RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta Dissertação será disponibilizado somente a partir de 21/12/2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
CAMPUS DE GUARATINGUETÁ

BARBARA LOIS MATHIAS DE SOUZA

Modificação da superfície da liga Ti 7,5Mo utilizando tratamento alcalino e imobilização de prata

Guaratinguetá - SP
2021

Barbara Lois Mathias de Souza

Modificação da superfície da liga Ti 7,5Mo utilizando tratamento alcalino e imobilização de prata

Dissertação apresentada à Faculdade de Engenharia do Campus de Guaratinguetá, Universidade Estadual Paulista, para obtenção do título de Mestre em Engenharia Mecânica em área de materiais.

Orientadora: Profª Drª Ana Paula Rosifini Alves Claro.
Coorientadora: Profª Drª Ana Lúcia do Amaral Escada.

Guaratinguetá - SP
2021

Souza, Barbara Lois Mathias de
S729m Modificação da superfície da liga Ti 7,5Mo utilizando tratamento alcalino e imobilização de prata / Barbara Lois Mathias de Souza – Guaratinguetá, 2021.
66 f : il.
Bibliografia: f. 58-66

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá, 2021.

Orientadora: Profª. Drª. Ana Paula Rosifini Alves Claro
Coorientadora: Profª. Drª. Ana Lúcia do Amaral Escada

1. Materiais biomédicos. 2.Ligas de titânio. 3. Materiais nanoestruturados. 4. Nanopartículas. I. Título.

CDU 620.1(043)

Luciana Máximo
Bibliotecária/CRB-8 3595

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
CAMPUS DE GUARATINGUETÁ

BARBARA LOIS MATHIAS DE SOUZA

ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
"MESTRE EM ENGENHARIA MECÂNICA"

PROGRAMA: ENGENHARIA MECÂNICA
ÁREA: MATERIAIS

APROVADA EM SUA FORMA FINAL PELO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. MANOEL CLÉBER DE SAMPAIO ALVES
Coordenador

BANCA EXAMINADORA:

Prof.ª Dr.ª ANA PAULA ROSIFINI ALVES CLARO
Orientador(a)/UNESP-FEG

Prof. Dr. RONALDO SPEZIA NUNES
UNESP- FEG

Prof.ª Dr.ª DORIS HISSAKO MATSUSHITA
Membro Externo

Dezembro 2021

DADOS CURRICULARES

BARBARA LOIS MATHIAS DE SOUZA

NASCIMENTO	27 de Julho de 1995 – Guaratinguetá/SP
FILIAÇÃO	Mauro Sérgio de Souza Elaine Cristine Mathias de Souza
2014/2019	Formação acadêmica Bacharelado em Engenharia de MateriaisUniversidade Estadual Paulista

dedico este trabalho

de modo especial, à Deus e minha família

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus e Nossa Senhora por toda benção e toda graça em nossa vidas;

à minha mãe Elaine Cristine Mathias de Souza que com sua fé me deu forças para concluir o mestrado;

ao meu pai Mauro Sergio de Souza por ter me dado suporte e segurança durante os anos de estudos;

ao meu irmão João Pedro Mathias de Souza por todo amor e compreensão durante minha vida acadêmica;

à minha orientadora, Profª. Drª. Ana Paula Rosifini Alves Claro pelo aprendizado;

à minha co-orientadora, Drª Ana Lúcia do Amaral Escada pelo apoio e amizade durante esses anos;

ao Prof. Dr. Ronaldo Spezi Nunes, pelo auxílio na execução deste projeto;

à Profª Drª Doris Hissako Matsushita, pela participação na banca.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES) - 88882.433468/2019-01.

“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedidos.”

Provérbios 16:3

RESUMO

O titânio e suas ligas destacam-se como biomateriais devido estabilidade química e integração com o osso circundante. As superfícies nanoestruturadas se assemelham à estrutura da matriz óssea, favorecendo a adesão celular. Para um implante bem-sucedido, a integração do tecido deve ocorrer antes da adesão bacteriana. A superfície nanoporosa do substrato — obtida por meio do tratamento alcalino — otimiza o contato osso-implante, e a incorporação de nanopartículas de prata forma um filme nanoestruturado capaz de prevenir a colonização de bactérias. Sendo assim, se faz necessário a modificação da superfície da liga Ti7,5Mo utilizando tratamento alcalino e imobilização de prata, sendo este o objetivo da pesquisa. A liga Ti7,5Mo foi produzida e posteriormente, realizado o tratamento alcalino em banho termostatizado com solução de NaOH, permitindo a corrosão da camada de TiO_2, resultando na superfície nanoporosa do substrato. Logo após, as amostras foram imersas em solução de $AgNO_3$ — para incorporação das nanopartículas de prata na superfície nanoporosa — e incubadas em estufa. Em seguida, as amostras foram submetidas à calcinação em forno mufla EDG, com taxa de aquecimento de 5ºC/minuto, seguido de resfriamento lento dentro do forno. A análise da superfície foi feita por meio da Perfilometria Óptica, Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Espectroscopia por Energia Dispersiva (EDS), medida do Ângulo de Contato, Ensaio de viabilidade celular (MTT), Ensaio de adesão celular (Cristal Violeta) e Avaliação da atividade antimicrobiana. Os resultados mostraram um filme nanoestruturado semelhante à estrutura da matriz extracelular — superfície nanoporosa do substrato com nanopartículas de prata (AgNPs) — favorecendo a ancoragem mecânica, adesão celular, e apresentando propriedades antimicrobianas que reduzem a formação de biofilme. Além disso, as amostras tratadas apresentaram maior atividade mitocondrial indicando que os materiais não são tóxicos e portanto, apresentam viabilidade celular e aumento da adesão nas células, com menor formação de colônias de bactérias *S. aureus e S. epidermidis.*

