

## Efeitos da topografia superficial de implantes de titânio em nanoescala sobre a osseointegração: uma revisão sistemática



**Thais Graef**  
Engenheira de Produção • Universidade Feevale • E-mail: [tfg@outlook.com](mailto:tfg@outlook.com)

**Dra. Cláudia Trindade Oliveira**  
Engenheira Metalúrgica - Universidade Feevale • E-mail: [cto@feevale.br](mailto:cto@feevale.br)

**Resumo:** Este artigo apresenta uma revisão sistemática sobre os diferentes processos estudados na literatura para obtenção de nanoestruturas sobre a superfície de titânio para aplicações em implantodontia, indicando os efeitos da nanotopografia sobre o processo de osseointegração. A partir de uma triagem inicial, 28 artigos foram selecionados e analisados e os seus resultados elencados em função do processo de obtenção da estrutura, caracterização e conclusões dos autores acerca dos efeitos investigados sobre o processo de osseointegração. Concluiu-se que as publicações analisadas estão em acordo com os resultados entendidos como consenso pela literatura, de que está claramente demonstrado que a resposta do osso é influenciada pela topografia superficial dos implantes: o aumento da rugosidade promovido pela nanotopografia da superfície do implante amplia a resposta óssea. Em todos os casos demonstrou-se melhor resposta biológica nas superfícies de materiais nanoestruturados com relação aos parâmetros de comparação estudados, em geral superfícies metálicas "lisas" (usinadas, lixadas ou polidas).

**Palavras-chave:** Titânio, implantes, nanotopografia, osseointegração.

### 1. Introdução

Os primeiros estudos acerca do emprego do titânio como material biocompatível para uso em aplicações biomédicas datam do final da década de 1960 e partem dos esforços de Branemark sobre a caracterização microscópica da formação óssea sobre a superfície de implantes de titânio usinados (BRAENMARK, 1969). O processo de formação de tecido ósseo diretamente sobre a superfície do implante é chamado de osseointegração, e é aceito como um dos principais fatores de sucesso no desempenho de um implante (GUÉHENNEC et al., 2007).

A taxa e qualidade da osseointegração em implantes de titânio está relacionada pela literatura às características da sua superfície. Albrektsson et al. (2004), dividiram essas características superficiais em três categorias: propriedades mecânicas, topográficas e fisicoquímicas. Dentre estas características, vários estudos indicam que a rugosidade superficial dos implantes de titânio afeta a taxa de osseointegração e sua fixação biomecânica (SUL et al., 2005; GUÉHENNEC et al., 2007; Elias et al., 2008; WENNEBERG, 2009). Neste sentido, o desenvolvimento de novas tecnologias de processamento da superfície de implantes de titânio, tem focado esforços no estudo de modificações na topografia superficial, em detrimento das suas características químicas.

A rugosidade superficial dos implantes de titânio pode ser classificada em três níveis de escala dimensional (GUÉHENNEC et al., 2007): o nível macro, definido por características topográficas na escala de milímetros a dezenas de microns; o nível micro, caracteriza rugosidades superficiais de tamanho entre 1 a 10 microns; por fim, materiais com topografia superficial entre 1 e 100nm estão na ordem da nanoescala. Segundo Variola et al. (2011), é reconhecido que a interação entre o material do implante e o tecido hospedeiro é principalmente governado pela disposição superficial nanométrica: estas superfícies possuem a capacidade única de afetar diretamente os eventos em nível celular e molecular que determinam a resposta biológica ao material implantado, como adsorção de proteínas, adesão celular e proliferação.

Desta forma, o estudo de técnicas nanotecnológicas aplicadas ao desenvolvimento de características superficiais em nanoescala, está entre as principais tendências exploradas pela literatura para criação de modificações na topografia superficial dos implantes de titânio (GUÉHENNEC et al., 2007). Este estudo tem por objetivo identificar, a partir de uma revisão sistemática da literatura, o estado da arte em termos de processos de alteração superficial de implantes de titânio em escala nanométrica, relacionando cada processo à topografia superficial obtida e aos seus efeitos sobre a osseointegração.

### 2. Metodologia

Esta revisão sistemática é baseada em artigos publicados em revistas internacionais, com acesso até janeiro de 2021. Foi utilizada a ferramenta de busca da base de dados Web of Science (Publons) para a triagem inicial, restrita às publicações dos últimos 16 anos, com período de restrição entre 2004 e 2020.

