e celulares que comprometem, de forma integrada, a estrutura e a função da articulação.

Diante desse cenário, estima-se que a incidência da osteoartrite aumente significativamente nos próximos anos, tanto no Brasil quanto em âmbito global. Estudos indicam que aproximadamente 15% da população com mais de 30 anos já apresenta a doença, e projeções apontam que os casos de osteoartrite no joelho deverão aumentar em cerca de 75%, até o ano de 2050 (Steinmetz et al., 2023). Fatores como obesidade, sedentarismo, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), histórico de fraturas articulares e o envelhecimento populacional estão entre os principais determinantes associados ao desenvolvimento e à progressão da doença (De Roover et al., 2023; Jin et al., 2021). Esse contexto tem intensificado a necessidade de implantes ortopédicos que aliem elevado desempenho mecânico, durabilidade e interação biológica adequada. Nesse contexto, a seleção do material empregado nos implantes ortopédicos desempenha um papel fundamental no sucesso clínico das artroplastias.

Desde os primórdios da artroplastia total do quadril, as ligas metálicas, em especial as de cobalto-cromo e de titânio, têm sido amplamente utilizadas. Entre estas, a liga Ti-6Al-4V estabeleceu-se como um padrão de referência na indústria biomédica (Morano et al., 2025). Apresentando alta biocompatibilidade e resistência mecânica, tornam essas ligas uma escolha ideal para implantes ortopédicos. A capacidade do titânio de formar uma camada de óxido na sua superfície, promovendo a adesão celular e integração com o tecido circundante, destaca-se como uma característica crucial, essas propriedades contribuíram significativamente para avanços na área médica, permitindo o desenvolvimento de implantes duráveis e eficazes (Hanawa, 2022; Mattioni; Rodrigues Junior, 2022; Melo et al., 2025; Sarraf et

References

- [1] Huebsch, N., & Mooney, D. J. (2009). *Inspiration and application in the evolution of biomaterials*. In *Nature* (Vol. 462, Issue 7272, pp. 426–432). <https://doi.org/10.1038/nature08601>
- [2] Hollinger JO, Guelcher SA, editors. *An introduction to biomaterials*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012.
- [3] Vallet-Regí, M. (2022). *Evolution of Biomaterials*. *Frontiers in Materials*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmats.2022.864016>
- [4] Lourenço ML, Correa MR, de Almeida GS, Kuroda PAB, Zambuzzi WF, Grandini CR. Development of new β Ti-10-Mo-Mn alloys for biomedical applications. *J Alloys Compd*. 2024;1008:176524. doi:10.1016/j.jallcom.2024.176524.
- [5] Ulutan D, Ozel T. Machining induced surface integrity in titanium and nickel alloys: A review. *Int J Mach Tools Manuf*. 2011;51(3):250–280. doi:10.1016/j.ijmachtools.2010.11.003.
- [6] Chappard D, Bizot P, Mabilieu G, Hubert L. Aluminum and bone: Review of new clinical circumstances associated with Al^{3+} deposition in the calcified matrix of bone. *Morphologie*. 2016;100(329):95–105. doi:10.1016/j.morpho.2015.12.001.
- [7] FERREIRA PC, et al. O alumínio como fator de risco para a doença de Alzheimer. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2008;:151–157.
- [8] Hacking SA, Boyraz P, Powers BM, Sen-Gupta E, Kucharski W, Brown CA, Cook EP. Surface roughness enhances the osseointegration of titanium headposts in non-human primates. *J Neurosci Methods*. 2012;211(2):237–244. doi:10.1016/j.jneumeth.2012.09.002.
- [9] Okazaki Y, Rao S, Tateishi T, Ito Y. Cytocompatibility of various metals and development of new titanium alloys for medical implants. *Mater Sci Eng A*. 1998;243:250–256.
- [10] Cardoso GC, Grandini CR, Rau JV. Comprehensive review of PEO coatings on titanium alloys for biomedical implants. *J Mater Res Technol*. 2024;31:311–328. doi:10.1016/j.jmrt.2024.06.068.
- [11] Wei G, Tan M, Attarilar S, Li J, Uglov VV, Wang B, Liu J, Lu L, Wang L. An overview of surface modification: a way toward fabrication of nascent biomedical Ti–6Al–4V alloys. *J Mater Res Technol*. 2023;24:5896–5921. doi:10.1016/j.jmrt.2023.04.046.

