

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 17/03/2019.



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



LÍVIA ALVES CORRÊA MORETTI

**LIGAS DE TiNbZr COM SUPERFÍCIES BIOATIVAS: CARACTERIZAÇÃO
TOPOGRÁFICA E AVALIAÇÃO DO CONTATO ÓSSEO IN VIVO.**

Araraquara

2017



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



LÍVIA ALVES CORRÊA MORETTI

**LIGAS DE TiNbZr COM SUPERFÍCIES BIOATIVAS: CARACTERIZAÇÃO
TOPOGRÁFICA E AVALIAÇÃO DO CONTATO ÓSSEO IN VIVO.**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação
em Odontologia, Área de Implantodontia, da
Faculdade de Odontologia de Araraquara, da
Universidade Estadual Paulista para título de
Doutor em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior
Co-orientador (a): Profa. Dra. Ana Lúcia R. Ribeiro

Araraquara

2017

Moretti, Livia Alves Corrêa

Ligas de TiNbZr com superfícies bioativas: caracterização topográfica e avaliação do contato ósseo in vivo. / Livia Alves Corrêa Moretti.-- Araraquara: [s.n.], 2017

114 f. ; 30 cm.

Tese (Doutorado em Implantodontia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior

Co-orientadora: Profa. Dra. Ana Lúcia Roselino Ribeiro

1. Titânio 2. Propriedades de superfície 3. Osseointegração I. Título

LÍVIA ALVES CORRÊA MORETTI

**LIGAS DE TiNbZr COM SUPERFÍCIES BIOATIVAS: CARACTERIZAÇÃO
TOPOGRÁFICA E AVALIAÇÃO DO CONTATO ÓSSEO IN VIVO.**

Comissão Julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior

2º Examinador: Prof. Dr. Rubens Moreno de Freitas

3º Examinador: Prof. Dr. Walter Martins Junior

4º Examinador: Profa. Dra. Laiza Maria Grassi Fais

5º Examinador: Prof. Dr. Roberto Henrique Barbeiro

Araraquara, 17 de março de 2017.

DADOS CURRICULARES

LÍVIA ALVES CORRÊA MORETTI

NASCIMENTO: 01/09/1983 – Ribeirão Preto – SP

FILIAÇÃO: Antonio Luiz Moretti

Silvia Alves Corrêa Moretti

- 2004 – 2007

Graduação em Odontologia

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo.

- 2008 – 2009

Pós Graduação em Periodontia – Nível Especialização

Associação Odontológica de Ribeirão Preto – AORP.

- 2010 – 2012

Pós Graduação em Periodontia – Nível Mestrado

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo.

- 2013 – 2017

Pós Graduação em Implantodontia – Nível Doutorado

Faculdade de Odontologia de Araraquara

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita - UNESP.

- 2015 - 2016

Pós Graduação – Doutorado “Sanduíche”

Departamento de Prótese

Faculty of Odontology, Malmö University, Suécia.

Dedicatória especial

Aos meus pais, **Antonio Luiz e Silvia**, pela constante demonstração de carinho, incentivo, amor, compreensão e apoio incondicional durante toda minha vida. Meu eterno amor, gratidão e admiração.

À minha irmã **Raquel**, pelo apoio, amor e carinho, sempre torcendo pelo meu sucesso, mesmo as vezes longe, estando tão perto. E a toda minha família, que sempre esteve ao meu lado, me apoiando e torcendo por mim.

Dedico este trabalho à vocês !

Agradecimentos Especiais

Ao Prof. Dr. **Elcio Marcantonio Junior**, pela confiança desde o primeiro momento de trabalho em conjunto, quando me recebeu em Araraquara e por guiar meu trabalho de maneira generosa e paciente. Seus conselhos, profissionais e pessoais, farão sempre parte de minha trajetória. Obrigada por sempre me tratar de maneira carinhosa e por incentivar meus passos.

À Profa. Dra. e amiga **Ana Lúcia Roselino Ribeiro**, pelos ensinamentos, incentivos, comprometimento e orientação durante estes anos em que trabalhamos juntas. Serei sempre grata por todos seus auxílios e dedicação.

À Profa. Dra. **Ann Wennerberg**, por toda a receptividade em minha estadia na Malmö Högskola, por abrir as portas de seu departamento e me permitir sentir acolhida. Agradeço todo o apoio pessoal e profissional que foram fundamentais não só no desenvolvimento deste estudo, mas que serão também de grande valia no decorrer de minha vida.

*À Profa. Dra. **Laiza Maria Grassi Fais**, pela ajuda e contribuição com seus ensinamentos, conhecimento e comprometimento. Sua ajuda e sua orientação também são responsáveis pela conclusão deste trabalho.*

*Aos meus colegas e amigos do departamento de Periodontia, pelos incontáveis bons momentos de convivência diária, pela ajuda e colaboração nas horas difíceis e por torná-las mais agradáveis, pelos inesquecíveis momentos de descontração que tivemos durante estes anos e pela amizade que construímos. Em especial, agradeço a um grande amigo que Araraquara me deu... Obrigada **Cássio** pelo companheirismo e amizade durante todos estes anos.*

*Aos amigos e colegas do doutorado e pós-doutorado, **Luana, Mário, Cássio e Fernando**, pela ajuda durante os meses de biotério. Obrigada pela dedicação e pelas horas de descontração.*

*Aos Docentes do Programa de Periodontia da FOAr, Prof. Dr. **Elcio Marcantonio Junior**, Prof. Dr. **José Eduardo Cezar Sampaio**, Profa. Dra. **Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio**, Prof. Dr. **Joni Augusto Cirelli**, Prof. Dr. **Carlos Rossa Junior**, Profa. Dra. **Silvana Regina Perez Orrico**, Profa. Dra. **Daniela Leal Zandim-Barcelos** agradeço pelos ensinamentos transmitidos. Agradeço a disponibilidade, a confiança, e o carinho.*

Agradecimentos

À Faculdade de Odontologia de Araraquara, na pessoa de sua Diretora, Prof^a. Dr^a. Elaine Maria Sgavioli Massucato, e Vice-Diretor Prof. Dr Edson Alves de Campos.

À Escola de Engenharia de Lorena (EEL) Universidade de São Paulo (USP),

em especial ao Prof. Dr. Carlos Angelo Nunes e ao técnico Geraldo (em memória), pelo auxílio no desenvolvimento das ligas metálicas utilizadas neste estudo.