Foram empregadas as palavras-chave na triagem inicial: "osseointegration", com retorno de busca de 291 artigos no período. Deste total, foram triados manualmente, pela palavra-chave e abstract, apenas aqueles que faziam referência ao tratamento superficial de implantes de titânio, sendo excluídos aqueles que implicassem em formação de qualquer outro material ou composto na formação de estruturas em nanoescala, mas incluindo aqueles que descreviam combinações de materiais ou farmacológicas com superfícies nanoestruturadas de titânio.

Da triagem, as 28 publicações remanescentes (incluindo revisões sistemáticas sobre o tema) foram avaliadas integralmente, sendo avaliados os processos de modificação superficial, caracterização e efeitos sobre a osseointegração destas estruturas.

### 3. Resultados e Discussões

#### 3.1 Nanotecnologia e desenvolvimento de superfícies

A nanotecnologia envolve o estudo de materiais que possuem topografia em nanoescala ou que são compostos de materiais de dimensões nanométricas (dimensões entre 1 e 100nm). Segundo Mendonça et al. (2008), a nanotecnologia envolve desde estruturas mais simples, como nanopontos e nanofios, à construção de estruturas mais complexas, como nanotubos. Ainda, os nanomateriais podem ser classificados de acordo com a sua forma e estrutura, como nanoestruturas, nanocristais, nanorecubrimentos e nanofibras.

Uma grande variedade de técnicas pode ser empregada na obtenção destas nanoestruturas sobre a superfície de implantes de titânio, através da alteração das propriedades da sua camada óxida. Essas técnicas são usualmente classificadas em processos químicos e físicos (VARIOLA, 2011), podendo serem usadas em conjunto. O Quadro 1 relaciona os métodos empregados encontrados na literatura estudada, as características nanotopográficas da superfície obtida, e as conclusões quanto à resposta da osseointegração sobre a superfície.

##### 3.1.1 Processos Químicos

Dentre os processos químicos aplicados ao desenvolvimento de nanoestruturas sobre a superfície do titânio, são apontados como os mais comuns empregados: processo de oxidação anódica (anodização) e ataques químicos.

O de oxidação anódica é um dos mais utilizados. Neste processo, voltagem e corrente galvânica são aplicadas para promover o desenvolvimento de camada de óxido de titânio sobre a superfície do titânio (catodo), contra um anodo de metal inerte, submersos em solução eletrolítica (ácido fluorídrico). Subsequentemente, um ácido forte é empregado para dissolver a camada óxida, criando padrões que seguem as linhas convectivas da corrente galvânica (BRESSAN, 2013). Através desta técnica, pode-se obter estruturas de formato tubular (nanotubos), cujas propriedades fisicoquímicas (incluindo o diâmetro e o espaçamento entre os tubos) podem ser moduladas pelo ajuste de parâmetros, tais quais a composição do eletrolito, voltagem e corrente aplicadas (VARIOLA, 2011).

Os ataques químicos sobre a superfície do titânio são empregados para expor a superfície a grupos reativos, criando topografia em nanoescala (MENDONÇA, 2008). Estes processos podem ser feitos com ácidos fortes e oxidantes (peróxidos). Segundo Variola (2011), a topografia superficial, molhabilidade, micro e nanorugosidade, bem como a espessura da camada óxida, podem ser precisamente controladas pelo ajuste do tempo de exposição, temperatura e composição das soluções de ataque. Ainda de acordo com o mesmo autor, a combinação de ácidos fortes e peróxidos é eficaz na criação de finas grades de "nanopocos" (nanopits) sobre a superfície do titânio.

De forma geral, o ácido fluorídrico é o mais empregado para técnicas de ataque químico, geralmente associado a prévio tratamento por jateamento da superfície. O processo, um dos mais comuns na indústria, é comercialmente denominado SLA (Sandblasting and Acid Etching), onde o ataque ácido produz nanoestruturas sobrepostas à microtopografia previamente criada pelo jateamento.

##### 3.1.2 Processos Físicos

Vários processos físicos são empregados para revestimentos nanotopográficos sobre a superfície de metais, entre os quais plasma spray, PDV (Deposição Física de Vapor) e Eisa (Automontagem Induzida por Evaporação).

Ainda, segundo Variola (2011), uma categoria especial de métodos físicos inclui tecnologias que provocam rearranjos atômicos, como a oxidação térmica. O autor indica que estas técnicas permitem a inserção de íons biologicamente eficientes à superfície. Há potencial de criação de estresses superficiais, removidos com recozimento do metal. Processos de oxidação térmica e recozimento têm sido excepcionalmente explorados em titânio, para aumentar a bioatividade da camada óxida nanométrica através da modificação da sua estrutura cristalina (VARIOLA, 2011).