- [12] Coan KS, Pereira de Sousa TS, Grandini CR, Rangel EC, da Cruz NC, Barbaro K, Fosca M, Rau JV, Tsipas SA, Nespeque Correa DR. Addressing wear-resistant, bioactive, and bio-selective coatings on the biomedical Ti-6Al-4V alloy by performing MAO treatment in TMO-rich electrolyte. *Appl Surf Sci.* 2025;689:162557. doi:10.1016/j.apsusc.2025.162557.
- [13] Pan X, Li Y, Abdullah AO, Wang W, Qi M, Liu Y. Micro/nano-hierarchical structured TiO₂ coating on titanium by micro-arc oxidation enhances osteoblast adhesion and differentiation. *R Soc Open Sci.* 2019;6(4):182031. doi:10.1098/rsos.182031.
- [14] Saeed EM, Dawood NM, Hasan SF. Improvement corrosion resistance of Ni–Ti alloy by TiO₂ coating and hydroxyapatite/TiO₂ composite coating using micro arc oxidation process. *Mater Today Proc.* 2021;42:2789–2796. doi:10.1016/j.matpr.2020.12.723.
- [15] Yang X, Song F, Zhang T, Yao X, Wang W, Zhang Z, Hou Y, Qi H, Tang H. Surface enhancement by micro-arc oxidation induced TiO₂ ceramic coating on additive manufacturing Ti-6Al-4V. *Chin J Mech Eng.* 2025:100190. doi:10.1016/j.cjme.2025.100190.
- [16] Gudkov SV, Burmistrov DE, Smirnova VV, Semenova AA, Lisitsyn AB. A mini review of antibacterial properties of Al₂O₃ nanoparticles. *Nanomaterials (Basel).* 2022;12(15):2635. doi:10.3390/nano12152635.
- [17] Wang F, Sun J, Xu T. Oxide ceramic coatings on orthopaedic implants: a review of TiO₂ and Al₂O₃. *Ceram Silik.* 2023;67(4):525–542. doi:10.13168/cs.2023.0052.
- [18] Pallela PNVK, Ummey S, Ruddaraju LK, Gadi S, Cherukuri CSL, Barla S, Pammi SVN. Antibacterial efficacy of green synthesized α -Fe₂O₃ nanoparticles using *Sida cordifolia* plant extract. *Heliyon.* 2019;5(11):e02765. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02765.
- [19] Vihodceva S, Šutka A, Sihtmäe M, Rosenberg M, Otsus M, Kurvet I, Smits K, Bikse L, Kahru A, Kasemets K. Antibacterial activity of positively and negatively charged hematite (α -Fe₂O₃) nanoparticles to *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Vibrio fischeri*. *Nanomaterials (Basel).* 2021;11(3):652. doi:10.3390/nano11030652.
- [20] Xue Y, Chen J, Ding T, Mao M, Zhu S, Zhou J, Zhang L, Han Y. Building biointegration of Fe₂O₃-FeOOH coated titanium implant by regulating NIR irradiation in an infected model. *Bioact Mater.* 2022;8:1–11. doi:10.1016/j.bioactmat.2021.06.029.

- [21] Decker S, Kunisch E, Moghaddam A, Renkawitz T, Westhauser F. Molybdenum trioxide enhances viability, osteogenic differentiation and extracellular matrix formation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *J Trace Elem Med Biol.* 2021;68:126827. doi:10.1016/j.jtemb.2021.126827.
- [22] Salim A, Sadhasivam S. Biofabricated MoO₃ nanoparticles for biomedical applications: antibacterial efficacy, hemocompatibility, and wound healing properties. *Nano Med Mater.* 2023;3(1). doi:10.59400/nmm.v3i1.73.
- [23] Greene A, Hashemi J, Kang Y. Development of MnO₂ hollow nanoparticles for potential drug delivery applications. *Nanotechnology.* 2021;32(2):025101. doi:10.1088/1361-6528/abb626.
- [24] Sun Y, Wang Y, Liu Y, Wang H, Yang C, Liu X, Wang F. Integration of manganese dioxide-based nanomaterials for biomedical applications. *Adv NanoBiomed Res.* 2023;3(1):2200093. doi:10.1002/anbr.202200093.
- [25] Maurício DC, Manso Gonçalves VR, Muro Torrento JE, Fonzar Pintão CA, Grandini CR, Moreira Afonso CR, Santos de Almeida G, Zambuzzi WF, Nespeque Correa DR. In-situ production of a biomedical metal-matrix composite based on a high entropy alloy reinforced with TiC and TiB. *J Mater Res Technol.* 2025;35:4009–4019. doi:10.1016/j.jmrt.2025.02.056.
- [26] Albano CS, et al. Biofuncionalização de superfícies de titânio com alendronato e albumina modula o desempenho dos osteoblastos. *Heliyon.* 2020;6(7).
- [27] Fernandes CJC, da Silva RAF, Wood PF, Ferreira MR, de Almeida GS, de Moraes JF, Bezerra FJ, Zambuzzi WF. Titanium-enriched medium promotes environment-induced epigenetic machinery changes in human endothelial cells. *J Funct Biomater.* 2023;14(3):131. doi:10.3390/jfb14030131.
- [28] de Melo DG, et al. Seven days of strength training reprograms hydroxymethylation in the visceral adipose tissue of obese Swiss mice. *J Endocrinol.* 2025;267(3).
- [29] Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-275.
- [30] Lefebvre V, Peeters-Joris C, Vaes G. Production of gelatin-degrading matrix metalloproteinases (“type IV collagenases”) and inhibitors by articular chondrocytes during their dedifferentiation by serial subcultures and under stimulation by interleukin-1 and tumor necrosis factor α . *Biochim Biophys Acta.* 1991;1094:8-18.
- [31] Wood PF, da Costa Fernandes CJ, de Almeida GS, Suter LC, de Lima Parra JPRL, Bezerra FJ, Zambuzzi WF. The action of angiocrine molecules sourced from