À Faculdade de Odontologia de Malmö, por ceder seus laboratórios e materiais para que esta pesquisa pudesse ser concluída. Aos demais professores e funcionários do departamento de prótese, em especial ao Prof. Dr. Thomas Albrektsson por incentivar nosso modo de pensar de maneira crítica durante nossos “PhD meetings” e ao Prof. Dr. Andreas Stavropoulos por me receber no departamento de periodontia e permitir que eu participasse de seus “study clubs”.

Ao coordenador do Curso de Pós-Graduação em Odontologia, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, Prof. Dr. Carlos Rossa Junior, e a todos os docentes do Curso de Pós- Graduação, pela formação e exemplo.

À Claudinha, pela ajuda preciosa, mesmo à distância em agilizar e enviar minhas peças anatômicas para a Suécia, além de toda dedicação, ensinamento e convivência durante estes 4 anos. Muito obrigado pela dedicação!

À todos os funcionários da Disciplina de Periodontia em especial para Maria José (Zezé), Isabela (Isa) e Suleima, pela convivência e carinho.

Aos demais funcionários e colegas do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araraquara.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação pela paciência e admirável interesse em nos ajudar.

À todos os meus amigos e colegas de departamento da Universidade de Malmö, por terem me acolhido de braços abertos, pelo compartilhamento cultural e intelectual que tivemos.

E a todas as pessoas que de alguma forma cruzaram meu caminho durante minha estada em Araraquara ou na Suécia, muito obrigada.

Ao Centro de Tecnologia das Radiações, do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares / Centro Nacional de Energia Nuclear. (CTRD/IPEN/CNEN-SP), pela esterilização das amostras utilizadas neste estudo.

À CAPES, e ao CNPq, pelo apoio financeiro concedido, indispensável para a realização deste trabalho.

Em memória do Dr. Elcio Marcantonio

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina.”

(Cora Coralina)

Moretti LAC. Ligas de TiNbZr com superfícies bioativas: caracterização topográfica e avaliação do contato ósseo in vivo. [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2017.

RESUMO

O foco principal deste estudo centrou-se sobre as propriedades da superfície do titânio comercialmente puro, Ti6Al4V e novas ligas de TiNbZr, quando empregada técnica de modificação de superfície por anodização anódica com cálcio e fósforo. Foram avaliadas tanto a caracterização topográfica dos metais como sua relevância com interações com estruturas ósseas adjacentes. As técnicas de caracterização de superfície: rugosidade superficial, MEV, MFA e interferometria ótica foram utilizadas para determinar os padrões topográficos específicos para cada uma das amostras utilizada neste estudo e, para análise das interações biológicas, avaliou-se em conjunto a porcentagem de contato ósseo das novas superfícies funcionais in vivo, em coelhos. A anodização promoveu formação de uma multicamada de poros com incorporação de íons cálcio e fósforo nas superfícies do Ti cp e das ligas Ti6Al4V, Ti35Nb5Zr e Ti35Nb10Zr. A liga Ti35Nb10Zr foi considerada moderadamente rugosa ($1.061\mu\text{m} \pm 0.179$) e apresentou os melhores parâmetros de rugosidade, o que pode ter influenciado em maior porcentagem de contato ósseo, quando comparadas aos demais grupos deste estudo. Comprovamos que as ligas Ti35Nb5Zr e Ti35Nb10Zr, em especial a liga Ti35Nb10Zr anodizada, apresentam boas propriedades biológicas que permitirão que estes materiais possam ser empregados, em um futuro próximo, na confecção de novos sistemas de implantes.

Palavras-chave: Titânio. Propriedades de superfície. Osseointegração

Moretti LAC. TiNbZr alloys with bioactive surfaces: topographic characterization and bone contact evaluation in vivo. [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2017.

ABSTRACT

The focused of this study was based on surface properties of commercially pure titanium, Ti6Al4V and new TiNbZr alloys with surface modification technique by anodic anodization with Ca and P. Topographic characterization of metals and biological interactions relevance were evaluated. Surface characterization techniques: surface roughnesses, SEM, AFM, optical interferometry were performed to determine specific topographic patterns for each samples used in this study and additionally, the percentage of bone contact of new functional surfaces was evaluated in vivo by histometry. Anodization technique promoted a multilayer pores with calcium and phosphorus incorporation on the surfaces: cp Ti and Ti6Al4V, Ti35Nb5Zr and Ti35Nb10Zr alloys. Ti35Nb10Zr alloy was considered with moderately rough ($1.061\mu\text{m} \pm 0.179$) and showed the best roughness parameters, may trigger suitable biological responses when compared to other groups of this study. It was concluded that Ti35Nb5Zr and Ti35Nb10Zr alloys, especially anodized Ti35Nb10Zr alloy, exhibit biocompatible properties that allow these materials can be used to make new implant systems in a short future.

Keywords: Titanium. Surface properties. Osseointegration.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 PROPOSIÇÃO	21
3 REVISÃO DA LITERATURA	22
4 METODOLOGIA	41
5 RESULTADO	60
6 DISCUSSÃO	92
7 CONCLUSÃO	104
REFERÊNCIAS	105
ANEXO	114

1 INTRODUÇÃO

O uso de biomateriais com a finalidade de reparar e/ou regenerar estruturas danificadas do corpo representa um papel fundamental na sociedade atual, como é evidenciado pelo aumento do número de pesquisas sobre o desenvolvimento de novos materiais e o esforço contínuo para a compreensão dos mecanismos de interação entre ambos^{22,42,46,51}. A maior dificuldade, entretanto no desenvolvimento de novos biomateriais resulta no fato de que muitos materiais implantados em tecidos vivos podem provocar respostas não favoráveis ao tecido do hospedeiro⁵¹.

Um dos principais objetivos da reabilitação com implantes dentários é conseguir uma rápida integração com o osso adjacente objetivando uma firme ancoragem. Tanto a topografia quanto a química de superfície são comprovadamente responsáveis pela aposição e formação óssea ao redor dos implantes^{8,11,20,21,68,99} e numerosas modificações vêm sendo realizadas para contribuir e potencializar o fenômeno que conhecemos por osseointegração⁵¹.

A osseointegração é baseada em considerações puramente mecânicas, mas é totalmente dependente do processo de interações biológicas com a superfície do metal. Este processo começa com o molhamento da superfície e rápida adsorção de moléculas biologicamente ativas seguido pelo recrutamento de células osteoprogenitoras que, finalmente, orquestram a regeneração do tecido ao redor do metal⁴⁶.