Técnica de fabricação	Conclusão (caracterização da superfície)	Conclusão (resposta da osseointegração)	Referência
Anodização, com e sem recozimento posterior	Os valores médios dos diâmetros e os comprimentos dos nanotubos anodizados em 30 V, 40 V e 50 V foram 66 e 1642 nm, 98 e 2534 nm, e 141 e 5325 nm, respectivamente.	Os resultados demonstraram que superfícies modificadas de Ti anodizadas em diferentes tensões mostraram diferentes morfologias de nanotubos, com forma cristalina anatase. A superfície anodizada de Ti fabricada em 50 V exibiu a maior rugosidade e porosidade, que levaram à maior molhabilidade que as demais. Isto teve um efeito na indução de células fixação e proliferação, atividade alcalino fosfatase e deposição de cálcio.	Thayk et. al., 2020
Anodização sobre substrato submetido a refinamento granular,	Substrato com tamanho médio de grão de 33 ± 5 µm; nanotubos com diâmetro 56,9 ± 0,5nm para as amostras sem	Uma quantidade maior de limites de grãos na interface fornece mais ancoragem mecânica para adesão; redução no comprimento dos nanotubos de 2,0 a 0,4µm melhora a adesão conforme o	Hu et. al., 2020

	para melhorar a adesão dos nanotubos.	preparo do substrato, e $54,5 \pm 0,3$ nm para as amostras com preparo do substrato.	estresse interno na interface é reduzido.	
Tratamento hidrotérmico com NaOH	Três tipos de morfologia superficial: nanofios (20–40 nm de diâmetro), nanoinhões (~500 nm) e nanofocos (100–200 nm de comprimento e ~13 nm em espessura).		Ensaio <i>in vivo</i> mostrou que os implantes nanoestruturados resultaram em melhor osseointegração em comparação com os implantes de titânio e titânio tratado com plasma spray.	Li et. al., 2020
Anodização	Nanotubos com média de 80 nm de diâmetro interno e 1 $\mu$ m de comprimento.		Em ensaios <i>in vivo</i> , a nanomorfologia gerou maior formação óssea e contato ósso-implante do que o controle em 12 semanas, conforme indicado por análises pCT e histologia, respectivamente. As amostras também exibiram maior resistência de fixação em relação aos controles, quando submetidos ao teste de arrancamento.	Baker et. al., 2019
Anodização seguido de ativação (polarização elétrica)	Nanotubos de 1 $\mu$ m de comprimento e 105 nm de diâmetro, eletrotermicamente polarizados.		Análise da fixação, proliferação e diferenciação dos osteoblastos <i>in vitro</i> revelou a biocompatibilidade e eficiência das amostras. Caracterizações histológicas mostraram aumento dos valores de módulo de cisalhamento interfacial para as amostras, revelando cura acelerada com melhor ligação interfacial entre o implante e o osso.	Bandyopadhyay et. al., 2019.
ECAP e conformação a frio	Obtenção de titânio granulado ultrafino (300nm) na superfície do implante.		Obtidos altos valores de contato ósso-implante, independentemente da microarquitetura óssea, sugerindo que ufgTi forma uma superfície hidrofílica nano-padrонizada com propriedades metalográficas superiores em comparação com cpTi e altos níveis de osseointegração.	Chappuis et. al., 2018
Impressão 3D/ anodização	Após impressão, detecção de microesferas variando entre 5–20 $\mu$ m; após a anodização, nanotubos de diâmetro aprox. 120nm.		Os resultados mostraram um aumento significativo na adsorção de proteínas, adesão celular e disseminação celular. A expressão dos genes osteoblastos / osteócitos tardios GJA1 e PHEX também foi aumentada, indicando um efeito de maturação celular e promoção da mineralização na superfície.	Jie et. al., 2018
Deposição por laser	Valores de rugosidade superficial e melhor qualidade do filme em relação ao revestimento por imersão.		As amostras revestidas a laser modificadas revelaram uma melhoria significativa na estrutura, valores de rugosidade da superfície, integração óssea e força de união na interface ósso-implante do que as amostras revestidas por imersão.	Azzawi et. al., 2018
Impressão 3D/ anodização	Implantes impressos com superfície de rugosidade entre 5 e 20 $\mu$ m; anodizados para obtenção de nanotubos de comprimento e o diâmetro $3,25 \pm 0,2$ $\mu$ m e 120 ± 10 nm, respectivamente.		O estudo da adesão de fibroblastos mostrou alta afinidade e adesão às características nano / micro rugosas da superfície do implante quando examinada usando MEV.	Maher et. al., 2017
Anodização	Matriz regular de nanotubos de óxido de titânio de $37 \pm 11$ nm de diâmetro e 160 nm de espessura.		Tanto o contato ósso-implante quanto os valores de crescimento ósseo foram maiores para os implantes nanoestruturados do que para as outras superfícies de implante. No geral, este estudo mostra que a superfície nanoestruturada melhorou a osseointegração de implantes de titânio e pode ser uma alternativa aos tratamentos convencionais de superfície jateada e tratada com ácido.	Salou et. al., 2015
Jateamento/ ataque ácido	Características nanotopográficas sobrepostas à micropotografia;		Os autores concluem que implantes com características nanotopográficas geram maior indução de genes ligados a osteogênese e sinalização célula a célula durante as fases iniciais de osseointegração.	Bryington et. al., 2014