PALAVRAS-CHAVE: Biomaterial. Titânio. Tratamento alcalino.

ABSTRACT

Titanium and its alloys stand out as biomaterials due to chemical stability and integration with the surrounding bone. The nanostructured surfaces resemble the structure of the bone matrix, favoring adhesion to the cellular structure. For a successful implant, tissue integration must occur well before bacterial adhesion. The replacement nanoporous surface —in the middle of the alkaline treatment — optimizes bone-implant contact, and the incorporation of silver nanoparticles forms a nanostructured film capable of preventing bacterial colonization. Therefore, it is necessary to modify the surface of the Ti7.5Mo alloy using alkaline treatment and silver immobilization, which is the objective of the research. The Ti7.5Mo alloy was produced and subsequently, the alkaline treatment was carried out in a thermostated bath with bath solution, allowing the impression of the TiO_2 layer, resulting in the nanoporous surface of the substrate. Soon after, as a sample, they were immersed in an $AgNO_3$ solution — for incorporation of surface nanoparticles into the nanoporous surface — and incubated in an oven. Then, they were sent in ovens at 5°C/minute, followed by cycling inside the oven. Surface analysis was performed using Optical Profiling, Scanning Electron Microscopy (SEM), Energy Dispersive Spectrum (EDS), Contact Angle Measurement, Cell Viability Assay (MTT), Cell Adhesion Assay (Crystal Violet) angle and Evaluation of antimicrobial activity. anchoring an extracellular matrix nanostructure matrix — surface of the extracellular matrix with silver nanoparticles (AgNPs) — promoting mechanical filming, cell adhesion, antimicrobial properties that provide a biome-forming framework. In addition, as treated variants, they show similarities with mitochondrial activity in that the materials are non-toxic and, therefore, allow for cell viability and increased colony in cells, with less bacterial formation of bacteria in cells, with S. aureus and S. epidermidis.

KEYWORDS: Biomaterial. Titanium. Alkaline treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Classificação dos biomateriais: Metálico e não metálico 20
Figura 2 – a) Tecido interface implante osso b) Interface infundida 21
Figura 3 – Estrutura cristalina do TiO_2: a) Rutilo b) Anatase c) Brookita 21
Figura 4 – Diagrama TTT da liga Ti-Mo com composição Ti15%Mo 22
Figura 5 – Comportamento do material a) Hidrofílico b) Hidrofóbico 23
Figura 6 – Representação esquemática da topografia em diferentes escalas 24
Figura 7 – Representação esquemática da molhabilidade da superfície 26
Figura 8 – Representação esquemática da camada de óxido 29
Figura 9 – Representação esquemática da interação inicial 31
Figura 10 – Representação esquemática da adsorção e adesão celular 32
Figura 11 – Mudança estrutural na superfície do Ti após NaOH e TT 34
Figura 12 – Representação esquemática: Superfície nanoestruturada 35
Figura 13 – Representação esquemática: Tecido com AgNPs e ação bactericida 37
Figura 14 – Fluxograma com as etapas do projeto 38
Figura 15 – Metais utilizados para o preparo da liga a) Ti b) Mo 39
Figura 16 - a) Forno a arco voltaico utilizado na fusão da liga; b) Interior do forno 39
Figura 17 – Forno tubular utilizado no TT homogeneização 40
Figura 18 – a) Liga Ti7,5Mo pós TT homogeneização b) Tarugo 40
Figura 19 – Amostra obtida para tratamento da superfície 40
Figura 20 - Amostra liga Ti7,5Mo a) Banho ultrassom b) H_2O deionizada 41
Figura 21 - Banho termostatizado em Tecnal 41
Figura 22 - a) Recipiente retirado do banho em Tecnal b) Resíduo da solução 42
Figura 23 - a) Amostras em banho ultrassom b) Pré secagem 42
Figura 24 - Estufa no laboratório de biomateriais (DMT-UNESP) 42
Figura 25 - Amostras G1 e G2 separadas para caracterização 43
Figura 26 - a) Massa de $AgNO_3$ b) Amostras em estufa 43
Figura 27 - a) G1, G2, G3 b) Amostras para caracterização 44
Figura 28 - Gráfico de viabilidade celular liga Ti7,5Mo 48
Figura 29 - Gráfico de adesão celular liga Ti7,5Mo 49
Figura 30 - Micrografias comparativas da superfície 50
Figura 31 – Histograma comparativo das UFC 51
Figura 32 - Microscopia eletrônica de varredura 52

