

MODIFICAÇÕES DA SUPERFÍCIE DE TITÂNIO: REVISÃO DE MÉTODOS E SEU EFEITO OSTEOINTEGRADOR E ANTIBIOFILME¹

TITANIUM SURFACE MODIFICATIONS: REVIEW OF METHODS AND THEIR OSTEOINTEGRATOR AND ANTIBIOFILM EFFECT

Alícia Christmann Mattioni² e Luiz Fernando Rodrigues Junior³

RESUMO

O titânio e suas ligas tiveram um crescimento significativo em seu uso como biomateriais devido a sua excelente biocompatibilidade e a vantagem de terem mais capacidade de osteointegração quando comparados a outras ligas metálicas. Porém, apesar de o titânio ser um metal biocompatível e com excelentes características mecânicas, ele não apresenta nenhuma propriedade que iniba a proliferação de bactérias na região do implante, e os implantes necessitam de modificações na sua superfície para aprimorar as suas propriedades e potencializar sua bioatividade na interface com o tecido natural. Portanto, o objetivo no presente artigo é realizar uma revisão de literatura das metodologias de tratamentos superficiais e do uso da nanotecnologia como potenciais métodos de melhoria da osteointegração e de combate às infecções bacterianas na superfície do titânio, avaliando as suas propriedades antibiofilmes. Para isso, neste estudo, utilizou-se como metodologia a pesquisa exploratória, em que os dados para o desenvolvimento do artigo foram obtidos dos bancos de dados do Google Acadêmico, Science Direct e SciELO na língua portuguesa e inglesa com período determinado de dez anos. Foi possível observar potenciais métodos de modificação superficial do titânio que promovem maior biocompatibilidade, melhor interação com o tecido e maior efeito osteointegrador. Além disso, constatou-se que os nanotubos e as nanopartículas também auxiliam na melhoria da osteointegração e nas propriedades antibiofilme dos implantes. Concluiu-se que existe bastante interesse em estudos e pesquisas em modificações superficiais para evitar a formação de biofilmes bacterianos e desenvolver melhores superfícies com maior osteointegração, modificando propriedades superficiais que influenciam no sucesso e desempenho da implantação do dispositivo.

Palavras-chave: Osteointegração, infecções, implantes, nanotecnologia.

ABSTRACT

Titanium and its alloys had a significant growth in their use as biomaterials due to their excellent biocompatibility and advantage of having a greater tendency to osseointegration. However, despite being a biocompatible metal and with excellent mechanical characteristics, it does not have any properties that inhibit the proliferation of bacteria in the implant region, and implants need surface modifications to improve their properties and enhance their bioactivity at the interface with the natural tissue. Therefore, the aim of this article is to conduct a literature review of surface treatment methodologies and the use of nanotechnology as potential methods of improving osseointegration and combating bacterial infections on the surface of titanium, evaluating its antibiofilm properties. For this, the study had an exploratory research methodology, in which the data for the development of the article were obtained from the databases of Academic Google, Science Direct and SciELO in Portuguese and English for a specified period of ten years. It was possible to observe potential methods of surface modification of titanium that promote greater biocompatibility, better interaction with the tissue and greater osteointegration effect, in addition to the fact that nanotubes and nanoparticles also help to

¹ Trabalho de Revisão.

² Acadêmica do curso de Engenharia Biomédica, da Universidade Franciscana (UFN). E-mail: alicia.mattioni@ufn.edu.br

³ Professor do curso de Engenharia Biomédica, da Universidade Franciscana (UFN). E-mail: luiz.fernando@ufn.edu.br

improve osteointegration and the antibiofilm properties of implants. It is concluded that he is very interested in studies and research on surface modifications to prevent the formation of bacterial biofilms and develop better surfaces with greater osseointegration, modifying surface properties that influence the success and performance of the device implantation.

Keywords: *Osteointegration, infections, implants, nanotechnology.*

INTRODUÇÃO

O titânio e suas ligas tiveram um crescimento significativo em seu uso como biomateriais devido a sua excelente biocompatibilidade, melhor resistência à corrosão, baixa densidade, baixo módulo de elasticidade e a vantagem de terem mais capacidade de osteointegração quando comparados a outras ligas metálicas (DIAMANTI; DEL CURTO; PEDEFERRI, 2011; PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015). A aplicação mais comum desse metal é na substituição de tecidos duros em ossos artificiais, implantes dentários e articulações, como articulações do quadril e joelho (LIU; CHU; DING, 2004). Os tecidos duros são frequentemente danificados devido a acidentes, envelhecimento e outras causas. Em vista disso, é muito comum a prática de substituição cirúrgica de tecidos duros por substitutos artificiais (LIU; CHU; DING, 2004; MINAGAR *et al.*, 2012).

Todos os biomateriais que são implantados dentro do organismo devem exibir propriedades específicas, como a biocompatibilidade, pois a superfície do material desempenha papel significativo no sucesso da implantação do dispositivo biomédico. Sendo assim, toda vez que o dispositivo é implantado, ele deve apresentar respostas apropriadas quando em contato com o corpo humano, não produzindo nenhuma irritação, alergias ou infecções no paciente (ELIAS *et al.*, 2008; RODRIGUES, 2013).