Jateamento/ataque ácido seguido de oxidação térmica	Características nanotopográficas sobrepostas à micropotografia;		Os autores concluem que o reconhecimento de nanoestruturas superficiais e subsequente resposta celular são dependentes do estado de diferenciação da linhagem de osteoblastos.	Gittens et. al., 2013
Oxidação térmica	Rede de TiO2 nanoestruturado;		Os autores concluem que as superfícies tratadas com oxidação térmica exibiram maior hidrofilicidade, adsorção de proteínas, e proliferação celular do que as superfícies não tratadas.	Yoneyama et. al., 2013
Oxidação térmica seguida de ataque ácido	Nanohastes de óxido de titânio semelhantes à estrutura da hidroxipatita;		Os autores sugerem que a topografia em micro/nanohastes na superfície do titânio fabricado por oxidação térmica seguida de ataque ácido pode facilitar a osseointegração do implante de titânio <i>in vivo</i> .	Zhang et. al., 2013
EISA (Evaporation Induced Self Assembly)	Nanoporos, com distribuição estreita das suas dimensões, com diâmetro médio de 6nm.		Os autores concluem que a estabilidade biomecânica do TiO2 não foi afetada pela presença de mesoporos, e a osseointegração sucedeu sem sinais de inflamação.	Karlsson et. al., 2012
Jateamento/ ataque ácido	Diferentes características nanotopográficas;		Os autores concluem que a superfície mais rugosa e complexa obtida pelo processo SLA provê melhor substrato para a resposta de curto prazo dos osteoblastos semelhantes aos humanos.	Canabarro et. al., 2012
Eletroflaçao	Telas de nanofibras de TiO2 com diferentes microrugosidades superficiais e diâmetros das nanofibras;		Os autores indicam que a disposição nanotopográfica na forma de andainas pode, por si só, ser usada para dirigir a diferenciação celular e criar um ambiente osteogênico sem o uso de fatores externos.	Wang et. al., 2012
Anodização	Camadas de nanotubos com diâmetro médio de 100nm;		Os autores concluem que a nanotopografia pode melhorar a regeneração do tecido ósseo.	Xia et. al., 2012
Oxidação térmica seguida de recozimento	Estruturas nanotopográficas na forma de dentes de serra;		A adesão melhorada, proliferação, e as habilidades de diferenciação osteogênica das células sobre as estruturas nanotopográficas na forma de dentes de serra sugerem o potencial para indução de melhorias na osseointegração titânio-óssio <i>in vivo</i> , segundo os autores.	Zhang et. al., 2012
Ataque ácido seguido de deposição química de Ti e tratamento UV	Estruturas nanonodulares de TiO2 entre microporos, com característica ultrahidrofílica;		Segundo os autores, as diferentes capacidades biológicas do titânio (adsorção proteica, e a ligação, retenção e a propagação e osteoblastos) são reguladas por diferentes conjuntos de parâmetros da topografia superficial nas superfícies híbridas (micro e nanotopográficas).	Hori et. al., 2011
Jateamento/ataque ácido seguido de oxidação térmica	Baixa densidade de protuberâncias em nanoscala, com dimensões variando entre 40 a 200 nm de diâmetro;		Os resultados, segundo os autores, sugerem que a introdução de estruturas em nanoscala, combinadas com rugosidade em micro e submicroscala, aumentam a diferenciação dos osteoblastos e o fator de produção local, o que, por sua vez, indica o potencial para melhor osseointegração dos implantes em titânio <i>in vivo</i> .	Gittens et. al., 2011
Jateamento/ataque ácido seguido de oxidação térmica	Características nanotopográficas semelhantes a nanoporos;		Os autores concluem que as superfícies com características nanotopográficas promovidas pela oxidação térmica aumentaram a bioatividade, em relação à superfície tratada com SLA, incorporando vantagens da topografia superficial, composição e molhabilidade.	Zhang et. al., 2011
Anodização seguida de recozimento	Camadas de nanotubos;		Os nanotubos, após o recozimento, podem promover a proliferação de osteoblastos e a mineralização <i>in vitro</i> ;	Yu et. al., 2010
Jateamento/ataque ácido seguido de oxidação térmica	Discreta presença de nanocaracterísticas de dimensões entre 20 e 30 nm.		Os autores indicam que a superfície jateada com nanocaracterísticas afetou a expressão de genes específicos de células ósseas.	Mendonça et. al., 2010
Anodização	Camadas de nanotubos;		Os autores demonstram que superfícies com camadas de nanotubos de TiO2 mostraram um aumento considerável na tensão de fixação óssea com relação a superfícies jateadas. Ainda, indica que materiais implantáveis nanoestruturados, especialmente nanotubos de TiO2, representam novas possibilidades para influenciar a interação de proteínas e componentes ósseos, para uma osseointegração rápida e permanente.	Bjursten et. al., 2010
Deposição sol-gel	Presença de nanocaracterísticas da ordem de 20 a 30nm nas superfícies nanoestruturadas;		Os autores concluem que características em nanoscala em substratos de titânio podem aumentar a resposta da osseointegração pela alteração da resposta das células aderentes.	Mendonça et. al., 2009