mechanotransduction-related endothelial cell partially explain the successful of titanium in osseointegration. J Funct Biomater. 2023;14(8):415. doi:10.3390/jfb14080415.

[32] International Organization for Standardization (ISO). ISO 10993-5:2009. *Biological evaluation of medical devices-Part 5: tests for in vitro cytotoxicity*. Geneva: ISO; 2009.

[33] Chen J, Liu Q, Wan J, Cao Q, Guo Z, Tang K, Chen X, Lou Q, Xu X, Fu Y, Jin X, Zhang S, Yu X, Li C. Mineralized extracellular matrix composite scaffold incorporated with salvianolic acid A enhances bone marrow mesenchymal stem cell osteogenesis and promotes calvarial bone regeneration. *Biomater Adv.* 2025;175:214327. doi:10.1016/j.bioadv.2025.214327.

[34] Tithito T, Sillapaprayoon S, Pimtong W, Thongbunchoo J, Charoenphandhu N, Krishnamra N, Lert-itthiporn A, Maneeprakorn W, Pon-On W. Development of biomaterials based on biomimetic trace elements co-doped hydroxyapatite: physical, in vitro osteoblast-like cell growth and in vivo cytotoxicity in zebrafish studies. *Nanomaterials (Basel).* 2023;13(2):255. doi:10.3390/nano13020255.

[35] Vandooren J, Geurts N, Martens E, Van Den Steen PE, Opdenakker G. Zymography methods for visualizing hydrolytic enzymes. *Nat Methods.* 2013;10(3):211–220. doi:10.1038/nmeth.2371.

[36] Savin L, et al. Updates on biomaterials used in total hip arthroplasty (THA). *Polymers (Basel).* 2023;15(15):3278.

[37] Pesode P, Barve S. Surface modification of titanium and titanium alloy by plasma electrolytic oxidation process for biomedical applications: a review. *Mater Today Proc.* 2021;46:594–602.

[38] Quadros FF, et al. Surface characteristics of TiO₂ coatings formed by micro-arc oxidation in Ti-25Ta-xNb alloys: the influence of microstructure and applied voltage. *Coatings.* 2025;15(6):730.

[39] Zhang W, et al. CDK2 and CDK4: cell cycle functions evolve distinct catalytically competent conformations, offering drug targets. *JACS Au.* 2024;4(5):1911–1927.

[40] Ada DC, Fernandes CJC, Silva RAF, Rocha LPC, Amorim SAF, Lima RS, et al. Novas perspectivas: epigenética e saúde periodontal e peri-implantar. In: *Perio-Implantodontia Frente aos Desafios do Nosso Tempo: prática baseada em evidência, tecnologia e saúde global*. SOBRAPÍ; 2026. p. 1-7

[41] Kaszycki J, Kim M. Epigenetic regulation of transcription factors involved in NLRP3 inflammasome and NF-κB signaling pathways. *Front Immunol.* 2025;16:1529756.