Figura 33 – Perfilometria óptica 53
Figura 34 – Espectroscopia dispersiva de raio x 55
Figura 35 – Ângulo de contato 56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resultado da rugosidade média (Ra) 53
Quadro 2 – Medida do ângulo de contato (AC) 56

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 17
1.1 OBJETIVOS 18
1.1.1 Objetivos específicos 18
2 REVISÃO DA LITERATURA 19
2.1 CONDIÇÕES GERAIS 19
2.1.1 Biomateriais metálicos 20
2.1.2 Titânio e liga Ti7,5Mo 21
2.1.3 Química de superfície 22
2.1.4 Topografia de superfície 23
2.1.5 Molhabilidade de superfície 25
2.2 MODIFICAÇÃO DE SUPERFÍCIE 26
2.2.1 Camada de óxido 28
2.2.2 Superfície porosa 29
2.2.3 Adorção de proteína e adesão celular 31
2.2.4 Formação de biofilme 33
2.3 TRATAMENTO ALCALINO 33
2.4 INCORPORAÇÃO DE PRATA 35
3 METODOLOGIA 38
3.1 FLUXOGRAMA 38
3.2 AMOSTRAS DA LIGA TI7,5MO 39
3.2.1 Obtenção da liga 39
3.2.2 Confecção dos discos 40
3.2.3 Preparo da superfície 41
3.3 TRATAMENTO ALCALINO 41
3.4 INCORPORAÇÃO DE PRATA 43
3.5 CALCINAÇÃO 44
3.6 CARACTERIZAÇÃO DA SUPERFÍCIE 44
3.6.1 Teste de viabilidade celular 45
3.6.2 Adesão celular 45
3.6.3 Avaliação da atividade antimicrobiana 46
3.6.4 MEV e EDS 47
3.6.5 Perfilometria 47

3.6.6 Ângulo de contato 47
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES 48
4.1 ENSAIO DE VIABILIDADE CELULAR 48
4.2 ENSAIO DE ADESÃO CELULAR 49
4.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA 50
4.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA 52
4.5 PERFILOMETRIA ÓPTICA 53
4.6 ESPECTROSCOPIA DISPERSIVA DE RAIO X 55
4.7 ÂNGULO DE CONTATO 56
5 CONCLUSÕES 57
REFERÊNCIAS 58

1 INTRODUÇÃO

Biomateriais usados clinicamente são projetados para suportar diferentes cargas mecânicas e permanecer estável. Os biomateriais devem incluir sinais biológicos, como células adesivas ligantes que aumentam a fixação e os sinais físicos do suporte. Levando-se em consideração as propriedades mecânicas, devem fornecer estabilidade à estrutura física exigida pelo tecido, de forma a suportar trações ou movimentações características ao local de implantação do suporte (LIN, 2020).

O titânio (Ti) e suas ligas apresentam potencial para reparo de tecidos duros devido às suas características mecânicas, resistência à corrosão e boa biocompatibilidade. Além disso, a fixação bacteriana nos implantes de titânio frequentemente resulta em colonização descontrolada e formação de biofilme, que pode prejudicar as funções das células osteogênicas e causar a sua falha (TAO, 2021).

O contato adequado da célula com as superfícies do material e subsequente adesão/disseminação são os primeiros estágios nas interações célula-material (ZAMBUZZI, 2011). Esses eventos iniciais influenciam profundamente a integração dos implantes dentários no tecido do hospedeiro e determinam o sucesso ou falha de uma ampla gama de biomateriais implantados. A importância dessas interações levou a um maior interesse na compreensão da formação óssea, particularmente na adesão e diferenciação dos osteoblastos como um meio de predizer a qualidade das respostas biológicas (MILANI, 2010; ZAMBUZZI 2008; DE SOUZA, 2009).

Quando um material é inserido no corpo humano, ocorre uma série de reações em cascata, que podem levar à sua integração. A primeira etapa desse processo é chamada de estabilidade do implante ao osso, mas com o tempo, essa relação perde importância em detrimento de uma segunda etapa: a conexão biológica entre as partes envolvidas. Este processo sugere que fatores como topologia, rugosidade e composição da superfície desempenham um papel importante para um resultado favorável.

Todas essas características poderiam ser conectadas, uma vez que a estrutura e aspereza da superfície são parâmetros primordiais para o perfil de molhabilidade, que mudará a forma como as células ósseas irão se multiplicar na superfície. Além disso, a diferenciação celular está intimamente ligada à composição da superfície, e seu crescimento ocorre principalmente nas lacunas deixadas pela rugosidade (RANGEL, 2020).