Anodização	Nanotubos de titânio, com tamanho de poro de aproximadamente 80nm e comprimento de 400nm;	Os autores indicam que as células cultivadas em superfícies nanotubulares demonstraram maior adesão, proliferação, The cells cultured on nanotubular surfaces showed higher adhesion, proliferation, atividade da fosfatase básica e deposição de matriz óssea em relação àquelas cultivadas sobre superfícies planas de titânio.	Popat et al., 2007
Anodização; Jateamento/ ataque ácido	Superfícies apresentando topografia tanto em escala micrométrica quanto nanométrica;	Os resultados obtidos pelos autores mostram que os osteoblastos respondem à topografia superficial com alteração na sua morfologia, proliferação e adesão. O comportamento das células é influenciado diferentemente pela nanotopografia, microtopografia e suas combinações.	Zinger et al., 2004

Quadro 1 – Relação entre técnicas de fabricação, caracterização superficial e resposta da osseointegração identificados nas publicações estudadas.

### 3.1.3 Caracterização Superficial

A caracterização superficial das superfícies obtidas com características nanotopográficas pelos autores identificou padrões de formação de nanoestruturas, de acordo com o processo empregado.

No caso da anodização empregando solução de ácido fluorídrico como eletrólito (em todos os casos), foram obtidas distribuições de nanotubos de dióxido de titânio com diâmetro médio inferior a 100nm (em todos os casos). No caso dos processos de anodização seguido de recocimento do material, a topografia foi mantida, com alterações na estrutura cristalina do óxido de titânio (obtenção de anatase).

Quanto aos processos de ataque ácido, foram encontrados na literatura investigada apenas de forma combinada, na sua maior parte com jateamento, oxidação térmica e nanodeposição. As superfícies obtidas por processo de ataque ácido são definidas como sobreposição de características nanotopográficas, obtidas pelo ataque ácido, sobre a microtopográfica, obtida pelo jateamento.

De forma menos comum, alguns processos ainda determinaram a formação de estruturas nanotopográficas na forma de serra, hastes, poros, telas e nódulos (Quadro 1), o que indica que a nanotopografia do titânio pode assumir inúmeras estruturas, de acordo com o método de fabricação.

### 3.2 Efeitos da superfície sobre a resposta da osseointegração

Em todos os casos analisados, a resposta da osseointegração foi superior nas amostras com presença de nanocaracterísticas topográficas em relação às amostras sem essas características, independentemente do método de fabricação, estrutura e metodologia de estudo do desempenho da osseointegração.

### 4. Conclusão

Os artigos analisados indicam que os métodos físicos e químicos mais empregados para obtenção de alterações topográficas sobre superfícies de titânio são a anodização e a combinação de jateamento e ataque ácido (SLA). Ainda assim, estes métodos estão frequentemente combinados com recocimento e oxidação térmica, técnicas que permitem a remoção de estresses superficiais e aumento da resposta biológica da superfície, pela inserção de íons biologicamente eficientes e alterações na estrutura cristalina.

As publicações analisadas estão em acordo com os resultados entendidos como consenso pela literatura, de que está claramente demonstrado que a resposta do osso é influenciada pela topografia superficial dos implantes: o aumento da rugosidade da superfície do implante amplia a resposta óssea (WENNEBERG, 2009). Em todos os casos demonstrou-se melhor resposta biológica nas superfícies de materiais nanoestruturados com relação aos parâmetros de comparação estudados, em geral superfícies metálicas "lisas" (usinadas, lixadas ou polidas).