- [42] Tanase DM, et al. Matrix metalloproteinases: pathophysiologic implications and potential therapeutic targets in cardiovascular disease. *Biomolecules*. 2025;15(4):598.
- [43] Fernandes CJC, et al. Nano hydroxyapatite-blasted titanium surface creates a biointerface able to govern Src-dependent osteoblast metabolism as prerequisite to ECM remodeling. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;163:321–328.
- [44] Da Costa Fernandes CJ, et al. Recombinant sugarcane cystatin CaneCPI-5 promotes osteogenic differentiation. *Tissue Cell*. 2023;83:102157.
- [45] Zhou P, et al. Calcium silicate bioactive ceramics induce osteogenesis through oncostatin M. *Bioact Mater*. 2021;6(3):810–822.
- [46] Zhao DW, et al. Interleukin-4 assisted calcium-strontium-zinc-phosphate coating induces controllable macrophage polarization and promotes osseointegration on titanium implant. *Mater Sci Eng C*. 2021;118:111512.
- [47] Cardoso GC, et al. Current strategies in developing antibacterial surfaces for joint arthroplasty implant applications. *Materials*. 2025;18(1):173.
- [48] Agarwal A, et al. Efficacy of intraoperative implant prophylaxis in reducing intraoperative microbial contamination. *Global Spine J*. 2019;9(1):62–66.
- [49] Ribeiro M, Monteiro FJ, Ferraz MP. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. *Biomatter*. 2012;2(4):176–194.
- [50] Song Z, Shen J, Chen S, Li X, Wang Y, Liu H, et al. Prosthesis infections after orthopedic joint replacement: the possible role of bacterial biofilms. *Orthop Rev (Pavia)*. 2013;5(2):e14.
- [51] Song Z, Shen J, Chen S, Li X, Wang Y, Liu H, et al. Prosthesis infections after orthopedic joint replacement: the possible role of bacterial biofilms. *Orthop Rev (Pavia)*. 2013;5(2):e14.
- [52] Periferakis A, Tzavellas G, Papadopoulos S, Balla M, Kontos S, Karachalios T, et al. Use of biomaterials in 3D printing as a solution to microbial infections in arthroplasty and osseous reconstruction. *Biomimetics (Basel)*. 2024;9(3):154.

4. Considerações finais

Os resultados obtidos neste estudo indicam que a funcionalização da liga Ti-6Al-4V por oxidação por micro-arco (MAO) é capaz de promover melhorias integradas em propriedades tribocorrosivas, biológicas, antimicrobianas e epigenéticas.

Especificamente, os revestimentos enriquecidos com cálcio e fósforo aumentaram a bioatividade e favoreceram a mineralização da matriz extracelular, enquanto a incorporação de óxidos metálicos de transição conferiu maior resistência inicial à degradação sob carga e ação antimicrobiana consistente contra patógenos clinicamente relevantes.

Do ponto de vista molecular, as superfícies funcionalizadas demonstraram modulação controlada de vias associadas à adesão celular, progressão do ciclo celular e remodelamento do citoesqueleto, mantendo a atividade das MMPs em níveis compatíveis com a adaptação inicial da matriz extracelular. Além disso, os resultados epigenéticos indicaram que as superfícies tratadas por MAO foram capazes de modular dinamicamente padrões de metilação e hidroximetilação do DNA associados à regulação do *NFκB*, sugerindo participação de mecanismos epigenéticos na resposta celular ao biomaterial e no controle da atividade inflamatória peri-implantar.

Os achados observados para a razão 5hmC/5mC sugerem que a interação célula-biomaterial promove alterações epigenéticas dependentes do tempo de exposição, indicando possível reorganização transcricional e adaptação celular ao microambiente peri-implantar. Nesse contexto, a condição contendo óxidos metálicos de transição (3 g/L) apresentou, de maneira geral, o conjunto mais favorável de respostas tribocorrosivas, biológicas, antimicrobianas e epigenéticas entre os grupos avaliados.

Em conjunto, os resultados obtidos reforçam o potencial da funcionalização por MAO como estratégia promissora para o desenvolvimento de superfícies multifuncionais aplicadas a implantes ortopédicos, capazes de combinar estabilidade mecânica, bioatividade, controle inflamatório e proteção antimicrobiana, fatores fundamentais para o sucesso clínico em longo prazo.

5. Perspectivas futuras

Ensaio de Western blotting serão fundamentais para validar alterações em nível proteico e integrar a regulação epigenética à sinalização celular. Complementarmente, a coloração com Picrosirius Red permitirá examinar a deposição de colágeno e a maturação da matriz extracelular. Por fim, o aprofundamento dos mecanismos de corrosão poderá esclarecer os efeitos dos óxidos de metais de transição incorporados à superfície, sendo recomendável a

realização de ensaios eletroquímicos complementares. A integração desses dados será essencial para reforçar a viabilidade dos recobrimentos em aplicações ortopédicas, especialmente em sistemas de substituição total do quadril (THR) e do joelho (TKR).

Referências

AKHTARI, Khanmohammadi S. *et al.* **Macrophages in Bone and Synovial Inflammation in Rheumatoid Arthritis** *Journal of Cellular Immunology Review Article 184 J Cell Immunol.* [S.l.: S.n.].

AL-ZYOUN, Walid *et al.* **Biocompatibility Testing for Implants: A Novel Tool for Selection and Characterization.** *Materials* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 nov. 2023.

