

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DO TITÂNIO COMERCIALMENTE PURO (F67) E LIGA DE Ti6Al4V (F136) – UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Roberto Hirsch Monteiro, Robertohmonteiro@hotmail.com, Orcid 0000-0003-4506-5820
Larissa R. X. Coutinho Nascimento, larissa.nascimento@ime.eb.br, ORCID 0000-0001-6533-5598
Késia Simões RIBEIRO, kesiasimoesribeiro@gmail.com, ORCID 0000-0001-9129-2237
Manuela Cunha Bastos Netto, manuela.netto@ime.eb.br, ORCID: 0000-0002-9690-4500
Carlos Nelson Elias, elias@ime.eb.br, Orcid 0000-0002-7560-6926

Resumo

Desde o século passado, com a descoberta das propriedades biológicas do titânio, este material passou a ser amplamente utilizado na área biomédica, principalmente na área odontológica, com os implantes dentários. A camada passivadora de dióxido de titânio que se forma na superfície do titânio comercialmente puro (F67) e da liga Ti6Al4V (F136), possui a capacidade de estimular uma resposta do organismo, gerando assim a osseointegração. O processo de osseointegração pode ser otimizado com o controle das características morfológicas e químicas do revestimento. O titânio comercialmente puro (TiCP) e as ligas de titânio, com destaque para a liga (Ti6Al4V), são os mais usados como implantes dentários. Possuem desempenho clínico desejável e devido às propriedades físico-químico-mecânicas como: baixa densidade, baixo módulo de elasticidade, alta resistência mecânica, excelente biocompatibilidade, maior tendência a osseointegração e reduzida reação com os tecidos circundantes, decorrente da formação rápida da camada de passivação (TiO₂) de espessura nanométrica na superfície do material. Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre as interações entre o titânio comercialmente puro (F67) e a liga Ti6Al4V (F136) com o organismo. Serão abordados também temas como a formação e características da camada de revestimento, fases com propriedades biológicas, tipos de tratamento de superfície dos implantes e interações celulares e de proteínas e influências de íons na camada de revestimento.

Palavras-chave: *Osseointegração. Revestimento. Tratamento de superfície, Interação celular. Óxido de titânio.*

1. Introdução

A seleção de materiais para implantes dentários é baseada em propriedades mecânicas, propriedades químicas e na biocompatibilidade. Independentemente da função e local de aplicação dos implantes dentários, os materiais devem apresentar boa resistência à corrosão, biocompatibilidade e estar isentos de elementos tóxicos [1].

O titânio é classificado de acordo com sua microestrutura, podendo ser do tipo alfa, beta ou alfa-beta. O titânio comercialmente puro (TiCP) apresenta uma estrutura cristalina hexagonal compacta (fase α) até 882 °C. Acima desta temperatura ocorre alteração para a estrutura cúbica de corpo centrado (fase β). Existem elementos estabilizadores e neutros que compõem essas estruturas. Alguns elementos, incluindo alumínio (Al), estanho (Sn) e zircônio (Zr), estabilizam a fase α , enquanto elementos como vanádio (Va), molibdênio

(Mo), nióbio (Nb) e manganês (Mn) estabilizam a fase β . Desta forma, as propriedades da liga dependem da composição, das proporções relativas das fases α e β , dos tratamentos térmicos e das condições de processamento [2].

O titânio possui propriedades que reúnem alta resistência mecânica e resistência à corrosão, além disso, é reativo quando em contato com a água e oxigênio, formando uma fina camada de óxido na sua superfície. Essa camada funciona como uma barreira, impedindo que íons metálicos da matriz metálica sejam liberados para o meio, prevenindo a corrosão do material.

O processo de osseointegração pode ser otimizado através do controle das características morfológicas e químicas da camada de óxido de titânio formada na superfície do metal.

Algumas propriedades celulares como adesão, alterações morfológicas, proliferação e diferenciação são afetadas pelas propriedades da superfície do implante. Dentre elas, destacam-se a composição, a rugosidade, a tensão superficial e a carga eletrostática do óxido de titânio.

A adsorção, a adesão e o espreado pertencem à primeira fase da interação célula-implante e engloba vários fenômenos até que a célula esteja adsorvida sobre o material [3]

A norma técnica ASTM F67 classifica o cp Ti para aplicações médicas em quatro graus, G1–G4. No entanto, o cp Ti não é utilizado em aplicações médicas que envolvem altas tensões, como próteses ortopédicas. O Titânio G5 (uma liga Ti–6Al–4V) é a escolha preferida devido à sua alta resistência mecânica, que garante a transmissão de carga para tecidos ósseos durante muito tempo, o que é necessário quando os tecidos duros danificados são substituídos por próteses [4].