A resposta do osso ao redor de um implante dentário pode estar relacionada a seis possíveis fatores propostos por Albrektsson e Bränemark⁷, em 1981. Estes seis fatores são: material do implante, desenho do implante, qualidade da superfície do implante, qualidade do leito ósseo receptor, técnica cirúrgica e cargas que serão depositadas sobre o implante. Estes fatores são aceitos até hoje como especialmente importantes para o estabelecimento de uma osseointegração favorável.

A superfície do implante é o primeiro componente a interagir com o hospedeiro e por este motivo diversas modificações têm sido extensivamente

investigadas com a intenção de proporcionar uma melhor cicatrização óssea ao redor dos implantes dentários¹¹². Assim alterar a textura da superfície e realizar modificações na química destas superfícies são métodos comumente utilizados com a finalidade de estimular e potencializar as respostas biológicas ao redor dos implantes¹⁷.

O metal de escolha utilizado para a fabricação do conjunto implante-componente é o titânio (Ti) devido as suas excelentes propriedades, tais como: baixa densidade, elevada resistência mecânica e à corrosão, além de apresentar um sistema intrinsecamente biocompatível com os tecidos adjacentes^{44,7,9,52,55,71,72,114}.

Com o intuito de melhorar as propriedades mecânicas do titânio, elementos de liga podem ser adicionados ao titânio comercialmente puro (Ti cp). Um exemplo é a liga Ti6Al4V que é comercializada e bastante utilizada, principalmente em aplicações biomédicas. Sabe-se que a liga em si é biocompatível, porém é conhecida a toxicidade dos elementos alumínio (Al) e vanádio (V) na forma de íons e partículas de desgaste^{14, 85}, o que poderá comprometer a osseointegração.

O Al contribui para a patogênese de doenças neurológicas, como o mal de Alzheimer⁹¹. A toxicidade do V é controversa. Há estudos que relacionam o V com o mal de Parkinson⁶⁷ e outros com o comprometimento da reprodução, gestação e lactação¹⁰⁷.

Portanto, torna-se válido o estudo de novas ligas que sejam biocompatíveis e que tenham maior durabilidade. Estes não precisam necessariamente ser fabricados a partir de novos materiais, mas sim, modificados para a obtenção de melhores propriedades, como por diversificação das composições químicas, tratamentos térmicos e alterações de superfície dos materiais já existentes⁵¹.

Segundo o diagrama de fases, o Ti possui duas estruturas cristalinas, conhecidas como fases α e β . A fase α está relacionada à estrutura estável em temperatura ambiente, a qual é denominada estrutura hexagonal compacta (hc). Ao elevar a temperatura a aproximadamente 883°C, a fase α transforma-se em β , representada por uma estrutura cúbica de corpo centrado (ccc)^{15, 38,87,89}. Essa temperatura é conhecida como a β -transus do titânio, que corresponde a menor temperatura em que o material é 100% β ⁷.

Com a adição de elementos de liga ao Ti, obtêm-se ligas com estruturas cristalinas estáveis em temperatura ambiente. As fases α e β são base para três tipos de ligas de Ti: α , $\alpha+\beta$ e β , que têm suas estruturas relacionadas com o tipo de elemento de liga utilizado¹⁶. Os elementos de liga podem ser classificados como α -estabilizador, β -estabilizador e neutro. O primeiro promove o aumento da temperatura de transformação da fase α para a fase β quando adicionado ao Ti, o segundo diminui essa temperatura e o terceiro não altera a transformação de fases^{38, 75}. Como exemplos de α -estabilizadores têm-se: alumínio (Al), oxigênio (O) e nitrogênio (N) e, de β -estabilizadores têm-se: vanádio (V), tântalo (Ta), nióbio (Nb), molibdênio (Mo), magnésio (Mg) e ferro (Fe)⁸⁷⁻⁸⁹. O zircônio (Zr) e o estanho (Sn) são elementos neutros³⁸.

As ligas α são formadas a partir de elementos α -estabilizadores e, em temperatura ambiente, apresentam apenas a fase α e, portanto tem estrutura hc. Essas ligas têm características satisfatórias de resistência mecânica, tenacidade e soldabilidade¹⁵, as quais não podem ser melhoradas a partir de tratamentos térmicos³⁸.

As ligas $\alpha+\beta$ frequentemente contêm elementos α e β -estabilizadores, mas podem conter apenas β -estabilizadores. Essas ligas são formuladas para que a fase α coexista com a fase β , em temperatura ambiente⁸⁹. As propriedades das ligas $\alpha+\beta$ podem ser modificadas por meio de tratamentos térmicos¹⁵⁻¹⁶.

As ligas β são formadas quando elementos β -estabilizadores são adicionados ao Ti e, dependendo da quantidade desses elementos e dos tratamentos térmicos aplicados, obtém-se melhoria nas propriedades mecânicas desse tipo de liga³⁴. À temperatura ambiente, essas ligas apresentam predominância da fase β , e a estabilização da estrutura ccc está relacionada com as características de baixo módulo de elasticidade, e elevada resistência mecânica⁸⁹.

Os tratamentos térmicos promovem transformação de fases e mudança na microestrutura das ligas de Ti, que estão relacionadas com o aprimoramento das suas propriedades¹⁶. As ligas que contém baixo teor de elementos β -estabilizadores, além de apresentarem as duas fases sólidas estáveis, α e β , podem levar à formação de fases metaestáveis, correspondentes às fases martensíticas (α' -

fase martensítica do tipo hexagonal compacta e α'' - fase martensítica do tipo hexagonal ortorrômbica) e ω (fase metaestável do tipo hexagonal compacta ou trigonal), durante o tratamento térmico^{94, 103,115-116}.

O módulo de elasticidade é um fator importante quando o material é desenvolvido para substituir ou interagir com o osso. Este deve ter um valor semelhante ao do tecido ósseo ao redor do implante para possibilitar a reparação e a remodelação óssea^{80,84}. O Ti cp e a liga Ti6Al4V possuem módulo de elasticidade de aproximadamente 105 GPa⁷⁰, que é mais elevado que o módulo do tecido ósseo, entre 10 e 30 GPa^{37,69,72,80}. Estudos mostram que as ligas β possuem módulo de elasticidade mais próximo ao do osso⁷².

De acordo com estes dados, nos últimos anos, esforços estão sendo feitos para o desenvolvimento de novas ligas de titânio que apresentem alta resistência e que possam ser intrinsicamente biocompatíveis com os tecidos adjacentes, como por exemplo, as ligas de TiNbZr^{89,107}.