BANDZEREWICZ, Aleksandra; GADOMSKA-GAJADHUR, Agnieszka. **Into the Tissues: Extracellular Matrix and Its Artificial Substitutes: Cell Signalling Mechanisms.** *Cells* MDPI, , 1 mar. 2022.

BARBERI, Jacopo; SPRIANO, Silvia. **Titanium and protein adsorption: An overview of mechanisms and effects of surface features.** *Materials* MDPI AG, , 1 abr. 2021.

CAPLAN, Michael R.; SHAH, Miti M. **Translating biomaterial properties to intracellular signaling.** *Cell Biochemistry and Biophysics*, jul. 2009.

CARDOSO, Giovana Collombaro; GRANDINI, Carlos Roberto; RAU, Julietta V. Comprehensive review of PEO coatings on titanium alloys for biomedical implants. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 31, p. 311–328, 1 jul. 2024.

CARY, Leslie A.; GUAN, Jun-Lin. **FOCAL ADHESION KINASE IN INTEGRIN-MEDIATED SIGNALING** *Frontiers in Bioscience.* [S.l.: S.n.].

CÉLIO, Célio Junior *et al.* Epigenetic Differences Arise in Endothelial Cells Responding to Cobalt–Chromium. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 14, n. 3, 1 mar. 2023.

CHEN, Guiqian; DENG, Chuxia; LI, Yi Ping. **TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation**. **International Journal of Biological Sciences**, 2012.

CHEN, Yi Fan; GOODHEART, Clyde; RUA, Diego. **The body's cellular and molecular response to protein-coated medical device implants: A review focused on fibronectin and BMP proteins**. **International Journal of Molecular Sciences** MDPI AG, , 2 nov. 2020.

COAN, Karine Stefany *et al.* Addressing wear-resistant, bioactive, and bio-selective coatings on the biomedical Ti-6Al-4 V alloy by performing MAO treatment in TMO-rich electrolyte. **Applied Surface Science**, v. 689, 30 abr. 2025.

CRAMER, Madeline C.; BADYLAK, Stephen F. Extracellular Matrix-Based Biomaterials and Their Influence Upon Cell Behavior. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 48, n. 7, p. 2132–2153, 1 jul. 2020.

DAVIS, Rahul *et al.* **A comprehensive review on metallic implant biomaterials and their subtractive manufacturing**. **International Journal of Advanced Manufacturing Technology** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 maio 2022.

DE ALMEIDA, Luiz G. N. *et al.* **Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology** **S. Pharmacological Reviews** American Society for Pharmacology and Experimental Therapy, , 1 jul. 2022.

DE REZENDE, Márcia Uchôa; DE CAMPOS, Gustavo Constantino. Is osteoarthritis a mechanical or inflammatory disease? **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 48, n. 6, p. 471–474, 2013.

DE ROOVER, Astrid *et al.* Fundamentals of osteoarthritis: Inflammatory mediators in osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 31, n. 10, p. 1303–1311, 1 out. 2023.

DECKER, S. *et al.* Molybdenum trioxide enhances viability, osteogenic differentiation and extracellular matrix formation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 68, 1 dez. 2021.

DEY, Mangaldeep; SINGH, Rakesh Kumar. **Neurotoxic effects of aluminium exposure as a potential risk factor for Alzheimer's disease. Pharmacological Reports**Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 jun. 2022.

DIAS, Juliana *et al.* **Influence of chemical composition on cell viability on titanium surfaces: A systematic review.** [S.l.: S.n.].

DONATO, Tatiani A. G. *et al.* Cytotoxicity study of some Ti alloys used as biomaterial. **Materials Science and Engineering C**, v. 29, n. 4, p. 1365–1369, 5 maio 2009.

DUDARIC, Luka *et al.* **Bone Remodeling in Osteoarthritis—Biological and Radiological Aspects. Medicina (Lithuania)**Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 set. 2023.

EVANS, Jonathan Thomas; WHITEHOUSE, Michael Richard. **Partial versus total knee replacement for knee osteoarthritis. The Lancet**Lancet Publishing Group, , 31 ago. 2019.

FAN, Jiabing *et al.* Complementary modulation of BMP signaling improves bone healing efficiency. **Biomaterials**, v. 302, 1 nov. 2023.

FERNANDES, Célio J. C. *et al.* Nano hydroxyapatite-blasted titanium surface creates a biointerface able to govern Src-dependent osteoblast metabolism as

prerequisite to ECM remodeling. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 163, p. 321–328, 1 mar. 2018.

FERNANDES, Célio Júnior da C. *et al.* Titanium-Enriched Medium Promotes Environment-Induced Epigenetic Machinery Changes in Human Endothelial Cells. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 14, n. 3, 1 mar. 2023.

FERNANDES, Julio C.; MARTEL-PELLETIER, Johanne; PELLETIER, Jean-Pierre. **The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology** *Biorheology*. [S.l.]: IOS Press, 2002.