A norma ASTM F136 especifica os requisitos de Ti G5 (Ti–6Al–4V) para aplicações biomédicas. Esta liga tem boas propriedades mecânicas, mas exibe um possível efeito tóxico de liberação de vanádio e alumínio. Por esta razão, ligas isentas de vanádio e alumínio têm sido propostas para aplicações de biomateriais [5]. A liga de Ti–6Al–4V tem 6% de alumínio e 4% de vanádio (estabilizadores em temperatura ambiente), apresenta módulo de elasticidade próximo ao do osso humano que é de 14GPa. A liga Ti-6Al-4V possui o valor da razão de Poisson (ν) é de 0,33, o módulo de rigidez (G) de 41GPa e a razão do módulo de rigidez pelo módulo de elasticidade (G/E) é de 0,38 [6]. Devido a possibilidade de corrosão as hastes usadas como próteses de quadril são feitas de ligas de Ti-6Al-4V e a cabeça de cerâmica (resistente ao desgaste, à corrosão e com tenacidade à fratura). O interior do soquete pode ser feito com um polietileno de ultra-alto peso molecular que tem um coeficiente de atrito baixíssimo [7].

Como existe uma relação direta entre o conteúdo intersticial e resistência mecânica. Logo, o Ti G1 tem a menor resistência mecânica, enquanto Ti G4 tem a maior resistência à tração e o módulo de elasticidade do que o cp Ti são significativamente inferiores aos do Ti G5; porém ainda é alto quando comparado ao osso (10-30 GPa) e pode ser cerca de 3 a 6 vezes maiores que as do osso cortical. Estudos por análise de elementos finitos mostram que materiais com módulo de elasticidade menores causam menor atrofia óssea, devido a melhor distribuição das tensões na interface osso-implante. O titânio

comercialmente puro ainda é a escolha para locais que demandem resistência à corrosão e que a liberação de íons como o alumínio e o vanádio, devido ao desgaste por corrosão do TiG5, são motivo de preocupação [1].

Nas ligas de titânio, o aumento do teor de oxigênio, nitrogênio e ferro, o Ti G4 tem maior resistência à tração do que o Ti G2. Oxigênio e nitrogênio melhoram as propriedades mecânicas do Ti G4 por solução sólida intersticial e ferro por solução sólida substitucional. A adição de Al e V aumenta a resistência à tração da liga Ti G5. A resistência à tração aumenta significativamente com o aumento do grau de Ti; em contraste, o alongamento diminui com o aumento do teor de Ti. [8]

Assim, esse capítulo destaca aspectos relacionados a biocompatibilidade, osseointegração, e a influência da topografia de superfície do titânio comercialmente puro e suas ligas.

1.1. Biomateriais

Os biomateriais são materiais, não fármacos, utilizados para reparo ou substituição de partes do corpo, através da interação com células tecidos e órgãos, podem ser naturais ou sintéticos [8].

1.2. Biocompatibilidade

Habilidade de um material desempenhar, com uma resposta tecidual apropriada, uma aplicação específica [9].

1.3. Osseointegração

O termo osseointegração foi criado por Branemark para descrever uma “conexão estrutural e funcional direta entre o osso vivo e a superfície de um implante com carga”. Atualmente a osseointegração clínica é um processo que depende da interação histológica, onde é necessário que haja um contato contínuo entre o osso alveolar e a superfície do implante, conforme é mostrado na figura 1[10].

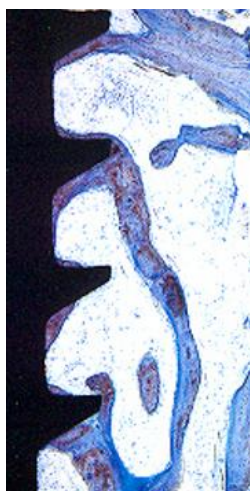


Figura 1 - Crescimento ósseo direto em contato com o implante.

Somente Titânio, Nióbio e Tântalo possuem a capacidade de estimular o processo de osseointegração.

2. Revisão de literatura

2.1. Características do Ti(CP) e da liga Ti6Al4V

Uma característica indesejável do titânio e suas ligas é a sua bioinércia, o que pode comprometer significativamente o implante.

O titânio e suas ligas não se unem diretamente ao substrato biológico, se unem através de um filme de óxido de titânio (nas fases Rutilo e Anatase) formado em sua superfície. A morfologia da superfície dos implantes (microporosidades) também é de vital importância para o processo de deposição de hidroxiapatita, e consequente osseointegração [11].