A ciência do biomaterial reivindica um revestimento duro, anticorrosivo, antibacteriano, bioativo, poroso e com resistência mecânica suficiente para um implante de suporte de carga artificial durável e bem-sucedido (ROY, 2020). O tratamento alcalino já foi estudado durante estas últimas décadas em superfícies lisas e micro-rugosas. A obtenção de hidrogel de titanato de sódio em titânio após tratamento alcalino tornou-se muito mais popular do que o titânio puro em aplicações odontológicas. Portanto, muitos estudos pesquisaram a influência de parâmetros de processo, como imersão em NaOH em diferentes tempos e temperaturas (VILARDELL, 2018).

As técnicas de modificação de superfície também devem auxiliar na prevenção da formação de biofilme (KURUP, 2021). Uma das principais vantagens dos nano biomateriais à base de prata está associada aos seus efeitos antipatogênicos intrínsecos exibidos contra microrganismos planctônicos e organizados por biofilme. Entre as várias aplicações, o potencial antimicrobiano desempenha um papel crucial, pois está diretamente relacionado à melhoria da saúde humana (KUMAR, 2020).

Em geral, condições de superfície hidrofílica, topografia de superfície estruturada e estruturas porosas podem aumentar a osteointegração do implante. Modificações de superfície como tamanho de poro, porosidade e estrutura afetam fortemente a interação do implante com o tecido circundante e influenciam a osteointegração e a vascularização (ESCADA, 2009; STÄNDERT, 2021)

1.1 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo principal modificar a superfície da liga Ti 7,5Mo utilizando tratamento alcalino e imobilização de prata, buscando a obtenção de uma superfície antimicrobiana.

1.1.1 Objetivos específicos

Caracterização da superfície por meio das técnicas: Perfilometria Óptica, Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Espectroscopia por Energia Dispersiva (EDS) e Ângulo de Contato.

Caracterização *in vitro*: Ensaio de viabilidade celular, Ensaio de adesão celular , Avaliação da atividade antimicrobiana.

5 CONCLUSÕES

A superfície da liga Ti 7,5Mo foi modificada utilizando tratamento alcalino e imobilização de prata, para obtenção de uma superfície bactericida mantendo melhor resposta quanto a adesão celular. Foram realizadas as caracterizações da superfície utilizando as técnicas: Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Perfilometria Óptica, Espectroscopia por Energia Dispersiva (EDS) e Ângulo de Contato. E as caracterizações *in vitro*: Ensaio de Viabilidade Celular (MTT) e Ensaio de Adesão Celular (Cristal Violeta).

Com as caracterizações da superfície e *in vitro*, foi possível observar: Superfícies nanoestruturadas que se assemelham à estrutura da matriz extracelular, favorecendo a adesão de forma direta e indireta. Rugosidade média 1,52 μm para se obter um bom compromisso entre a adesão/ proliferação osteoblástica e o entrelaçamento osso-implante. Incorporação de AgNPs para diminuir a colonização microbiana e penetrar facilmente na membrana da célula bacteriana. Superfícies com alta hidrofilicidade capazes de induzir rápida adesão celular. Maior atividade mitocondrial indicando que os materiais não são tóxicos e portanto, apresentam viabilidade celular e aumento da adesão nas células. Menor formação de colônias de bactérias *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* para as amostras da liga Ti 7,5Mo contendo prata imobilizada na superfície.

REFERÊNCIAS

ALBREKTSSON, T. *et al*. Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. **Acta Orthopaedica Scandinavica**, Copenhagen, v. 52, n. 2, p. 155-170, 1981. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/17453678108991776. Acesso em: 10 maio 2021.

ALBREKTSSON, T.; WENNERBERG, A. Oral implant surfaces: Part 1 review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. **International Journal of Prosthodontics,** Lombard, v. 17, n. 5, p. 536-46, 2004. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15543910. Acesso em: 05 mar. 2021.

AVILA, G. *et al*. Implant surface treatment using biomimetic agents. **Implant dentistry**, Baltimore, v. 18, n. 1, p. 17-26, 2009. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19212234. Acesso em: 20 jul. 2021.

BARTHES, J. *et al*. Controlling porous titanium/soft tissue interactions with an innovative surface chemical treatment: Responses of macrophages and fibroblasts. **Materials Science and Engineering: C**, Amsterdam, v. 112, p. 110845, 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493119348714. Acesso em: 10 maio 2021.

BESINIS, A. *et al.* Antibacterial activity and biofilm inhibition by surface modified titanium alloy medical implants following application of silver, titanium dioxide and hydroxyapatite nanocoatings. **Nanotoxicology**, v. 11, n. 3, p. 327-338, 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28281851. Acesso em: 05 mar. 2021.

BRANDÃO, M. L. *et al.* Superfície dos implantes osseointegrados X resposta biológica. **Implantnews**, Porto Alegre, v. 7, n. 1, p. 95-101, 2010. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-556175. Acesso em: 10 maio 2021.