Novas ligas de Ti, a partir do sistema TiNbZr, têm sido investigadas, para serem utilizadas nas áreas médica e odontológica. Porém ainda não existe um consenso quanto à porcentagem em massa desses metais bem como o processo de fabricação⁵¹. O Zr, além de neutro, é um agente endurecedor de solução sólida e possui propriedades semelhantes às do Ti. O Nb é um elemento estabilizador de fase β , que está relacionado com a melhora das propriedades mecânicas do material³⁸. Em 2009, integrantes do grupo de pesquisa desse presente trabalho desenvolveram duas novas ligas Ti35Nb5Zr e Ti35Nb10Zr para serem utilizadas na confecção de implantes e componentes protéticos dentários⁸⁸. Na elaboração das ligas de Ti, quanto às proporções dos elementos Nb e Zr, considerou-se a importância do baixo módulo de elasticidade para biomateriais utilizados como implantes cirúrgicos^{37,44,88}. E, como citado anteriormente⁷⁰, as ligas de Ti tipo β possuem tal propriedade. O Nb mostrou-se eficiente como β estabilizador a 35%. Porém, o Nb também promove a precipitação de fase ω , a qual aumenta o módulo de elasticidade⁸⁸. O Zr além da função de solidificador de fase sólida, também inibe a formação da fase ω . Consequentemente, o Zr foi utilizado em duas concentrações, 5 e 10%, para verificar a sua atuação nas ligas.

Em um primeiro momento, as ligas foram fundidas e caracterizadas quanto às suas propriedades mecânicas, físicas e químicas⁸⁷⁻⁸⁹. Os resultados mostraram composição química final muito semelhante à nominal. A liga Ti35Nb5Zr apresentou fases α e β em sua estrutura, e a liga Ti35Nb10Zr, apenas fase β . Apesar da diferença microestrutural, os resultados dos testes de dureza, tração e ciclagem mecânica sugeriram que as duas ligas eram promissoras. As ligas Ti35Nb5Zr e Ti35Nb10Zr apresentam propriedades mecânicas⁸⁷, de resistência à corrosão⁸⁹ e à tribocorrosão⁸⁸ semelhantes ou até mesmo superiores quando comparadas à liga comercial Ti6Al4V. Comparadas com a liga comercial Ti6Al4V, as novas ligas de TiNbZr demonstraram melhores resultados de resistência a corrosão em saliva artificial a 37°C e também melhor comportamento frente a tribocorrosão (efeito sinérgico causado pela ação combinada da corrosão com o mecanismo de desgaste) nessas mesmas condições^{87,89}.

Estes resultados assim como a osseointegração estão diretamente relacionados com as características das superfícies dos materiais. No entanto, a influência de cada propriedade de superfície na ocorrência de cada um dos fenômenos pode ser conflituosa. Um balanço biológico deve ser conseguido de forma que processos de inflamação/infecção sejam evitados promovendo uma boa interação entre as células ósseas e a superfície³⁶⁻³⁷. Sabe-se atualmente que as características da superfície do material que é confeccionado o implante como: topografia em diferentes níveis (nano e micro-escala), composição química, tipos de proteínas que são aderidas ou a composição da película salivar, estrutura das camadas e a energia de superfície são parâmetros que influenciam fortemente a interação dos implantes com células e micro-organismos^{31, 36-37}.

A resposta biológica é também dependente de pequenas variações na composição química e/ou na estrutura cristalina da camada superficial de óxidos de titânio⁵⁸. O tratamento de passivação eletroquímica das superfícies de titânio e de suas ligas, também denominado tratamento anódico ou anodização, consiste na formação, sob condições controladas, de um revestimento contínuo e aderente de óxido sobre a superfície do metal de base⁹⁸. Este processo se resume, basicamente, na imersão de peças metálicas em soluções químicas de ácidos fortes (H_2SO_4 , H_3PO_4 , HNO_3 , HF), controlando-se a temperatura e o potencial (e/ou a corrente aplicada). A densidade de corrente ou o potencial aplicado são bastante elevados

(200 A/m² ou 100 V, respectivamente). O objetivo é fazer com que a película de óxido cresça e aumente a resistência à corrosão do material; e, além disto, promover o endurecimento superficial do metal melhorando sua resistência ao desgaste⁴⁰.

Quando ácidos fortes são utilizados em uma solução eletrolítica, a camada de óxidos é dissolvida ao longo das linhas de convecção da corrente, sendo novamente formadas em outras regiões do material. Esta dissolução pode acarretar na formação de micro e nano poros na superfície do titânio. Dessa maneira, o processo de anodização modifica a microestrutura e cristalinidade da camada óxida do titânio. A camada de óxidos formada por este processo pode ser densa ou porosa, cristalina ou amorfa, de acordo com os parâmetros do processo⁴⁰. Óxidos de titânio com a estrutura de anatase parecem ser mais adequados para a promoção da atividade osteogênica⁹⁷.

Uma vantagem desse processo é a possibilidade de incorporar íons, como cálcio (Ca) e fósforo (P) na superfície do titânio⁵¹. A funcionalização de superfícies com Ca e P por técnicas de anodização eletroquímica ou de deposição têm sido investigadas nos últimos anos no intuito de produzir superfícies biomiméticas alternativas aos revestimentos de hidroxiapatita produzidos por pulverização por plasma^{53, 104}. Sul et al.⁹⁷ (2003), e Ravanetti et al.⁸⁶ (2010), observaram que filmes de TiO₂ dopados com Ca e P, produzidos por anodização, promovem uma melhor resposta biológica in vitro e in vivo, resultando numa adesão mais rápida dos osteoblastos. O aumento da camada de óxido do titânio aumenta também a rugosidade de superfície dos implantes, que é um fator importante no processo de adesão e diferenciação celular, melhorando, portanto a resposta do tecido ósseo e a ancoragem do implante⁹.

Ao pesquisar novos materiais, sugere-se seguir etapas. A primeira etapa consistiu em estudar as propriedades fundamentais físicas, químicas e mecânicas das ligas Ti35Nb5Zr e Ti35Nb10Zr. A segunda etapa foi dirigida ao estudo das propriedades relacionadas com a sua aplicação, como a resistência à corrosão e ao desgaste quando no desenvolvimento de materiais para confecção de conjuntos implantes-componentes protéticos. As características mecânicas das ligas Ti35Nb5Zr e Ti35Nb10Zr, relacionadas à primeira e a segunda etapa já foram publicadas⁸⁷⁻⁸⁹. Seguindo esse objetivo, o presente estudo constituiu na caracterização topográfica da superfície bem como testes biológicos para

avaliarmos, principalmente, a capacidade de osseointegração destes novos materiais após funcionalização da superfície.