FERREIRA, Pricilla Costa; DE ALMEIDA PIAI, Kamila; MAGOSSO TAKAYANAGUI, Angela Maria. **ALUMINUM AS A RISK FACTOR FOR ALZHEIMER'S DISEASE**. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <www.eerp.usp.br/rlae>.

FILIP, Diana Georgiana *et al.* **Current Development in Biomaterials—Hydroxyapatite and Bioglass for Applications in Biomedical Field: A Review**. **Journal of Functional Biomaterials** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 dez. 2022.

GORDON, Jonathan A. R.; HUNTER, Graeme K.; GOLDBERG, Harvey A. Activation of the mitogen-activated protein kinase pathway by bone sialoprotein regulates osteoblast differentiation. *In*: dez. 2008.

GREENE, Allison; HASHEMI, Jonathon; KANG, Yunqing. Development of MnO₂ hollow nanoparticles for potential drug delivery applications. **Nanotechnology**, v. 32, n. 2, 8 jan. 2021.

GUDKOV, Sergey V. *et al.* **A Mini Review of Antibacterial Properties of Al₂O₃ Nanoparticles**. **Nanomaterials** MDPI, , 1 ago. 2022.

HANAHA, Takao. **Biocompatibility of titanium from the viewpoint of its surface**. **Science and Technology of Advanced Materials** Taylor and Francis Ltd., , 2022.

HERNÁNDEZ-HERMOSO, José A. *et al.* Combined femoral and tibial component total knee arthroplasty device rotation measurement is reliable and predicts clinical outcome. **Journal of Orthopaedics and Traumatology**, v. 24, n. 1, 1 dez. 2023.

HONG, Jin Young *et al.* Epigenetic Changes within the Annulus Fibrosus by DNA Methylation in Rat Intervertebral Disc Degeneration Model. **Cells**, v. 11, n. 22, 1 nov. 2022.

HOU, Xiaodong *et al.* **Calcium Phosphate-Based Biomaterials for Bone Repair. Journal of Functional Biomaterials**MDPI, , 1 dez. 2022.

JANG, Kyu Yun *et al.* Epigenetic Modifications of MiRNAs in Osteoarthritis: A Systematic Review on Their Methylation Levels and Effects on Chondrocytes, Extracellular Matrix and Joint Inflammation. 2023.

JIN, Xingzhong *et al.* Does weight loss reduce the incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis?—A prospective cohort study among middle-aged and older adults with overweight or obesity. **International Journal of Obesity**, v. 45, n. 8, p. 1696–1704, 1 ago. 2021.

KAMRANVAR, Siamak A.; RANI, Bhavna; JOHANSSON, Staffan. **Cell Cycle Regulation by Integrin-Mediated Adhesion. Cells**MDPI, , 1 ago. 2022.

KLUYSKENS, Louis *et al.* **Biomaterials for meniscus and cartilage in knee surgery: state of the art. Journal of ISAKOS**International Society of Arthroscopy Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine, , 1 abr. 2022.

KURODA, Pedro Akira Bazaglia *et al.* Influence of the heat treatment temperature on the MAO coating produced in the Ti–25Ta–25Zr alloy. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 26, p. 3881–3892, 1 set. 2023.

LEYENS, Christoph; PETERS, Manfred (Ed.). Titanium and titanium alloys: fundamentals and applications. *In: Titanium and Titanium Alloys*. [S.l.]: Wiley, 2003.

LI, Kai *et al.* Manganese supplementation of orthopedic implants: a new strategy for enhancing integrin-mediated cellular responses. **Biomaterials Science**, v. 11, n. 11, p. 3893–3905, 13 abr. 2023.

LIN, Grace L.; HANKENSON, Kurt D. Integration of BMP, Wnt, and notch signaling pathways in osteoblast differentiation. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 112, n. 12, p. 3491–3501, dez. 2011.

MARIN, Elia; BOSCHETTO, Francesco; PEZZOTTI, Giuseppe. **Biomaterials and biocompatibility: An historical overview**. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A** John Wiley and Sons Inc., , 1 ago. 2020.

MATTIONI, Alícia Christmann; RODRIGUES JUNIOR, Luiz Fernando. Modificações da superfície de titânio: revisão de métodos e seu efeito osteointegrador e antibiofilme. **Disciplinarum Scientia - Ciências Naturais e Tecnológicas**, v. 23, n. 1, p. 59–74, 11 abr. 2022.

MELO, Natália Z. P. De *et al.* Tuning Titanium Surface Properties via μ PPEO for Improved Osseointegration and Cell Adhesion. **Materials**, v. 18, n. 16, 1 ago. 2025.