Entretanto, não foi possível comparar os resultados dos diferentes estudos entre si: as técnicas de caracterização superficial variam consideravelmente entre as publicações, bem como a metodologia empregada para a verificação do desempenho da osseointegração sobre a superfície. Além disso, não foram identificadas publicações comparando o desempenho da osseointegração entre superfícies com diferentes caracterizações nanotopográficas e processos de fabricação. Desta forma, não foi possível concluir se algum dos processos investigados fornece superfícies com melhor potencial de osseointegração em relação aos demais.

### 5. Referências

- Albrektsson T, Wennerberg A. Oral Implant Surfaces: Part 2 – Review Focusing On Clinical Knowledge Of Different Surfaces. Int J Prosthodont 2004;17:544-64.
- Azzawi Zgm, Hamad Ti, Kadhim Sa, Naji Ga. Osseointegration Evaluation Of Laser-Deposited Titanium Dioxide Nanoparticles On Commercially Pure Titanium Dental Implants. J Mater Sci Mater Med. 2018 Jun 26;29(7):96.
- Baker, Erin A.; Vara, Alexander D.; Salisbury, Meagan; R. Fleischer; Mackenzie M; Baker, Kevin; C. Fortin; Paul T; Roberts, Richard V; Friedrich, Craig. Titania Nanotube Morphologies For Osseointegration Via Models Of In Vitro Osseointegrative Potential And In Vivo Intramedullary Fixation. J Biomed Mater Res. 2019;1-11.
- Bandyopadhyay, A., Shivaram, A., Mitra, I., & Bose, S.. Electrically Polarized TiO<sub>2</sub> Nanotubes On Ti Implants To Enhance Early-Stage Osseointegration. Acta Biomaterialia. 96 (2019) 686–693.
- Bjursten, L.; Rasmussen, L.; Oh, S.; Smith, G.; Brammer, K.; Jin, S. Titanium Dioxide Nanotubes Enhance Bone Bonding In Vivo. Journal Of Biomedical Materials Research Part A, 2010. Volume 92<sup>a</sup>, Edição 3, Pg 1218-1224.
- Branemark, P.; Adell, R.; Breine, U.; Hansson, B.; Lindström, J.; Ohlsson, A. Intraosseous Anchorage Of Dental Prostheses. I. Experimental Studies. Scand J Plast Reconstr Surg 1969;3:81-100.
- Bressan, E.; Sbricoli, L.; Guazzo, R.; Tocco, I.; Nanostructured Surfaces Of Dental Implants. International Journal Of Molecular Science, 2013. Edição 14, Pg. 1918-1931.
- Browaeys, H.; Vandeweghe, S.; Johansson, C.; Jimbo, R.; Deschepper, E.; De Bruyn, H. The Histological Evaluation Of Osseointegration Of Surface Enhanced Microimplants Immediately Loaded In Conjunction With Sinuslifting In Humans. Clinical