BRANEMARK, P.I. *et al.* Intra-osseous anchorage of dental prostheses: I. Experimental studies. **Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery**, Stockholm, v. 3, n. 2, p. 81-100, 1969. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4924041. Acesso em: 10 jun. 2021.

BRENTEL, A. S. *et al*. Histomorphometric analysis of pure titanium implants with porous surface versus rough surface. **Journal of Applied Oral Science**, Bauru, v. 14, p. 213-218, 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jaos/a/KdgZt969yHXLSX3RGg3mT8p/?lang=en. Acesso em: 05 mar. 2021.

CHEN, Q.; THOUAS, G. A. Metallic implant biomaterials. **Materials Science and Engineering: R:** Reports, Lausanne, v. 87, p. 1-57, 2015. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927796X14001077. Acesso em: 12 maio 2021.

COLLINS, P. C. *et al.* Laser deposition of compositionally graded titanium–vanadium and titanium–molybdenum alloys. **Materials Science and Engineering: A**, Lausanne, v. 352, n. 1-2, p. 118-128, 2003. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0921509302009097. Acesso em: 15 jul. 2021.

FIGUEIRA, K.S. Revisão da literatura médica vigente sobre as dificuldades frente a implantoplastia. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, Macapá, v. 1, n. 1, p. 2-17, 2019. Disponível em: https://bjihs.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/5. Acesso em: 05 mar. 2021.

DAVIES, J. E. Mechanisms of endosseous integration. **International Journal of Prosthodontics**, Lombard, v. 11, n. 5, 1998. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9922731. Acesso em: 10 maio 2021.

DE SOUZA, M. *et al.* A possible mechanism of low molecular weight protein tyrosine phosphatase (LMW-PTP) activity modulation by glutathione action during human osteoblast differentiation. **Archives of oral biology**, Elmsford, v. 54, n. 7, p. 642-650, 2009. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414171. Acesso em: 15 jul. 2021.

DHAS, T. *et al.* Facile synthesis of silver chloride nanoparticles using marine alga and its antibacterial efficacy. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, Amsterdam, v. 120, p. 416-420, 2014. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386142513012018. Acesso em: 15 jul. 2021.

DHIR, S. Biofilm, and dental implant: The microbial link. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 17, n. 1, p. 5, 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633764. Acesso em: 05 maio 2021.

ELIAS, C. N.; LIMA, J. H. C.; SANTOS, M. V. Modificações na superfície dos implantes dentários: da pesquisa básica à aplicação clínica. **ImplantNews**, Porto Alegre, p. 467-476, 2008. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-523871. Acesso em: 20 fev. 2021.

ELIAS, C. N. al. Relationship between surface properties (roughness, wettability and morphology) of titanium and dental implant removal torque. **Journal of the mechanical behavior of biomedical materials**, v. 1, n. 3, p. 234-242, 2008. Disponível em: https://www.journals.elsevier.com/journal-of-the-mechanical-behavior-of-biomedical-materials. Acesso em: 10 maio 2021.

ESCADA, Ana Lúcia do Amaral. **Preparação de superfície bioativa na Liga Ti-7,5Mo para uso em Odontologia.** 2009. Dissertação (mestrado Engenharia Mecânica.) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá, Guaratinguetá, 2009. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/handle/11449/94456?show=full. Acesso em: 20 fev. 2021.

GEMINI-PIPERNI, S. *et al*. Kinome profiling of osteoblasts on hydroxyapatite opens new avenues on biomaterial cell signaling. **Biotechnology and Bioengineering**, New York, v. 111, n. 9, p. 1900-1905, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24668294. Acesso em: 18 mar. 2021.

GROISMAN, M.; VIDIGAL-JR, G. M. Tipos de superfícies de implantes. Periodontia e Implantodontia-Atuação clínica baseada em evidências científicas. **Sobrape**, Belo Horizonte, v. 14, p. 1-14, 2005. Disponível em: https://bjihs.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/12. Acesso em: 01 fev. 2021.

GUPTA, A. *et al.* Status of surface treatment in endosseous implant: a literary overview. **Indian journal of dental research**, v. 21, n. 3, p. 433, 2010. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20930358. Acesso em: 15 jun. 2021.

HOLZAPFEL, B. M. *et al.* How smart do biomaterials need to be. A translational science and clinical point of view. **Advanced drug delivery reviews**, v. 65, n. 4, p. 581-603, 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22820527. Acesso em: 05 mar. 2021.

JAVED, F. *et al.* Implant surface morphology and primary stability is there a connection. **Implant dentistry**, Baltimore, v. 20, n. 1, p. 40-46, 2011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21278526. Acesso em: 05 jun. 2021.

JEMAT, A. Surface Modifications and their effects on titanium dental implants.**BioMed Research International,** v. 2015, p. 1-11, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26436097. Acesso em: 18 maio. 2021.