A partir dos conceitos citados, tivemos a premissa de desenvolver duas novas ligas Ti35Nb5Zr e Ti35Nb10Zr para serem futuramente utilizadas na confecção de sistema de implantes, bem como a funcionalização dessas superfícies.

Seguindo estas propostas, o foco principal deste projeto centrou-se sobre as propriedades da superfície dos metais testados, sua caracterização topográfica bem como sua relevância com interações biológicas. Além disso, mostrou-se uma das atuais estratégias destinadas com a finalidade de projetar superfícies funcionais através da técnica de anodização que poderá modular a resposta do hospedeiro. A liga comercial Ti6Al4V e Ti cp foram estudadas nas mesmas condições, com a finalidade de comparação.

7 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que:

- Ao anodizar os metais com acetato de cálcio + β -glicerofosfato (300V/1min) houve formação de uma multicamada de poros com incorporação de íons cálcio e fósforo nas superfícies do Ti cp e das ligas Ti6Al4V, Ti35Nb5Zr e Ti35Nb10Zr;
- A liga Ti35Nb10Zr anodizada foi considerada moderadamente rugosa e apresentou os melhores parâmetros de rugosidade e contato osso-implante, podendo desencadear respostas biológicas mais favoráveis, quando comparadas aos demais grupos deste estudo.
- Diante dos resultados apresentados, a liga Ti35Nb10Zr é promissora para ser utilizada na fabricação de sistemas de implantes.

REFERÊNCIAS*

1. Afonso CRM, Ferrandini PL, Ramirez AJ, Caram R. High resolution transmission electron microscopy study of the hardening mechanism through phase separation in a B-Ti-35Nb-7Zr-5Ta alloy for implant applications. *Acta Biomater.* 2010; 6(4): 1625-9.
2. Aleixo GT. Obtenção, caracterização microestrutural e mecânica de ligas Ti- Nb-Sn aplicadas em implantes ortopédicos [Tese de Doutorado]. Campinas Universidade Estadual de Campinas; 2009.
3. Alves SF, Wassall T. In vitro evaluation of osteoblastic cell adhesion on machined osseointegrated implants. *Braz Oral Res.* 2009; 23(2): 131-6.
4. Anselme K, Bigerelle M, Noel B, Dufresne E, Judas D, Lost A, et al. Qualitative and quantitative study of human osteoblast adhesion on materials with various surface roughnesses. *J Biomed Mater Res.* 2000; 49(2): 155-66.
5. Assem FL, Levy LS. A review of current toxicological concerns on vanadium pentoxide and other vanadium compounds: gaps in knowledge and directions for future research. *J Toxicol Environ Health B Crit Ver.* 2009; 12(4): 289-306.
6. Assis SL, Wolyne S, Costa I. Corrosion characterization of titanium alloys by electrochemical techniques. *Electrochimica Acta.* 2006; 36(3): 1815-9.
7. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981; 52(3): 155–70.
8. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J.* 2001; 10 Suppl 2: S96-101.
9. Bai X, More K, Rouleau CM, Rabiei A. Functionally graded hydroxyapatite coatings doped with antibacterial components. *Acta Biomater.* 2010; 6(6): 2264-73.
10. Barrere F, Snel MME, Van Blitterswijk CA, De Groot K, Layrolle P. Nano- scale study of the nucleation and growth of calcium phosphate coating on titanium implants. *Biomaterials.* 2004; 25 (14): 2901–10.
11. Biggs MJ, Richards RG, Gadegaard N, McMurray RJ, Affrossman S, Wilkinson CD, et al. Interactions with nanoscale topography: adhesion quantification and signal transduction in cells of osteogenic and multipotent lineage. *J Biomed Mater Res A.* 2009; 91(1): 195-208.
12. Brandão ML, Esposti TBD, Bisognin ED, Harari ND, Vidigal Jr, GM Conz MB. Dental implants surface X biological response: a literature review. *Biomaterials.* 2010; 7(1): 95-101.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.uneso.br/Home/Biblioteca/guia-denormalização-marco-2015.pdf>

13. Bueno RB, Adachi P, Castro-Raucci LM, Rosa AL, Nanci A, Oliveira PT. Oxidative nanopatterning of titanium surfaces promotes production and extracellular accumulation of osteopontin. *Braz Dent J*. 2011; 22(3): 179-84.
14. Buly RL, Huo MH, Salvati E, Brien W, Bansal M. Titanium wear debris in failed cemented total hip arthroplasty. An analysis of 71 cases. *J Arthroplasty*. 1992; 7(3): 315-23.
15. Choi MG, Koh HS, Klues D, O'Connor D, Mathur A, Truskey GA, Rubin J, et al. Effects of titanium particle size on osteoblast functions in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(12): 4578-83.
16. Choubey A, Basu B, Balasubramaniam R. Electrochemical behaviour of ti-based alloys in simulated human body fluid environment. *Trends Biomater Artif Organs* 2005; 18(3): 64-72.
17. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Turned versus anodised dental implants: a meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2016; 43(9): 716-28.
18. Collings EW. The physical metallurgy of titanium alloys. Ohio: American Society for Metals; 1988.
19. Conserva E, Lanuti A, Menini M. Cell behavior related to implant surfaces with different microstructure and chemical composition: an in vitro analysis. *Int J Oral Maxillofac Impl*. 2010; 25 (6): 1099-107.
20. Dalby MJ, Gadegaard N, Tare R, Andar A, Riehle MO, Herzyk P, et al. The control of human mesenchymal cell differentiation using nanoscale symmetry and disorder. *Nat Mater*. 2007; 6(12): 997-1003.
21. Dalby MJ, Macintyre A, Roberts JN, Yang J, Lee LC, Tsimbouri PM, et al. Nanoscale titanium surface treatments for marrow progenitor culture. *Nanomedicine (Lond)*. 2012; 7(1): 20-1.
22. De Andrade DP, de Vasconcellos LM, Carvalho IC, Forte LF, de Souza Santos EL, Prado RF, et al. Titanium-35niobium alloy as a potential material for biomedical implants: In vitro study. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015; 56: 538-44.
23. De Matos FSL. Os minerais críticos estratégicos e a mobilização econômica nacional - O caso específico do nióbio. Seção de assuntos de logística e mobilização da escola superior de guerra. São Paulo: Santos; 2007.
24. Den Braber ET, De Ruijter JE, Smits HTJ, Ginsel LA, Von Recum AF, Jansen JA. Effect of parallel surface microgrooves and surface energy on cell growth. *J Biomed Mater Res*. 1995; 29(4): 511-8.
25. DNPM – Departamento Nacional de Produção Mineral [homepage na internet]. Balanço Mineral Brasileiro. Departamento Nacional de Produção. [acesso em fevereiro de 2017]. Disponível em: http://www.dnpm.gov.br/dnpm/paginas/anuario_mineral/arquivos/dnpm_amb_2016_metalicos/view.