O filme de óxido de titânio, formado de modo espontâneo, também conhecido como óxido de titânio nativo, possui alta densidade, boa aderência ao substrato e grande resistência à corrosão. Porém, as propriedades do óxido nativo não são as melhores para promover a osseointegração e é necessário o controle na formação do tipo de óxido de titânio formado na superfície do implante [11].

O Titânio possui diversos óxidos: TiO , TiO_2 , Ti_2O_3 , Ti_2O , Ti_3O_5 e Ti_3O_2 , porém apenas o dióxido de titânio, quando nas fases rutilo e anatase, possuem a capacidade de estimular a osseointegração. Na figura 2 pode-se observar esquematicamente as estruturas cristalinas das fases Rutilo e Anatase do TiO_2 , onde os átomos de Ti são representados pela cor cinza e os átomos de oxigênio pela cor vermelha. [11]

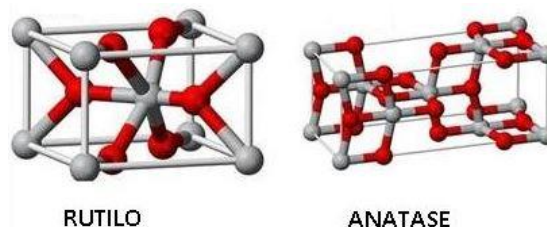


Figura 2 – Estrutura Cristalina das fases Rutilo e Anatase do TiO_2 .

As porosidades da superfície de implantes metálicos melhoram a osseointegração, tanto em aplicações ortopédicas quanto em odontológicas. Os implantes estão em um ambiente de carregamento multiaxial *in vivo*, por isso existe a necessidade da avaliação da resistência de revestimentos sob carregamento de compressão e cisalhamento. Uma fraca interface entre o revestimento poroso e o substrato denso pode ser um problema. A porosidade ideal para a superfície de implantes dentários de titânio e suas ligas está na faixa entre 1 e 50 microns [12].

O processo de osseointegração é totalmente dependente da superfície do implante e das reações geradas por esta superfície no organismo. Os fatores que influenciam são a morfologia da superfície, topografia, rugosidade, composição química, energia de superfície, potencial químico, enruamento, presença de impurezas, espessura da camada de óxido de titânio e a presença de compósitos metálicos e não metálicos e as reações do tecido ósseo [13].

O objetivo destas alterações nas superfícies dos implantes é acelerar o processo de instalação de carga sobre os implantes. Para isso, a interface entre o osso e o implante com carga imediata deve ter resistência mecânica semelhante a técnica convencional, e é provável que o processo de mineralização óssea seja concluído, resultando em um tecido com capacidade de resistir às forças orais [14].

Ti6Al4V é uma escolha popular para implantes metálicos por causa da sua excelente biocompatibilidade, resistência à fadiga, resistência à corrosão e alta resistência mecânica combinada com baixo módulo de elasticidade. Ti6Al4V é amplamente utilizado em próteses de quadril total, artroplastia (ATQ) e artroplastia total do joelho (ATJ), juntamente com vários implantes dentários e espinhais [15].

2.2. Mecanismo de bioatividade em implantes dentários

Os biomateriais bioativos, são aqueles que estimulam uma resposta do organismo, podem ser: osteocondutores ou osteoindutores. Os osteocondutores se ligam aos tecidos duros (Ex.: Hidroxiapatita sintética), já os osteoindutores estimulam a produção de osso em sua superfície (Ti cp, caso seja realizado um tratamento em sua superfície) [16].

Durante o processo de oxidação da superfície dos implantes, diferentes elementos químicos como o Cálcio e o Fósforo podem ser adicionados com o intuito de estimular a bioatividade [16].

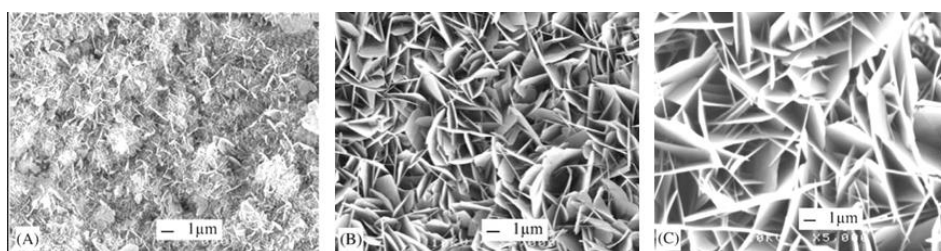


Figura 3 – Micrografias de superfícies de TiO₂, com deposição de Ca e P.

Materiais com bioatividade, após serem instalados, estimulam as respostas do organismo e no caso dos implantes de titânio e suas ligas, estimulam a deposição de uma camada de hidroxiapatita em sua superfície [16].