JOKANOVIĆ, V. *et al.* Investigations of corrosion on the surface of titanium substrate caused by combined alkaline and heat treatment. **Corrosion Science**, Oxford, v. 82, p. 180-190, 2014. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010938X14000298. Acesso em: 30 jul. 2021.

KASEMO, B.; LAUSMAA, J. Biomaterial and implant surfaces: a surface science approach. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, Lombard, v. 3, n. 4, 1988. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3254346. Acesso em: 18 mar. 2021.

KASEMO, B. Biocompatibility of titanium implants: surface science aspects. **The Journal of prosthetic dentistry**, Saint Louis, v. 49, n. 6, p. 832-837, 1983. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6576138. Acesso em: 10 jun. 2021.

KASEMO, B. Biological surface science. **Surface science**, Amsterdam, v. 500, n. 1-3, p. 656-677, 2002. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003960280101809X. Acesso em: 12 maio 2021.

KASEMO, B.; LAUSMAA, J. Biomaterial and implant surfaces: on the role of cleanliness, contamination, and preparation procedures. **Journal of biomedical materials research**, Hoboken, v. 22, n. S13, p. 145-158, 1988. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3209600. Acesso em: 20 jul. 2021.

KASUGA, T. Coatings for metallic biomaterials. *In*: WOODHEAD PUBLISHING SERIES IN BIOMATERIALS. **METALS for biomedical devices**. Woodhead Publishing, 2010. p. 260-282. Disponível em: Acesso em: https://www.sciencedirect.com/book/9780081026663/metals-for-biomedical-devices. 04 fev. 2021.

KAUR, M.; SINGH, K. Review on titanium and titanium-based alloys as biomaterials for orthopaedic applications. **Materials Science and Engineering: C**, Amsterdam, v. 102, p. 844-862, 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493118338232. Acesso em: 01 jun. 2022.

KIM, H. S.; KUMBAR, S. G.; NUKAVARAPU, S. P. Biomaterial-directed cell behavior for tissue engineering. **Current Opinion in biomedical engineering**, v. 17, p. 100260, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S246845112030057X Acesso em: 15 dez. 2021.

KIM, H. M. *et al.* Preparation of bioactive Ti and its alloys via simple chemical surface treatment. Journal of Biomedical Materials Research: An Official **Journal of The Society for Biomaterials and The Japanese Society for Biomaterials**, Hoboken, v. 32, n. 3, p. 409-417, 1996. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8897146. Acesso em: 10 mar. 2021.

KOKUBO, T. *et al.* Spontaneous formation of bonelike apatite layer on chemically treated titanium metals. **Journal of the American Ceramic Society**, Westerville, v. 79, n. 4, p. 1127-1129, 1996. Disponível em: https://ceramics.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1151-2916.1996.tb08561.x Acesso em: 08 jun. 2021.

KOKUBO, T.; YAMAGUCHI, S. Novel bioactive materials developed by simulated body fluid evaluation: Surface-modified Ti metal and its alloys. **Acta biomaterialia**, v. 44, p. 16-30, 2016. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706116304007. Acesso em: 09 mar. 2021.

KULKARNI, N.; MUDDAPUR, U. Biosynthesis of metal nanoparticles: a review. **Journal of Nanotechnology**, p. 1-8, 2014. Disponível em: https://www.hindawi.com/journals/jnt/2014/510246. Acesso em: 16 jun. 2021.

KURUP, A.; DHATRAK, P.; KHASNIS, N. Surface modification techniques of titanium and titanium alloys for biomedical dental applications: A review. **Materials Today: Proceedings**, v. 39, p. 84-90, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214785320346174. Acesso em: 15 dez. 2021.

LANG, N. P. *et al.* Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. **Clinical oral implants research**, Copenhagen, v. 22, n. 4, p. 349-356, 2011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561476. Acesso em: 20 jul. 2021.

LEE, J. H.; OGAWA, T. The biological aging of titanium implants. **Implant dentistry**, Baltimore, v. 21, n. 5, p. 415-421, 2012. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22968574. Acesso em: 21 fev. 2021.

LEE, J. H. *et al.* Effect of implant size and shape on implant success rates: a literature review. **The Journal of prosthetic dentistry**, Saint Louis, v. 94, n. 4, p. 377-381, 2005. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198176. Acesso em: 21 fev. 2021.

LIN, L. *et al*. Enhanced osteointegration of medical titanium implant with surface modifications in micro/nanoscale structures. **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 2, n. 1, p. 35-42, 2014. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214031X13000491. Acesso em: 05 maio 2021.

LIN, X. *et al.* Mechano-active biomaterials for tissue repair and regeneration. **Journal of Materials Science & Technology**, v. 59, p. 227-233, 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1005030220304862. Acesso em: 21 mar. 2021.

MAHAPATRO, A. Bio-functional nano-coatings on metallic biomaterials**. Materials Science and Engineering: C**, Amsterdam, v. 55, p. 227-251, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26117759. Acesso em: 21 fev. 2021.