MENG, Huan *et al.* DNA methylation, its mediators and genome integrity. **International Journal of Biological Sciences**, v. 11, n. 5, p. 604–617, 2015.

METTOUCHI, Amel *et al.* **Integrin-Specific Activation of Rac Controls Progression through the G 1 Phase of the Cell Cycle and p130 CAS. These interactions link FAK to signaling pathways that promote cell migration and stimulate mi-togen-activated protein kinases, such as JNK and in certain cell types ERK (Parsons and Parsons** **Molecular Cell**. [S.l.]: Schlaepfer and Hunter, 2001. Disponível em: <<http://www.molecule.org/cgi/content/full/>>.

MING, Xinwei *et al.* **Micro-Arc Oxidation in Titanium and Its Alloys: Development and Potential of Implants.** *Coatings* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 dez. 2023.

MOORE, Lisa D.; LE, Thuc; FAN, Guoping. **DNA methylation and its basic function.** *Neuropsychopharmacology*, jan. 2013.

MORANO, Chiara *et al.* **A Comprehensive Literature Review of Total Hip Arthroplasty (THA): Part 1—Biomaterials.** *Journal of Functional Biomaterials* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 maio 2025.

NEUMAN, Paul *et al.* The role of osteophytic growth in hip osteoarthritis. *International Orthopaedics*, v. 27, n. 5, p. 262–266, 2003.

NGUYEN, Hung Dang *et al.* **A critical review on additive manufacturing of Ti-6Al-4V alloy: Microstructure and mechanical properties.** *Journal of Materials Research and Technology* Elsevier Editora Ltda, , 1 maio 2022.

PALLELA, Panduranga Naga Vijay Kumar *et al.* Antibacterial efficacy of green synthesized α -Fe₂O₃ nanoparticles using *Sida cordifolia* plant extract. *Heliyon*, v. 5, n. 11, 1 nov. 2019.

PAN, Xumeng *et al.* Micro/nano-hierarchical structured TiO₂ coating on titanium by micro-arc oxidation enhances osteoblast adhesion and differentiation. *Royal Society Open Science*, v. 6, n. 4, 1 abr. 2019.

PIRES, Ana Luiza R.; BIERHALZ, Andréa C. K.; MORAES, Ângela M. **Biomaterials: Types, applications, and market.** *Quimica Nova* Sociedade Brasileira de Química, , 1 ago. 2015.

PIRES, Diego Pontes De Carvalho *et al.* Updates in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 59, n. 3, p. 337–348, 22 jun. 2024.

PRAHASANTI, Chiquita. *A_bioinformatic_approach_of_hydroxyapatite*. 2021.

QUADROS, Fernanda de Freitas *et al.* Surface Characteristics of TiO₂ Coatings Formed by Micro-Arc Oxidation in Ti-25Ta-xNb Alloys: The Influence of Microstructure and Applied Voltage. **Coatings**, v. 15, n. 6, 1 jun. 2025.

RAPP, Anna E.; ZAUCKE, Frank. **Cartilage extracellular matrix-derived matrikines in osteoarthritis. American journal of physiology. Cell physiology**NLM (Medline), , 1 fev. 2023.

ROSSI, Mariana Correa *et al.* Characteristics of ceramic-like coatings obtained by plasma electrolyte oxidation on different Ti alloys. **Boletin de la Sociedad Espanola de Ceramica y Vidrio**, v. 63, n. 1, p. 33–46, 1 jan. 2024.

SAEED, Ekbal Mohammed; DAWOOD, Nawal Mohammed; HASAN, Sahar Falah. Improvement corrosion resistance of Ni-Ti alloy by TiO₂coating and hydroxyapatite/TiO₂composite coating using micro arc oxidation process. *In*: Elsevier Ltd, 2021.

SALIM, Anisha; SADHASIVAM, Subramaniam. Biofabricated MoO₃ nanoparticles for biomedical applications: Antibacterial efficacy, hemocompatibility, and wound healing properties. **Nano and Medical Materials**, 9 ago. 2023.

SANCHEZ-LOPEZ, Elsa *et al.* **Synovial inflammation in osteoarthritis progression. Nature Reviews Rheumatology**Nature Research, , 1 maio 2022.

SARRAF, Masoud *et al.* **A state-of-the-art review of the fabrication and characteristics of titanium and its alloys for biomedical applications. Bio-Design and Manufacturing**Springer, , 1 abr. 2022.

SCHILLING, Karsten *et al.* **Human safety review of “nano” titanium dioxide and zinc oxide. Photochemical and Photobiological Sciences**Royal Society of Chemistry, , 2010.

STEINMETZ, Jaimie D. *et al.* Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet Rheumatology**, v. 5, n. 9, p. e508–e522, 1 set. 2023.