O óxido de titânio tende a absorver água formando grupamentos de hidroxilas na superfície do implante. Estes grupamentos também podem ser produzidos com um tratamento térmico, associado a um banho de solução de NaOH. Implantes com este grupamento funcional possuem capacidade de estimular a deposição de apatita em sua estrutura. A capacidade do metal é atribuída à titanato de sódio amorfo que é formado durante o NaOH e tratamento térmico. A bioatividade é dependente da quantidade de grupamentos funcionais localizados em sua superfície [17].

Observa-se na figura 4 um esquema demonstrando a absorção de água pela camada de TiO₂ da superfície dos implantes.

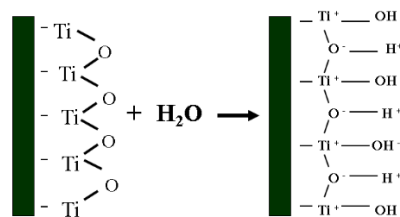


Figura 4 – Esquema demonstrando a absorção de água pela camada de TiO_2 .

Alguns implantes comerciais possuem flúor na superfície com o objetivo de formar fluorapatita com maior e melhor resistência à dissolução que a hidroxiapatita, além de melhorar a incorporação de colágeno da matriz óssea, aumenta a nucleação de cristais de apatita, aumenta a densidade óssea, estimula as células osteoprogenitoras, eleva a fosfatase alcalina, ajuda na ligação das células ósseas e dos tecidos calcificados na superfície do implante [18].

Os implantes usinados contendo uma camada de óxido de titânio enriquecida com flúor têm maior resistência à remoção que os implantes sem flúor*. O aumento da resistência mecânica ocorre na quarta semana após a instalação e o efeito é mais pronunciado na oitava semana. O mecanismo sugerido é que o flúor ao entrar em contato com o osso, induz a reação com o fosfato do osso. Além disto, o flúor ao ser liberado da superfície do implante catalisa a formação de osso novo, inibe a adsorção de proteoglicanas e glicosaminoglicanas, mecanismos estes que aumentam a adesão do osso na superfície do implante [18].

O flúor presente na superfície do implante atrai Ca e P das soluções saturadas, aumenta a atividade do CaP na superfície do titânio, aumenta a densidade do osso trabecular durante a remodelação, aumenta a proliferação de células ósseas mediante o aumento do nível iônico intracelular, aumenta a diferenciação das células mesenquimais e possibilita o estímulo de fatores de crescimento [18].

Observa-se na figura 5 um esquema demonstrando a influência de diferentes íons nas superfícies dos implantes.

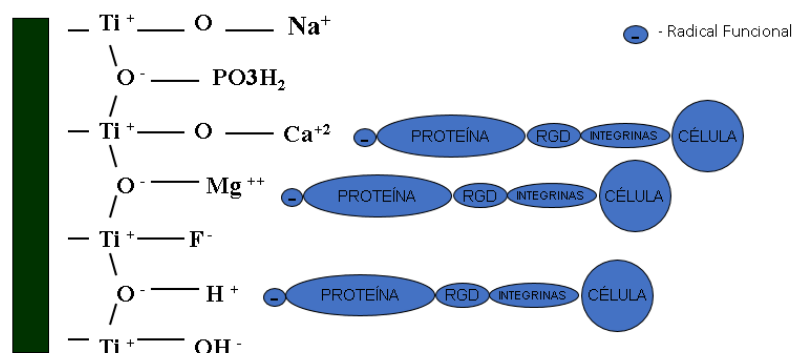


Figura 5 – Esquema demonstrando a influência de diferentes íons nas superfícies dos implantes.

2.3. Influência da superfície dos implantes dentários nas células.

Acreditava-se que as células do organismo identificavam a presença de um corpo estranho, estimulavam um processo inflamatório, que iria gerar o encapsulamento do biomaterial, isolando-o assim do organismo.

A morfologia da superfície dos implantes possui grande influência no processo de osseointegração, afeta a fixação, proliferação, síntese da matriz extracelular, liberação de fatores de crescimento e produção de citosinas [19].

A osseointegração só ocorre se as células aderirem ao biomaterial da superfície do implante, para isso ocorrer tem que haver uma reorganização do citoesqueleto e troca de informações entre as células e a matriz extracelular, gerando ativação de genes específicos e a remodelação tecidual [20].

A presença de osteoblastos nas superfícies dos implantes não é suficiente para que haja a osseointegração, as células precisam ser estimuladas a proliferar. A fibronectina é uma proteína que estimula esta proliferação celular, assim como a proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2). Durante o início do processo de cicatrização, após a instalação do implante, o organismo forma uma rede de fibrina, esta rede possui proteínas adesivas associadas a ela, o que permite a adesão de células [21].