26. Domingo JL. Vanadium: a review of the reproductive and developmental toxicity. *Reprod Toxicol*. 1996; 10(3): 175-82.
27. Donachie Jr MJ. Titanium. A technical guide. Ohio: ASM International; 1988.
28. Donath K. Preparation of histologic sections by cutting-grinding technique for hard tissue and other materials not suitable to be sectioned by routine methods. *Nordestedt: Exakt-Kulzer*; 1993. p: 1-16.
29. Ergun C, Liu H, Halloran JW, Webster TJ. Increased osteoblast adhesion on nanograined hydroxyapatite and tricalcium phosphate containing calcium titanate. *J Biomed Mater Res A*. 2007; 80 (4): 990–7.
30. Figueira N, Silva TM, Carmezim MJ, Fernandes JCS. Corrosion behaviour of NiTi alloy. *Electrochim Acta*. 2009; 54(4): 921-6.
31. Fini M, Cigada A, Rondelli G, Chiesa R, Giardino R, Giavaresi G et al. In vitro and in vivo behaviour of Ca - and P-enriched anodized titanium. *Biomaterials*. 1999; 20(17): 1587-94.
32. Florêncio O, Chaves JM, Silva Jr OS, Schneider SG. Estudo do comportamento elástico da liga Ti-13Nb-13Zr submetida a diferentes tratamentos térmicos. 19o CBECiMat - Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais. Campos do Jordão, SP, Brasil, 2010.
33. Freese HL, Volas MG, Wood R. Metallurgy and technological properties of titanium and titanium alloys. In: Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P. *Titanium in medicine: material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications*. Berlin: Springer; 2001. p: 25-51.
34. Frojd V, Franke-Stenport V, Meirelles L, Wennerberg A. Increased bone contact to a calcium-incorporated oxidized commercially pure titanium implant: an in-vivo study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 37 (6): 561–6.
35. Games LA, Sanchez AG, Jimenez-Pique E, Schreiner WH, Ceré SM, Ballarre J. Chemical and mechanical properties of anodized cp-titanium in NH₄ H₂PO₄/NH₄F media for biomedical applications. *Surf Coat Technol*. 2012; 206(23): 4791–8.
36. Geetha M, Singh AK, Muraleedharan K, Gogia AK, Asokamani R. Effect of thermo mechanical processing on microstructure of a Ti-13Nb-13Zr alloy. *J Alloys Compd*. 2001; 329(6): 264-71.
37. Geetha M, Singh AK, Asokamani R, Gogia AK. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants – A review. *Progress in Materials Science*. 2009; 54(3): 397-425.
38. Gilbert JL. Step-polarization impedance spectroscopy of implant alloys in physiologic solutions. *J Biomed Mater Res*. 1998; 40(2): 233-43.
39. Grigal IP; Markeev AM; Gudkova SA. Correlation between bioactivity and structural properties of titanium dioxide coatings grown by atomic layer deposition. *Appl Surf Sci*. 2012; 258 (8): 3415–9.

40. Guéhenne L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater.* 2007; 23(7): 844-54.
41. Hallab NJ, Anderson S, Stafford T, Glant T, Jacobs JJ. Hypersensitivity responses in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Res.* 2005; 23(2): 384-91.
42. He ZY, Zhang L, Shan WR. Characterization on mechanical properties and in vitro bioactivity of biomedical Ti–Nb–Zr–CPP composites fabricated by spark plasma sintering. *Acta Metall. Sin. (Engl. Lett.)* 2016; 29(11): 1073-80.
43. Henriques VAR, Galvani ET, Petroni SLG, Paula MSM, Lemos TG. Production of Ti–13Nb–13Zr alloy for surgical implants by powder metallurgy. *J Mat Sci.* 2010; 45(7): 5844-50.
44. Hon YH, Wang JY, Pan YN. Composition/phase structure and properties of titanium-niobium alloys. *Mater Trans.* 2003; 44(11): 2384- 90.
45. Ishizawa H, Ogino M. Formation and characterization of anodic titanium oxides films containing Ca and P. *J Biomed Mater Res* 1995; 29 (1): 65-72.
46. Jordeiro JM, Barão VAR. Is there scientific evidence favoring the substitution of commercially pure titanium with titanium alloys for the manufacture of dental implants? *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017; 1(71): 1201-15.
47. Jimbo R, Coelho PG, Vandeweghe S, Schwartz-Filho HO, Hayashi M, et al. Histological and three-dimensional evaluation of osseointegration into nanostructured calcium phosphate-coated implants. *Acta Biomater.* 2011; 7(12):4229-34.
48. Kim TI, Han JH, Lee IS, Lee KH, Shin MC, Choi BB. New titanium alloys for biomaterials: a study of mechanical and corrosion properties and cytotoxicity. *Biomed Mater Eng.* 1997; 7(12): 253-63.
49. Kim HS, Kim WY, Lim SH. Microstructure and elastic modulus of Ti–Nb–Si ternary alloys for biomedical applications. *Scr Mater.* 2006; 54(2): 887–91.
50. Kim K, Lee B-A, Piao X-H, Chung H-J, Kim Y-J. Surface characteristics and bioactivity of an anodized titanium surface. *Periodontal Implant Sci.* 2013; 43 (4): 198-205.
51. Kirmanidou Y, Sidira M, Drosou ME, Bennani V, Bakopoulou A, Tsouknidas A, et al. New Ti-alloys and surface modifications to improve the mechanical properties and the biological response to orthopedic and dental implants: A review. *Biomed Res Int.* 2016. [Epub 2016 Jan 14].
52. Kobayashi E, Doi H, Yoneyama T, Hamanaka H, Gibson IR, Best SM, et al. Influence of aging heat treatment on mechanical properties of biomedical Ti–Zr based ternary alloys containing niobium. *J Mater Sci: Mater Med.* 1998; 9 (12): 625– 30.
53. Lampin M, Warocquier-Clerout R, Legris C, Degrange M, Sigot-Luizard MF. Correlation between substratum roughness and wettability, cell adhesion and cell migration. *J Biomed Mater Res.* 1997; 36(1): 99-108.

54. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amourig Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater.* 2007; 23 (7): 844–54.
55. Lee Y, Jeon K, Lee JT, Kim S, Kim Vn. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *EMBO J.* 2002; 21(17): 4663-70.
56. Lee CM, Ju CP, Chern Lin JH. Structure-property relationship of cast Ti–Nb alloys. *J Oral Rehabil.* 2002; 29(4): 314-22.
57. Lemire J, Appanna VD. Aluminum toxicity and astrocyte dysfunction: a metabolic link to neurological disorders. *J Inorg Biochem.* 2011; 105(11): 1513-7.
58. Lemons JE, Misch FD. Biomateriais utilizados em implantes dentários. *Implantes dentários contemporâneos.* São Paulo: Santos; 2000.
59. Liang B, Fujibayashi S, Neo M, Tamura J, Kim HM, Uchida M, et al. Histological and mechanical investigation of the bone-bonding ability of anodically oxidized titanium in rabbits. *Biomaterials.* 2003; 24 (27): 4959-66.
60. Lindberg F, Heinrichs J, Ericson F. Hydroxylapatite growth on single-crystal rutile substrates. *Biomaterials.* 2008; 29(23): 3317-23.
61. Long M, Rack HJ. Titanium alloys in total joint replacement - a materials science perspective. *Biomaterials.* 1998; 19(18): 1621-39.
62. Liu X, Chu PK, Ding C. Surface nano-functionalization of biomaterials. *Mater Sci Eng R.* 2010; 70(12): 275-302.
63. Majumdar P, Singh SB, Chakraborty M. The role of heat treatment on microstructure and mechanical properties of Ti-13Zr-13Nb alloy for biomedical load bearing applications. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2011; 4(7): 1132-44.
64. Maluf PSZ, Marotti J, Komatsu C, Arcangeli P. Advantages of treatment laser surface osseointegrated dental implants. *Implant News.* 2007; 4: 643-6.
65. Mello GMR. Efeito de elementos betagênicos na estabilidade de fases e propriedades de ligas de titânio para implantes ortopédicos [Tese de Doutorado]. Campinas: Unicamp; 2004.
66. Minagar S, Berndt CC, Wang J, Ivanova E, Wen C. A review of the application of anodization for the fabrication of nanotubes on metal implant surfaces. *Acta Biomater.* 2012; 8(3): 2875-88.
67. Milosev I, Kosec T and Strehblow H-H. XPS and EIS study of the passive film formed on orthopaedic Ti-6Al-7Nb alloy in Hank's physiological solution. *Electrochem Acta* 2008; 53(2): 3547-58.
68. Muller P, Bulnheim U, Diener A, Luthen F, Teller M, Klinkenberg ED, et al. Calcium phosphate surfaces promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Cell Mol Med.* 2008; 12(1): 281-91.
69. Niinomi M. Mechanical properties of biomedical titanium alloys. *Mater Sci Eng A Struct Mater.* 1998; 243: 231–6.

70. Niinomi M. Recent metallic materials for biomedical applications. *Metall Trans- A*. 2002; 33: 477–86.
71. Niinomi M. Fatigue performance and cyto-toxicity of low rigidity titanium alloy, Ti–29Nb–13Ta–4.6Zr. *Biomaterials*. 2003; 24(16): 2673–83.
72. Niinomi M. Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2008; 1: 30–42.
73. Oh IH, Naoyuki N, Naoya M, Shuji H. Mechanical properties of porous titanium compacts prepared by powder sintering. *Scripta Materialia*. 2003; 49(12): 1197–1202.
74. Okabe T, Herø H. The use of titanium in dentistry. *Cel Mat J*. 1995; 5(2): 211–30.
75. Okazaki Y, Rao S, Asao S, Tateishi T, Katsuda S, Furuki Y. Effects of Ti, Al and V concentrations on cell viability. *J Mater Trans*. 1998; 39: 1053–62.
76. Oliveira NTC, Ferreira EA, Duarte LT, Biaggio SR, Rocha-Filho RC, Bocchi N. Corrosion resistance of anodic oxides on the Ti-50Zr and Ti-13Nb-13Zr alloys. *Elect Acta*. 2006; 51(10): 2068–75.
77. Omar O, Svensson S, Zoric N. In vivo gene expression in response to anodically oxidized versus machined titanium implants. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 92 (4): 1552–66.
78. Parr GR, Gardner LK, Toth RW. Titanium: the mystery metal of implant dentistry. Dental materials aspects. *J Prosthet Dent*. 1985; 54(3): 410–4.
79. Päßler K, Mann E. Der dentale Titangubß – Grundlagen, technologie und werkstoffundliiche bewertung. *Quint Zahntech*. 1991; 17(6): 717–26.
80. Pipino F. The bone-prosthesis interaction. *J Orthop Traumatol*. 2000; 1(2): 3–9.
81. Popa MV, Moreno, JMC, Popa, M. Electrochemical deposition of bioactive coatings on Ti and Ti–6Al–4V surfaces. *Surf Coat Technol*. 2011; 205(20): 4776–83.
82. Prodanov L, Lamers E, Wolke J, Huiberts R, Jansen JA, Walboomers XF. In vivo comparison between laser-treated and grit blasted/acid etched titanium. *Clin Oral Implants Res*. 2014; 25(2): 234–9.
83. Prodanov L, Lamers E, Domanski M, Luttge R, Jansen JA, Walboomers XF. The effect of nanometric surface texture on bone contact to titanium implants in rabbit tibia. *Biomaterials*. 2013; 34(12): 2920–7.
84. Puleo DA, Nanci A. Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials*. 1999; 20(23–24): 2311–21.
85. Rao S, Ushida T, Tateishi T, Okazaki Y, Asao S. Effect of Ti, Al, and V ions on the relative growth rate of fibroblasts (L929) and osteoblasts (MC3T3-E1) cells. *Biomed Mater Eng*. 1996; 6(2): 79–86.