SU, Chin Horng *et al.* Betulin suppresses TNF- α and IL-1 β production in osteoarthritis synovial fibroblasts by inhibiting the MEK/ERK/NF- κ B pathway. **Journal of Functional Foods**, v. 86, 1 nov. 2021.

SUKUMARAN, Anil *et al.* Cytotoxicity and Cell Viability Assessment of Biomaterials. *In: Cytotoxicity - Understanding Cellular Damage and Response*. [S.l.]: IntechOpen, 2023.

SUN, Yudong *et al.* **Integration of Manganese Dioxide-Based Nanomaterials for Biomedical Applications**. **Advanced NanoBiomed Research** John Wiley and Sons Inc, , 1 jan. 2023.

THAKUR, Abhinay *et al.* **Recent Advancements in Surface Modification, Characterization and Functionalization for Enhancing the Biocompatibility and Corrosion Resistance of Biomedical Implants**. **Coatings** MDPI, , 1 out. 2022.

VALENTE, Ana *et al.* **The Effect of Nanomaterials on DNA Methylation: A Review**. **Nanomaterials** MDPI, , 1 jun. 2023.

VICENTE, João *et al.* **Effect of pores on cell adhesion to additively manufactured titanium implants: A systematic review**. [S.l.: S.n.].

VIHODCEVA, Svetlana *et al.* Antibacterial activity of positively and negatively charged hematite (α -Fe₂O₃) nanoparticles to *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Vibrio fischeri*. **Nanomaterials**, v. 11, n. 3, p. 1–26, 1 mar. 2021.

WANG, Fengbo; SUN, Jinbao; XU, Tantan. OXIDE CERAMIC COATINGS ON ORTHOPAEDIC IMPLANTS: A REVIEW OF TiO₂ AND Al₂O₃. **Ceramics - Silikaty**, v. 67, n. 4, p. 525–542, 2023.

WEN, Xueying *et al.* **Micro-arc oxidation (MAO) and its potential for improving the performance of titanium implants in biomedical applications.** *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* Frontiers Media SA, , 2023.

WIJESINGHE, Susanne N. *et al.* **Immunomodulation and fibroblast dynamics driving nociceptive joint pain within inflammatory synovium: Unravelling mechanisms for therapeutic advancements in osteoarthritis.** *Osteoarthritis and Cartilage* W.B. Saunders Ltd, , 1 nov. 2024.

WU, Bingfeng *et al.* **Nanostructured Titanium Implant Surface Facilitating Osseointegration from Protein Adsorption to Osteogenesis: The Example of TiO₂ NTAs.** *International Journal of Nanomedicine* Dove Medical Press Ltd, , 2022.

WU, Mengrui *et al.* **The roles and regulatory mechanisms of TGF- β and BMP signaling in bone and cartilage development, homeostasis and disease.** *Cell Research* Springer Nature, , 1 fev. 2024.

XU, Jingyuan *et al.* **Surface Modification of Biomedical Ti and Ti Alloys: A Review on Current Advances.** *Materials* MDPI, , 1 mar. 2022.

XUE, Yang *et al.* Building biointegration of Fe₂O₃–FeOOH coated titanium implant by regulating NIR irradiation in an infected model. **Bioactive Materials**, v. 8, p. 1–11, 1 fev. 2022.

YANG, Xin *et al.* Journal Pre-proof Surface enhancement by micro-arc oxidation induced TiO₂ ceramic coating on additive manufacturing Ti-6Al-4V Surface enhancement by micro-arc oxidation induced TiO₂ ceramic coating on additive manufacturing Ti-6Al Surface enhancement by micro-arc oxidation induced TiO₂ ceramic coating on additive manufacturing Ti-6Al-4V. **Chinese Journal of Mechanical Engineering-4V**, 2025.

ZAMBUZZI, Willian F. *et al.* Biological behavior of pre-osteoblasts on natural hydroxyapatite: A study of signaling molecules from attachment to differentiation.

Journal of Biomedical Materials Research - Part A, v. 97 A, n. 2, p. 193–200, maio 2011.

ZAMBUZZI, Willian Fernando *et al.* On the road to understanding of the osteoblast adhesion: Cytoskeleton organization is rearranged by distinct signaling pathways. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 108, n. 1, p. 134–144, 1 set. 2009.

ZHANG, Daoyu *et al.* Role of gene promoter methylation regulated by TETs and DNMTs in the overexpression of HLA-G in MCF-7 cells. **Experimental and Therapeutic Medicine**, 11 abr. 2019.

ZHAO, Kun *et al.* **Effects of synovial macrophages in osteoarthritis.** **Frontiers in Immunology** Frontiers Media SA, , 2023.