A osseointegração é dependente da retenção de fibrinas para permitir que as células osteogênicas migrem para a superfície do implante. O tratamento de superfície, além de modificar a rugosidade, torna a superfície mais isotrópica e cria arestas com características adequadas para a retenção de fibrinas [21].

A superfície dos implantes irá primeiramente absorver proteínas do meio extracelular, criando uma interface para a adesão celular. A morfologia, microtopografia e química de superfície serão responsáveis pela adesão celular e pela organização celular. Os mecanismos de fixação irão determinar a forma da célula, esta informação é passada pelo citoesqueleto para o núcleo da célula, resultando na expressão do fenótipo. A superfície do implante deve estimular a adesão das proteínas que irão estimular a adesão das células desejadas [22].

Assim que o implante entra em contato com o sangue, a superfície de óxido de titânio absorve moléculas como fator I, fator III e IgG e logo após chegam ao local plaquetas e granulócitos polimorfonucleares, leucócitos, neutrófilos, acidófilos e basófilos [23].

Após a reação inicial ao corpo estranho, uma cascata de eventos se segue. Estes eventos podem causar a osseointegração ou o encapsulamento do implante. Para que haja a osseointegração, o controle de cargas e de micromovimentação do implante é essencial [23].

A concentração de leucócitos, responsáveis pela ação fagocitária é influenciada diretamente pela espessura da camada de óxido de titânio, os granulócitos são dependentes da rugosidade superficial, enquanto os macrófagos preferem superfícies mais lisas [24].

Os tratamentos de superfície alteram a rugosidade, molhabilidade, energia e capacidade de adsorção de moléculas que são reconhecidas pelos osteoblastos. Implantes com rugosidades estimulam a adesão de osteoblastos quanto comparados com implantes sem rugosidades. Quanto maior a molhabilidade e a energia de superfície, maior a adesão

de osteoblastos. A adesão celular é um dos primeiros eventos e é essencial para a formação óssea [25].

2.4. Topografia da superfície do implante

As superfícies dos implantes são amplamente estudadas, ainda não se compreende totalmente o mecanismo de osseointegração, mas se sabe que quando a superfície apresenta uma rugosidade adequada, a interação entre o osso e o implante é maior, gerando assim maior estabilidade no implante [26].

Além da superfície dos implantes, devemos levar em conta outras características como: o desenho do implante; a morfologia da superfície. O desenho do implante envolve dimensões (comprimento, diâmetro e espessura da parede), forma (cilíndrica, cônica e híbrida), tipo de rosca (triangular, quadrada, trapezoidal, arredondados, microparafusos e ranhurados), trajetos das roscas dos parafusos, ângulo das roscas do parafuso e tipo de conexão da prótese (hexagonal externo, conexão interna ou cone Morse) [27].

2.5. Tratamento da superfície dos implantes dentários.

Para se obter as superfícies biocompatíveis dos implantes, diversas técnicas podem ser utilizadas, como:

- Usinagem: Por esses métodos os implantes passam por processo de limpeza, descontaminação e esterilização. Estes implantes não possuem rugosidades na superfície, mas possuem imperfeições geradas pelas ferramentas de usinagem, o que permite a adesão de osteoblastos. O tempo para este implante receber carga é maior do que os implantes com superfície tratada. Estes implantes estão em desuso [28].
- Plasma sprayed e/ou laser: os processos de tratamento usando pulverização a laser ou plasma induzem a formação de rugosidades que podem ser caracterizadas como macrorrugosidades. A pulverização de plasma e os tratamentos a laser não estão mais sendo usados, porque as macrorrugosidades resultantes têm maiores efeitos sobre a estabilidade primária do que a estabilidade secundária [29]
- Ataque ácido: cada fabricante possui sua metodologia própria, composição do ácido ou mistura de ácidos, tempo e temperatura. Os ácidos mais utilizados são os ácidos sulfúrico, nítrico, fluorídrico, clorídrico e combinações de ácidos. Após o ataque ácido o implante é mergulhado em solução de ácido nítrico para formar a camada de passivação na superfície do implante. Esta técnica gera uma superfície rugosa, homogênea, bioativa [30].
- Jateamento seguido de ataque ácido: a superfície do implante sofre deformação plástica, na qual uma camada com tensão residual de compressão é criada. Parte da energia cinética das partículas é armazenada como defeitos cristalinos, como discordâncias e contornos de grão, e essas modificações aumentam a energia de superfície do material. O tratamento com ácido após o jateamento remove algumas camadas atômicas da superfície de titânio deformado pelo jateamento e parte da tensão residual permanece na superfície do implante [31].
- Anodização: O titânio tem uma alta energia superficial após a usinagem, a adsorção das primeiras moléculas de oxigênio leva aproximadamente 10 ns. O oxigênio adsorvido se transforma em óxido de titânio em poucos milissegundos. Logo, o

contato direto entre titânio puro e o osso é muito improvável. A camada de óxido de titânio e suas propriedades são mais importantes em termos de biocompatibilidade do que as do titânio. Com base neste fato, a morfologia e a estrutura cristalina do óxido de titânio das superfícies do implante foram modificadas. Um dos métodos consiste em aumentar a espessura da camada de óxido por anodização. Isso pode ser alcançado através de vários procedimentos eletroquímicos. Neste processo utiliza-se solução eletroquímica, eletrodos e tensão elétrica [32].