- Oral Implants Research, 2013. Volume 24, Edição 1, Pg 36-44.
- Bryington, M; Mendonca, G; Nares, S; Cooper, Lf. Osteoblastic And Cytokine Gene Expression Of Implant-Adherent Cells In Humans. Clinical Oral Implants Research, 2014. Volume 25, Edição 1, Pg. 52-58.
- Canabarro, A; Paiva, C; Ferreira, H; Tholt-De-Vasconcellos, B; Crystal Structure And Chemical Composition Biomaterials 23 (2002) 491-501
- Chappuis V , Maestre L , Bürki A , Barré S , Buser D , Zysset P , Bosshardt D . Osseointegration Of Ultrafine-Grained Titanium With A Hydrophilic Nano-Patterned Surface: An In Vivo Examination In Miniature Pigs. Biomater Sci. 2018 Aug 21;6(9):2448-2459.
- De-Deus, G; Prioli, R; Linhares, A; Alves, G; Granjeiro, J. Short-Term Response Of Human Osteoblast-Like Cells On Titanium Surfaces With Micro- And Nano-Sized Features. Scanning, 2012. Volume 34, Edição 6, Pg. 378-386.
- Elias, C; Oshida, Y; Lima, J; Muller, C. Relationship Between Surface Properties (Roughness, Wettability And Morphology) Of Titanium And Dental Implant Removal Torque. Journal Of The Mechanical Behavior Of Biomedical Materials, 2008, P. 234-242.
- Gittens, R; McLachlan, T; Olivares-Navarrete, R; Cai, Y; Berner, S; Tannenbaum, R; Schwartz, Z; Sandhage, K; Boyan, B. The Effects Of Combined Micron-/Submicron-Scale Surface Roughness And Nanoscale Features On Cell Proliferation And Differentiation. Biomaterials, 2011. Volume 32, Edição: 13, Pg 3395-3403.
- Gittens, R; Olivares-Navarrete, R; Cheng, A; Anderson, D; McLachlan, T; Stephan, I; Geis-Gerstorfer, J; Sandhage, K; Fedorov, A; Rupp, F; Boyan, B; Tannenbaum, R; Schwartz, Z. The Roles Of Titanium Surface Micro/Nanotopography And Wettability On The Differential Response Of Human Osteoblast Lineage Cells. Acta Biomaterialia, 2013. Volume 9, Edição 4, Pg. 6268-6277.
- Guehennec, L; Soueidan, A.; Layrolle, P.; Amouriq, Y. Surface Treatments Of Titanium Dental Implants For Rapid Osseointegration. Dental Materials, 2007. Volume 23, Pg. 844-854.
- He, F; Zhang, F; Yang, G; Wang, X; Zhao, S. Enhanced initial proliferation and differentiation of MC3T3-E1 cells on HF/HNO<sub>3</sub> solution treated nanostructural titanium surface. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology And Endodontontology, 2010. Volume 110, Edição 4, Pg E13-E22.
- Hori, N; Iwasa, F; Tsukimura, N; Sugita, Y; Ueno, T; Kojima, N; Ogawa, T. Effects of UV photofunctionalization on the nanotopography enhanced initial bioactivity of titanium. Fonte: Acta Biomaterialia, 2011. Volume 7, Edição 10, Pg 3679-3691.
- Hu, N.; Wu, Y.; Xie, L.; Yusuf, S. M.; Gao, N.; Starink, M. J.; Wang, H. Enhanced interfacial adhesion and osseointegration of anodic TiO<sub>2</sub> nanotube arrays on ultra-fine-grained titanium and underlying mechanisms. Acta Biomaterialia 106 (2020) 360-375.
- Jie, Q.; Yang, D.; Maher, S.; Lima-marques, L.; Zhou, Y.; Chen, Y.; Atkins, G.; Losic, D. Micro- and Nano-structured 3D Printed Titanium Implants with Hydroxyapatite Coating for Improved Osseointegration. J. Mater. Chem. B, 2018.
- Karlsson, J; Jimbo, R; Fathali, H; Schwartz, H; Hayashi, M; Halvarsson, M; Wennerberg, A; Andersson, M. In vivo biomechanical stability of osseointegrating mesoporous TiO<sub>2</sub> implants. Acta Biomaterialia, 2012. Volume 8, Edição 12, Pg 4438-4446.
- Li, K.; Shiwei, L.; Hu, T.; Razanau, I.; Wu, X.; Ao, H.; Zheng, X. Optimized nanointerface engineering of micro/nanostructured titanium implants to enhance cell-nanotopography interactions and osseointegration. ACS Biomater. Sci. Eng. 2020, 6, 2, 969-983
- Maher, S., Kaur, G., Lima-Marques, L., Evdokiou, A., & Losic, D. Engineering of Micro to Nanostructured 3D-Printed Drug-Releasing Titanium Implants for Enhanced Osseointegration and Localized Delivery of Anticancer Drugs. ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9(35), 29562-29570.
- Mendonca, G; Mendonca, D; Aragao, F; Cooper, L. Advancing Dental Implant Surface Technology—From Micronto Nanotopography. Biomaterials, 2008. Vol. 29, No. 28, Pg 3822-3835.
- Mendonca, G; Mendonca, D; Aragao, F; Cooper, L. The Combination Of Micron And Nanotopography By H<sub>2</sub>so<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Treatment And Its Effects On Osteoblast-Specific Gene Expression Of Hmscs. Journal Of Biomedical Materials Research Part A, 2010. Volume 94<sup>a</sup>, Edição 1, Pg 169-179.