86. Ravanetti F, Borghetti P, de Angelis E, Chiesa R, Martini F, Gabbi C, et al. In vitro cellular response and in vivo primary osteointegration of electrochemically modified titanium. *Acta Biomater.* 2010; 6(3): 1014-24.
87. Ribeiro ALR, Caram Junior R, Cardoso FF, Fernandes Filho RB, Vaz LG. Mechanical, physical, and chemical characterization of Ti–35Nb–5Zr and Ti–35Nb–10Zr casting alloys. *J Mater Sci Mater Med.* 2009; 20(8): 1629-36.
88. Ribeiro ALR. Corrosão e tribocorrosão de novas ligas Ti35Nb5Zr e Ti35Nb10Zr em saliva artificial [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2012.
89. Ribeiro ALR, Hammer P, Vaz LG, Rocha LA. Are new TiNbZr alloys potential substitutes of the Ti6Al4V alloy for dental applications? An electrochemical corrosion study. *Biomed Mater.* 2013; 8(6): 065005. [Epub 2013 Nov 26].
90. Rigo ECS, Oliveira LC, Santos LA. Implantes metálicos recobertos com hidroxiapatita. *Braz J Biomed Eng.* 1999; 15(1-2):21-9.
91. Sahu S, Palaniappa M, Paul SN, Roy M. Potentiodynamic behaviour of Ti alloys in physiological solution containing lubricant. *Mater Lett.* 2010; 64(1): 2-14.
92. Schneider SG. Obtenção e caracterização da liga Ti-13Nb-13Zr para aplicação como biomaterial [Tese de Doutorado]. São Paulo: IPEN/USP; 2001.
93. Schwanke CM. Obtenção de titânio particulado pelo processo de hidretação-dehidretação [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: UFRS; 2000.
94. Siddiqi A, Payne AG, De Silva RK, Duncan WJ. Titanium allergy: could it affect dental implant integration? *Clin Oral Implants Res.* 2011; 22(7): 673-80.
95. Stout SP, Dong WP, Mainsah E, Luo N, Mathia T, Zahouani H. The development of methods for caractherization of roughness in three dimensions. New York: Penton Press, 1989.
96. Suh JY, Jang BC, Zhu X, Ong JL, Kim K. Effect of hydrothermally treated anodic oxide films on osteoblast attachment and proliferation. *Biomaterials.* 2003; 24 (2): 347-55.
97. Sul YT. The significance of the surface properties of oxidized titanium to the bone response: special emphasis on potential biochemical bonding of oxidized titanium implant. *Biomaterials.* 2003; 24(22): 3893-907.
98. Sul YT, Johansson C, Albrektsson T. Which surface properties enhance bone response to implants? Comparison of oxidized magnesium, TiUnite, and Osseotite implant surfaces. *Int J Prosthodont.* 2006; 19(4): 319-28.
99. Sul YT, Kang BS, Johansson C, Um HS, Park CJ, Albrektsson T. The roles of surface chemistry and topography in the strength and rate of osseointegration of titanium implants in bone. *J Biomed Mater Res A.* 2009; 89(4): 942-50.

100. Taborelli M, Jobin M, François P, Vaudaux P, Tonetti M, Szmukler-Moncler S, et al. Influence of surface treatments developed for oral implants on the physical and biological properties of titanium (I) Surface characterization. *Clin Oral Implants Res.* 1997; 8(3): 208-16.
101. Takebe J, Ito S, Miura S, Miyata K, Ishibashi K. Physicochemical state of the nanotopographic surface of commercially pure titanium following anodization-hydrothermal treatment reveals significantly improved hydrophilicity and surface energy profiles. *Mater Sci Eng C.* 2012, 32(1): 55–60.
102. Tan AW, Pingguan-Murphy B, Ahmad R, Akbar SA. Review of titania nanotubes: fabrication and cellular response. *Ceramics Int.* 2012; 38(6): 4421-35.
103. Tang X, Ahmed T, Rack HJ. Phase transformations in Ti-Nb-Ta and Ti-Nb-Ta-Zr alloys. *J Mater Sci.* 2000; 35(7): 1805-11.
104. Teixeira ER. Superfícies dos implantes – o estágio atual. *Implantes osseointegrados: cirurgia e prótese.* São Paulo: Artes Médicas; 2004.
105. Wang RR, Fenton A. Titanium for prosthodontic applications: a review of the literature. *Quintessence Int.* 1996; 27(6): 401-8.
106. Wang K. The use of titanium for medical applications in the USA. *Mater Sci Eng A Struct Mater.* 1996; 213(1-2): 134–7.
107. Wang BL, Li L, Zheng YF. In vitro cytotoxicity and hemocompatibility studies of Ti-Nb, Ti-Nb-Zr and Ti-Nb-Hf biomedical shape memory alloys. *Biomed Mater.* 2010; 5(2): 044102.
108. Weber H. The ITI story of rough implant surfaces. *J Oral Implantol.* 2006; 2(1): 6-9.
109. Wennerberg A. On surface roughness and implant incorporation [Tese de Doutorado]. Göteborg: Göteborg University; 1996.
110. Wennerberg A, Albrektsson T. Suggested guidelines for the topography evaluation of implants surface. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15(3): 331-44.
111. Wennerberg A, Albrektsson T. Implant surfaces beyond micron roughness. Experimental and clinical knowledge of surface topography and surface chemistry. *Appl Osseointeg Res.* 2006; 5(6): 40-4
112. Wennerberg A, Albrektsson T. On implant surfaces: a review of current knowledge and opinions. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2010; 25(3): 63–74.
113. Williams DF. On the nature of biomaterials. *Biomaterials.* 2009; 30(30): 5897-909.
114. Williams DF. There is no such thing as a biocompatible material. *Biomaterials.* 2014; 35(38): 10009-14. [Epub 2014 Sep 26].
115. Yu SY, Scully JR, and Vitus CM. Influence of niobium and zirconium alloying additions on the anodic dissolution behavior of activated titanium in HCl solutions. *J Electrochem Soc.* 2001; 148(2): 68-78.

116. Yu S, Yu Z, Wang G, Han J, Ma X, Darush MS. Biocompatibility and osteoconduction of active porous calcium-phosphate films on a novel Ti-3Zr-2Sn-3Mo-25Nb biomedical alloy. *Colloids Surf B Bio*. 2011; 8(2): 103-15.
117. Zhang W, Zhaowu Z, Chu YC. A literature review of titanium metallurgical processes. *Hydrometallurgy*. 2011; 108: 177-88.
118. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran D, et al. High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. *J Biomed Mat Res*. 2005; 74A(1): 49-58.
119. Zhu X, Kim KH, Jeong Y. Anodic oxide films containing Ca e P of titanium biomaterial. *Biomaterials*. 2001; 22(16): 2199-206.
120. Zhu X, Chen J, Scheideler L, Reichl R, Geis-Gerstorfer J. Effects of topography and composition of titanium surface oxides on osteoblast responses. *Biomaterials*. 2004; 25(18): 4087-103.