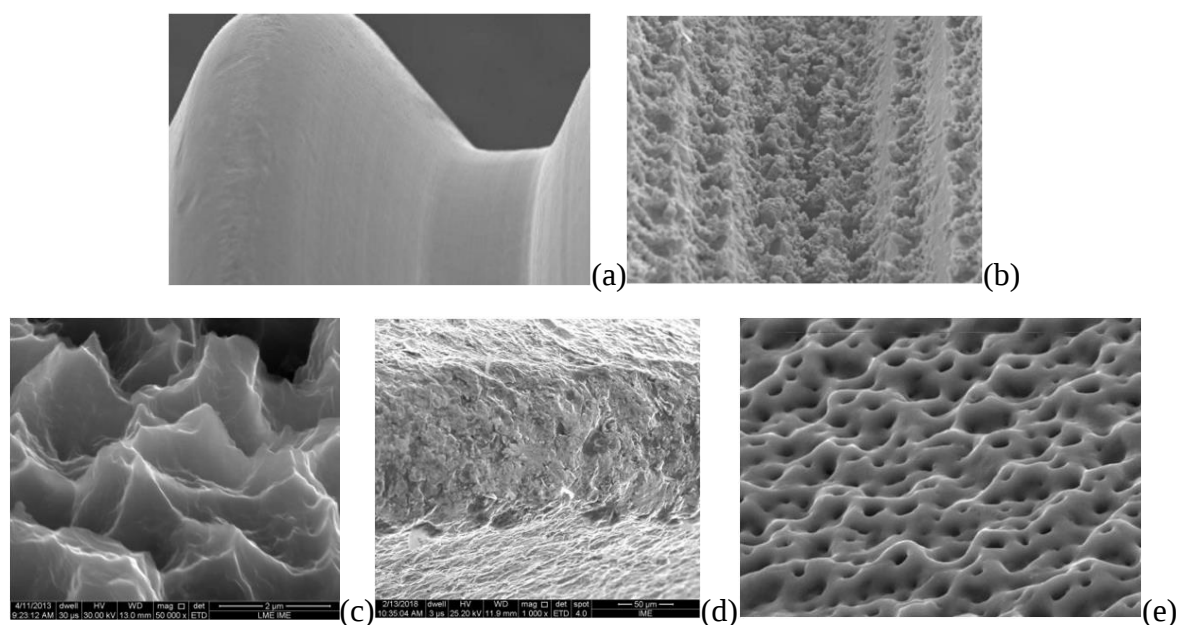


Figura 6 – Micrografia da superfície de um implante dentário; (a) - usinado, (b) - tratada com laser, (c) – tratada com ataque ácido, (d) – tratada com jateamento seguida por ataque ácido, (e) – tratada por anodização.

Durante o processo de oxidação da superfície, elementos químicos que estimulam a bioatividade podem ser incorporados à camada de óxido, elementos como o cálcio e o fosfato [32].

Implantes anodizados que receberam a deposição de íons de Cálcio incorporados na superfície e com rugosidade de 0,3 micra apresentaram maior área de contato osso-implante que os implantes jateados e com rugosidade de 0,9 micra. O tratamento de anodização melhora significativamente a molhabilidade da superfície do implante e aumenta a superfície em 10% em relação ao implante tratado com ácido. Com o tratamento de anodização é possível alterar simultaneamente a rugosidade e incorporar Ca e P na superfície. Esta superfície é conhecida como osseointegradora, sendo que a osseointegração do implante ocorre simultaneamente da superfície em direção ao osso maduro e vice-versa [33].

Diversas técnicas podem ser utilizadas para a oxidação da superfície dos implantes, dentre elas temos a “oxidação por microarco” (MAO), que é um tratamento eletroquímico da superfície do material. Este processo consiste na oxidação anódica da superfície do implante usando altas tensões, gerando uma superfície de óxidos com microporosidades [34].