- Mendonca, G; Mendonca, D; Simões, L; Araujo, A; Leite, E; Duarte, W; Aragao, F; Cooper, L. The Effects Of Implant Surface Nanoscale Features On Osteoblast-Specific Gene Expression. Biomaterials, 2009. Volume 30, Edição 25, Pg 4053-4062.
- Popat, K; Leoni, L; Grimes, C; Desai, T. Influence Of Engineered Titania Nanotubular Surfaces On Bone Cells. Biomaterials, 2007. Volume 28, Edição 21, Pg 3188-3197.
- Salou, L.; Hoornaert, A.; Louarn, G.; & Layrolle, P. Enhanced Osseointegration Of Titanium Implants With Nanostructured Surfaces: An Experimental Study In Rabbits. 2015. Acta Biomaterialia, 11, 494-502.
- Sul, Y; Johansson, C; Wennerberg, P; Cho, L; Chang, B; Albrektsson, P. Optimum Surface Properties Of Oxidized Implants For Reinforcement Of Osseointegration: Surface Chemistry, Oxide Thickness, Porosity, Roughness, And Crystal Structure. Int J Oral Maxillofac Implants, 2005. Volume 20, Ed. 3, Pg. 349-359.
- Thaik, N.; Sangkert, S.; Meesane, J.; Kooptarnond, K.; & Khangkhamano, M. (2020). Bioactive Surface Modified Ti With Titania Nanotube Arrays To Design Endoprosthesis For Maxillofacial Surgery: Structural Formation, Morphology, Physical Properties And Osseointegration. Biomed Mater. 2020 Apr 28;15(3).
- Variola, F.; Brunski, J.B.; Orsini, G.; Tambasco De Oliveira, P.; Wazen, R.; Nanci, A. Nanoscale Surface Modifications Of Medically Relevant Metals: State-Of-The Art And Perspectives. Nanoscale, 2011. Volume 3, Pg 335-353.
- Wang, X; Gittens, R; Song, R; Tannenbaum, R; Olivares-Navarrete, R; Schwartz, Z; Chen, H; Boyan, B. Effects Of Structural Properties Of Electrospun Tio2 Nanofiber Meshes On Their Osteogenic Potential. Acta Biomaterialia, 2012. Volume 8, Edição 2, Pg 878-885.
- Wennerberg, J; Albrektssons, T. Characteristics Of The Surface Oxides On Turned And Electrochemically Oxidized Pure Titanium Implants Up To Dielectric Breakdown: The Oxide Thickness, Micropore Configurations, Surface Roughness, Crystal Structure And Chemical Composition. Biomaterials, 2002. Volume 23, Edição 2, Pg 491-501.
- Xia, L; Feng, B; Wang, P; Ding, S; Liu, Z; Zhou, J; Yu, R. In Vitro And In Vivo Studies Of Surface-Structured Implants For Bone Formation. International Journal Of Nanomedicine, 2012. Volume 7, Pg 4873-4881.
- Yoneyama, Y; Matsuno, T; Hashimoto, Y; Satoh, T. In Vitro Evaluation Of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hydrothermal Treatment Of Aged Titanium Surface To Enhance Biofunctional Activity. Dental Materials Journal, 2013. Volume 32, Edição 1, Pg. 115-121.
- Young-Taeg Sula,B,\* Carina B. Johansson, Sarunas Petronis, Anatol Krozer, Yongsoo Yu, W; Zhang, Y; Jiang, X; Zhang, F. In Vitro Behavior Of Mc3t3-E1 Preosteoblast With Different Annealing Temperature Titania Nanotubes. Oral Diseases, 2010. Volume 16, Edição 7, Pg 624-630.
- Zhang, E; Wang, Y; Shuai, K; Gao, F; Bai, Y; Cheng, Y; Xiong, X; Zheng, Y; Wei, S. In Vitro And In Vivo Evaluation Of Sla Titanium Surfaces With Further Alkali Or Hydrogen Peroxide And Heat Treatment. Biomedical Materials. 2011. Volume 6, Edição 2.
- Zhang, W; Li, Z; Huang, O; Xu, L; Li, J; Jin, Y; Wang, G; Liu, X; Jiang, X. Effects Of A Hybrid Micro/Nanorod Topography-Modified Titanium Implant On Adhesion And Osteogenic Differentiation In Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. International Journal Of Nanomedicine, 2013. Volume 8, Pg. 257-265.
- Zhang W·Li Z·Liu Y·Ye D·Li J·Xu L·Wei R·Zhang X·Liu X·Liang X·Biofunctionalization Of A Titanium Surface With A

Zhang, Y.; Li, S.; Li, L.; Li, Z.; Xie, J.; Wang, X.; Liang, X. Biofunctionalization Of A Titanium Surface With A Nano-Sawtooth Structure Regulates The Behavior Of Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. International Journal Of Nanomedicine, 2012. Volume 7, Pg 4469-4472.

Zinger, O; Anselme, K; Denzer, P; Habersetzer,M; Wieland, J; Jeanfils, J. Time-Dependent Morphology And Adhesion Of Osteoblastic Cells On Titanium Model Surfaces Featuring Scale-Resolved Topography. Biomaterials, 2004. Edição 25, Volume 14, Pg 2695-2711.