MALAGUTI, J. G.; MALLAGUTI, F. I. Implantes adjacentes nas posições dos incisivos centrais maxilares: caso clínico com 18 meses em função. **ImplantNewsPerio**, São Paulo, p. 258-269, 2017. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-847149. Acesso em: 08 maio 2021.

MAMALIS, A.; SILVESTROS, S. Modified titanium surfaces alter osteogenic differentiation: a comparative microarray-based analysis of human mesenchymal cell response to commercial titanium surfaces. **Journal of Oral Implantology**, Lawrence, v. 39, n. 5, p. 591-601, 2013. Disponível em: https://meridian.allenpress.com/joi/article/39/5/591/7246/Modified-Titanium-Surfaces-Alter-Osteogenic. Acesso em: 10 mar. 2021.

MCMAHON, R. E. *et al.* Development of nanomaterials for bone repair and regeneration. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, Hoboken, v. 101, n. 2, p. 387-397, 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23281143. Acesso em: 05 jun. 2021.

MEIRELLES, L. *et al.* The effect of chemical and nanotopographical modifications on the early stages of osseointegration. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, Lombard, v. 23, n. 4, 2008. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18807559. Acesso em: 05 jul. 2021.

MENDONCA, G. *et al.* Nanostructured alumina-coated implant surface: effect on osteoblast-related gene expression and bone-to-implant contact in vivo. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, Lombard, v. 24, n. 2, 2009. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19492635. Acesso em: 05 jul. 2021.

MILANI, R. *et al.* Phosphoproteome reveals an atlas of protein signaling networks during osteoblast adhesion. **Journal of cellular biochemistry**, New York, v. 109, n. 5, p. 957-966, 2010. Disponível em: https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/32399. Acesso em: 20 mar. 2021.

MISCH, C. E. Implant design considerations for the posterior regions of the mouth. **Implant dentistry**, Baltimore, v. 8, n. 4, p. 376-386, 1999. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10709483. Acesso em: 01 maio 2021.

MOHAMAD, M. *et al.* A density functional study of structural, electronic, and optical properties of titanium dioxide: Characterization of rutile, anatase and brookite polymorphs. **Materials Science in Semiconductor Processing,** v. 31, p. 405-414, 2015. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1369800114007185. Acesso em: 03 jul. 2021.

MUHONEN, V. *et al.* The effect of oxide thickness on osteoblast attachment and survival on NiTi alloy. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, London, v. 18, n. 5, p. 959-967, 2007. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17221314. Acesso em: 07 mar. 2021.

NARAYANAN, R. *et al.* Calcium phosphate-based coatings on titanium and its alloys. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, Hoboken, v. 85, n. 1, p. 279-299, 2008. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17853421. Acesso em: 08 fev. 2021.

NOVAES J. R. *et al.* Influence of implant surfaces on osseointegration. **Brazilian dental journal**, Ribeirão Preto, v. 21, n. 6, p. 471-481, 2010. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647927. Acesso em: 18 jul. 2021.

NUNE, K. C. *et al.* Cellular response of Staphylococcus aureus to nanostructured metallic biomedical devices: surface binding and mechanism of disruption of colonization. **Materials Technology**, Vienna, v. 32, n. 1, p. 22-31, 2017. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10667857.2015.1112572. Acesso em: 10 maio 2021.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, A. M. Biomateriais: Tipos, aplicações e mercado. **Química Nova**, São Paulo, v. 38, n. 7, p. 957-971, 2015. Disponível em: https://www.scielo.br/j/qn/a/th7gjVpvdpthnctYbhtFznN. Acesso em: 07 mar. 2021.

PRASAD, S. *et al.* Biomaterial properties of titanium in dentistry. **Journal of Oral Biosciences**, v. 57, n. 4, p. 192-199, 2015. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1349007915001061. Acesso em: 20 jun. 2021.

RAI, M. K. *et al.* Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. **Journal of applied microbiology**, Oxford, v. 112, n. 5, p. 841-852, 2012. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22324439. Acesso em: 02 fev. 2021.

RANGEL, A. L. R. *et al.* Nanostructured titanium alloy surfaces for enhanced osteoblast response: A combination of morphology and chemistry. **Surface and Coatings Technology**, Lausanne, v. 383, p. 125226, 2020. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/handle/11449/199828. Acesso em: 09 maio 2021.

REZENDE, M. C. R. *et al.* O papel da adsorção de proteínas na osseointegração. **Archives of health investigation**, v. 4, n. 3, 2015. Disponível em: https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/903. Acesso em: 30 jul. 2021.

ROY, S. Functionally graded coatings on biomaterials: a critical review**. Materials Today Chemistry,** v. 18, p. 100375, 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S246851942030135X. Acesso em: 30 jul. 2021.

SIDDIQI, K. S.; HUSEN, A.; RAO, R. A. K. A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties. **Journal of nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, p. 1-28, 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452593. Acesso em: 07 mar. 2021.