O Ti6Al4V tratado com MAO acumula titânio (Ti), alumínio (Al) e vanádio (V) na superfície do implante, o que pode ter um efeito adverso na citocompatibilidade do material. Alguns estudos mostram a liberação de íon de Vanádio oriundos do óxido de Vanádio, podem gerar reações inflamatórias e efeito osteolítico, o que poderia resultar na soltura da prótese, mas como os íons de Vanádio são solúveis, eles são removidos durante o procedimento cirúrgico ou com o fluido corporal, minimizando seus efeitos deletérios no organismo. Íons de Titânio e de Alumínio, não possuem efeito deletério significativo.

3. Conclusões

- Os resultados de estudos in vivo e in vitro mostram que as características de superfície dos implantes dentários influenciam a atividade celular.
- O tratamento da superfície do implante dentário influencia a forma como as células aderem à superfície, o que contribui para a diferenciação, proliferação, diferenciação e formação de matriz extracelular;
- Características topográficas, rugosidade, energia e química composição modificam o crescimento celular e alteram a função celular nos estágios iniciais da osseointegração;
- Os tratamentos das superfícies com adição de flúor e anodização com incorporação de fósforo e cálcio, alteram simultaneamente a rugosidade, a composição química, a energia da superfície e o tipo de cristal de titânio presente na superfície do implante.

REFERÊNCIAS

1. ELIAS CN, LIMA JHC, VALIEV R, MEYERS MA. Biomedical applications of titanium and its alloys. JOM; v.60, p.46–9 2008.
2. Azevedo, CRF. Microestrutura do Titânio e suas ligas para implantes cirúrgicos. Revista Metalurgia e Materiais 2003;1(1):445-7.
3. Santos, A. R. *Efeito da oxidação anódica de titânio comercialmente puro revestido ou não com fibronectina na interface osteoblastos humanos-superfície de titânio*. Diss. tesis doctoral] Dpto. Eng. Metalúrgica e de Materiais UFRJ, Rio de Janeiro (Brasil), 2008.
4. Bauer S, Schmuki P, Mark K, Park J. Engineering biocompatible implant surfaces. Part I: Materials and surfaces. Prog Mater Sci 2013;58:261–326.
5. Gepreel, Mohamed Abdel-Hady, and Mitsuo Niinomi. "Biocompatibility of Ti-alloys for long-term implantation." *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 20 (2013): 407-415.
6. (Elias, C. N., Fernandes, D. J., Resende, C. R., & Roestel, J. (2015). Mechanical properties, surface morphology and stability of a modified commercially pure high strength titanium alloy for dental implants. *Dental Materials*, 31(2), e1-e13.)
7. Baptista, R., & Morilla, J. C. (2013). Utilização das Ligas de Titânio para Implantes de Substituição total de Quadril. *Unisantia Sci. Technol*, 36-39.
8. BRANEMARK, P.; HANSSON, B.; ADELL, R.; BREINE, U.; LINDSTRÖM, J.; HAL-LÉN, O.; OHMAN, A. Osseointegrated implants in the treatment of the

- edentulous jaw. experience from a 10-year period. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery. Supplementum*, v. 16, p. 1–132, 02 1977.
9. BRÅNEMARK, P.; ADELL, R.; ALBREKTSSON, T.; LEKHOLM, U.; LUNDKVIST, S.; ROCKLER, B. Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. *Biomaterials*, v. 4, p. 25–8, 02 1983.
 10. ZHANG, Y.; XIU, P.; JIA, Z.; ZHANG, T.; YIN, C.; CHENG, Y.; CAI, H.; ZHANG, K.; SONG, C.; LENG, H.; YUAN, W.; LIU, Z. Effect of vanadium released from micro-arc oxidized porous ti6al4v on biocompatibility in orthopedic applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 169, n. 1, p. 366–374, 2018
 11. BOSE, S.; KE, D.; SAHASRABUDHE, H.; BANDYOPADHYAY, A. Additive manufacturing of biomaterials. *Progress in Materials Science*, v. 93, 08 2017.
 12. WANG, Y.; WANG, G.; LU, Z.; LI, W.; YAN, Y.; SONG, Y.; AKIYOSHI, O. Effects of pre-treatments on bioactivity of high-purity titanium. *Materials*, v. 11, n. 5, 2018. ISSN 1996-1944.
 13. ELIAS, C.; CAVALCANTI, J.; SANTOS, M. D. Modificações na superfície dos implantes dentários: da pesquisa básica à aplicação clínica. *REVISTA IMPLANTNEWS*, v. 5, p.467–76, 05 2008.
 14. RODA, D. T. Pigmentos de dióxido de titânio. 2018. 14 mar. de 2018.
 15. CILIVERI, S.; BANDYOPADHYAY, A. Influence of strut-size and cell-size variations on porous ti6al4v coated structures for load-bearing implants. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, v. 126, p. 105023, 12 2021.
 16. THOMAS, S.; BALAKRISHNAN, P.; SADASIVAN, S. *Fundamental Biomaterials: Metals*. Elsevier Science, 2018. (Woodhead Publishing Series in Biomaterials). ISBN 9780081022061.
 17. ELIAS, C.; MEIRELLES, L. Improving osseointegration of dental implants. *Expert review of medical devices*, v. 7, p. 241–56, 03 2010.
 18. KOKUBO, T.; KIM, H.; KAWASHITA, M.; NAKAMURA, T. Bioactive metals: preparation and properties. *Journal of materials science. Materials in medicine*, v. 15, n. 2, p. 99–107, February 2004. ISSN 0957-4530.
 19. KIM, H.; MIYAJI, F.; KOKUBO, T.; NISHIGUCHI, S.; NAKAMURA, T. Graded surface structure of bioactive titanium prepared by chemical treatment. *Journal of biomedical materials research*, v. 45, p. 100–7, 05 1999.
 20. LIM, J.; LIU, X.; VOGLER, E.; DONAHUE, H. Systematic variation in osteoblast adhesion and phenotype with substratum surface characteristics. *Journal of biomedical materials research. Part A*, v. 68, p. 504–12, 03 2004.
 21. BOYAN, B.; HUMMERT, T.; DEAN, D.; SCHWARTZ, Z. Role of material surfaces in regulating bone and cartilage cell response. *J. Biomaterials*, v. 323, p. 17–37, 01 1996.
 22. ANSELME, K.; BIGERELLE, M. Topography effects of pure titanium substrates on human osteoblast long-term adhesion. *Acta biomaterialia*, v. 1, p. 211–22, 04 2005.
 23. ANDERSON, J. M. Biological responses to materials. *Annual review of materials research*, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 31, n. 1, p. 81–110, 2001.
 24. BRUNETTE, D.; TENGVALL, P.; TEXTOR, M.; THOMSEN, P. *Titanium in Medicine: Material Science, Surface Science, Engineering, Biological Responses, and Medical Applications*. Springer, 2001. (Engineering materials). ISBN 9783540669364.
 25. THULL, R. Physicochemical principles of tissue material interactions. *Biomolecular engineering*, v. 19, p. 43–50, 09 2002.

26. KANAGARAJA, S.; ALAEDDINE, S.; ERIKSSON, C.; LAUSMAA, J.; TENGVALL, P.; WENNERBERG, A.; NYGREN, H. Surface characterization, protein adsorption, and initial cell-surface reactions on glutathione and 3-mercaptopropyl-1,2-propanediol immobilized to gold. *Journal of Biomedical Materials Research - J BIOMED MATER RES*, v. 46, p. 582–591, 01 1999.
27. ERIKSSON, C.; LAUSMAA, J.; NYGREN, H. Interactions between human whole blood and modified tio₂-surfaces: Influence of surface topography and oxide thickness on leukocyte adhesion and activation. *Biomaterials*, v. 22, p. 1987–1996, 08 2001.
28. RUPP, F.; SCHEIDELER, L.; OLSHANSKA, N.; WILD, M. de; WIELAND, M.; GEISGERSTORFER, J. Comments from the authors: F. rupp, l. scheideler, n. olshanska, m. de wild, m. wieland, and j. geisgerstorfer of “enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces”, *j biomed mater res* 76a: 323–334 (2006), to the letter to the editor of m. morra et al. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, v. 79A, p. 755–757, 12 2006.
29. ANSELME, K. Osteoblast adhesion on biomaterials. *Biomaterials*, v. 21, p. 667–81, 05 2000.
30. WENNERBERG, A. The role of surface roughness for implant incorporation in bone. *Cells and Materials*, v. 9, p. 1–19, 01 1999.
31. COMPANHONI, M. V. P.; ELIAS, C.; DDS, J. The effects of superficial roughness and design on the primary stability of dental implants. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, v. 13, p. 215 – 223, 09 2009.
32. BRACERAS, I.; MAEZTU, M.; ALAVA, J.; GAY-ESCODA, C. In vivo low-density bone apposition on different implant surface materials. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, v. 38, p. 274–8, 03 2009.
33. DRP, A. *The Science and Engineering of Materials*. [S.l.]: Thomson Canada Limited, ON, Canada, 2006.
34. ISHIZAWA, H.; OGINO, M. Formation and characterization of anodic titanium oxide films containing ca and p. *Journal of biomedical materials research*, v. 29, p. 65–72, 01 1995.
35. BUSER. D. schenk rk.; steinemann s.; fiorellini jp.; fox ch.; stich h. influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. a histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res*, v. 45, p. 889–902, 07 1991.