STANDERT, V. *et al.* Antibiotic-loaded amphora-shaped pores on a titanium implant surface enhance osteointegration and prevent infections. **Bioactive Materials**, v. 6, n. 8, p. 2331-2345, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X21000165. Acesso em: 10 dez. 2021.

STEGUES, Estevan Marçal da Silveira. **Tratamento de Superficies de Implantes Osseointegraveis em Titânio: Revisão da Literatura.** 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Cirurgia Bucomaxilofacias) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

TAKEMOTO, M. *et al.* Mechanical properties and osteoconductivity of porous bioactive titanium. **Biomaterials**, Surrey, v. 26, n. 30, p. 6014-6023, 2005. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15885769. Acesso em 05 maio 2021.

TAO, B. *et al.* Osteoimmunomodulation mediating improved osteointegration by OGP-loaded cobalt-metal organic framework on titanium implants with antibacterial property. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 423, p. 130176, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1385894721017617. Acesso em: 15 dez. 2021.

TEUGHELS, W. *et al.* Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. **Clinical oral implants research**, Copenhagen, v. 17, n. S2, p. 68-81, 2006. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16968383. Acesso em: 07 fev. 2021.

THAKRAL, G. K. *et al.* Nanosurface–the future of implants. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 5, p. ZE07, 2014.

TOMSIA, A. P. *et al.* Nanotechnology approaches for better dental implants. **The International journal of oral & maxillofacial implants**, Lombard, v. 26, n. Suppl, p. 25, 2011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464998. Acesso em: 10 mar. 2021.

VILARDELL, A. M. *et al.* In-vitro study of hierarchical structures: Anodic oxidation and alkaline treatments onto highly rough titanium cold gas spray coatings for biomedical applications. **Materials Science and Engineering: C**, Amsterdam, v. 91, p. 589-596, 2018. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493117328278. Acesso em: 30 jun. 2021.

WEI, M. *et al.* Optimising the bioactivity of alkaline-treated titanium alloy. **Materials Science and Engineering: C**, Amsterdam, v. 20, n. 1-2, p. 125-134, 2002. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092849310200022X. Acesso em: 10 maio 2021.

WENNERBERG, A.; ALBREKTSSON, T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. **Clinical oral implants research**, Copenhagen, v. 20, p. 172-184, 2009. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19663964. Acesso em: 05 mar. 2021.

WENNERBERG, A.; ALBREKTSSON, T. Suggested guidelines for the topographic evaluation of implant surfaces. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, Lombard, v. 15, n. 3, 2000. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10874798. Acesso em: 08 jan. 2021.

WENNERBERG, A. *et al.* Implant coatings: new modalities for increased osseointegration. **American journal of dentistry**, San Antonio, v. 26, n. 2, p. 105-112, 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24073534. Acesso em: 09 mar. 2021.

WILLIAMS, D. F. Definitions in biomaterials. *In*: CONSENSUS CONFERENCE OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR BIOMATERIALS, 1986, Chester, England. **Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials, Chester, England.** Amsterdam, Elsevier Science Limited, 1987.

ZAMBUZZI, W. F. *et al*. Intracellular signal transduction as a factor in the development of "smart" biomaterials for bone tissue engineering. **Biotechnology and bioengineering**, New York, v. 108, n. 6, p. 1246-1250, 2011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21351075. Acesso em: 20 jul. 2021.

ZAMBUZZI, W. 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**, Hoboken, v. 97, n. 2, p. 193-200, 2011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21394897. Acesso em: 01 dez. 2021.

ZAMBUZZI, W. F. *et al.* Modulation of Src activity by low molecular weight protein tyrosine phosphatase during osteoblast differentiation. **Cellular Physiology and Biochemistry**, Basel, v. 22, n. 5-6, p. 497-506, 2008. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19088431. Acesso em: 18 mar. 2021.

ZANIVAN, D. S. *et al.* Análise da superfície de fratura de implante osseointegrado e mecanismos envolvidos na cicatrização. **Revista ImplantNews**, Porto Alegre, v. 6, n. 1, p. 39-46, 2009. Disponível em: https://site.titaniumfix.com.br/Upload/Arquivos/Cientifico/Analise-da-superficie-de-fratura-de-implante-osseointegrado....pdf. Acesso em: 24 fev. 2021.

ZHAO, C. *et al.* Osteoinduction of porous titanium: A comparative study between acid-alkali and chemical-thermal treatments. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, Hoboken, v. 95, n. 2, p. 387-396, 2010. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20878923. Acesso em: 07 fev. 2021.

ZHAO, G. *et al.* High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 74, n. 1, p. 49-58, 2005. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15924300. Acesso em: 30 jun. 2021.

ZINJARDE, S. Bio-inspired nanomaterials and their applications as antimicrobial agents. **Chronicles of Young Scientists**, v. 3, n. 1, p. 74-74, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/285677528_Bio-inspired_nanomaterials_and_their_applications_as_antimicrobial_agents. Acesso em: 04 jul. 2022.