De acordo com o Centro de Controle de Doenças, das quase duas milhões de infecções relacionadas à saúde, 50 a 70% podem ter relação com os dispositivos médicos implantáveis, sendo as infecções bacterianas a categoria mais habitual de infecções agudas e crônicas que causam morbidez em todo o mundo (KHATOON *et al.*, 2018; VANEPPS; YOUNGER, 2016). A fixação e adesão bacteriana na superfície do dispositivo do biomaterial resulta na formação de um biofilme. Esse biofilme é um grande problema na área de saúde humana, pois, para implantes e dispositivos médicos, a fixação de bactérias afeta a funcionalidade e limita a vida útil desses dispositivos (FERRARIS; SPRIANO, 2016; YU; WU; CHEN, 2015). Essas infecções também acarretam consequências que afetam diretamente a qualidade de vida do paciente, como maior tempo de internação, maiores custos com procedimentos e diagnósticos, remoção do implante, um pós operatório doloroso, entre outros aspectos (FERRARIS; SPRIANO, 2016).

Alguns fatores, como rugosidade, hidrofobicidade, hidroflicidade e porosidade, influenciam na adesão bacteriana na superfície de um determinado biomaterial e podem causar infecções (MAHAMUNI-BADIGER *et al.*, 2020), e algumas condições, como superfície hidrofílica, topografia

de superfície e rugosidade, também atuam no processo de osteointegração (BORCHERDING *et al.*, 2020). Por exemplo, a rugosidade da superfície pode interferir no controle da cicatrização do tecido, o que influencia no sucesso do implante no organismo. Ademais, há indícios de que a rugosidade têm efeitos consideráveis sobre a taxa de osteointegração e sua qualidade com a fixação com o osso (ANSELME, 2000; WANG *et al.*, 2020). Esses tratamentos superficiais compreendem diversos métodos, como usinagem, gravura ácida, eletropolimento, anodização, jateamento, entre outros (HATAMLEH *et al.*, 2018), e podem alterar a morfologia, estrutura e composição da superfície, otimizando, principalmente, a biocompatibilidade dos materiais (HANAWA, 2019). Portanto, as características biológicas dos implantes podem ser aperfeiçoadas adicionando o material com as propriedades desejadas, removendo materiais da superfície ou alterando a sua composição (MINAGAR *et al.*, 2012). Nesse caso, o desenvolvimento de novas superfícies pode melhorar a performance dos implantes, especialmente em relação à aceitação do dispositivo pelo corpo (HATAMLEH *et al.*, 2018).

Outra grande área em que é possível observar possibilidades de projetar superfícies com propriedades otimizadas para uso em dispositivos implantáveis é a nanotecnologia (BENČINA *et al.*, 2018). Conforme Malaekheh-Nikouei *et al.* (2020), há indicativos de que a nanotecnologia fornece uma abordagem potencial para combater os biofilmes de uma maneira eficiente. Nesse contexto, a utilização de nanopartículas com efeito bactericida é uma opção válida para inibir a adesão de bactérias na superfície do biomaterial, como as nanopartículas de ouro (Au), prata (Ag), zinco (Zn), cobre (Cu), entre outros (BENČINA *et al.*, 2018; MALAEKEH-NIKOUEI *et al.*, 2020). Além das nanopartículas, a morfologia dos nanotubos tem se mostrado como uma alternativa na redução de adesão de bactérias na superfície do material (SU *et al.*, 2018), além de promover a ligação ao osso devido à sua grande área de superfície (MINAGAR *et al.*, 2012) e ser bons candidatos para armazenamento e liberação de agentes antibacterianos (LIU; CHU; DING, 2004).

O objetivo no presente artigo é realizar uma revisão de literatura das metodologias de tratamentos superficiais e do uso da nanotecnologia como potenciais métodos de melhoria da osteointegração e de combate às infecções bacterianas na superfície do titânio, avaliando as suas propriedades antibiofilmes.

METODOLOGIA

No presente trabalho, adotou-se como metodologia a pesquisa exploratória, com a finalidade de expandir os conhecimentos já existentes, destacando informações relevantes sobre as modificações superficiais e do uso da nanotecnologia no titânio e suas ligas, a fim de conferir propriedades antibiofilmes e melhoria na capacidade de osteointegração. Os dados para o desenvolvimento do artigo foram obtidos dos bancos de dados do Google Acadêmico, Science Direct e SciELO, considerando o intervalo de tempo do ano de 2011 a 2021, por meio dos descritores em língua portuguesa: nanotubos

de titânio, síntese de nanotubos de titânio, biofilmes bacterianos, osteointegração, implantes de titânio, síntese de nanopartículas, nanopartículas antibacterianas, tratamentos superficiais do titânio para aplicações biomédicas. Os termos também foram pesquisados em língua inglesa com o objetivo de refinar e expandir a pesquisa: “titanium nanotubes”, “titanium nanotubes synthesis”, “bacterial biofilms”, “osteointegration titanium implants”, “nanoparticles synthesis”, “nanoparticles antibacterial” e “titanium surface treatments for biomedical applications”.

Nos artigos encontrados, foram examinados títulos e textos completos, visando selecionar aqueles que poderiam contribuir para o estudo do tema proposto. Não foram escolhidos os artigos que não estavam no contexto do tema e aqueles publicados fora do intervalo de tempo determinado, além de teses e dissertações. Os critérios de inclusão considerados foram:

- Tipo de literatura abrangida - Artigo;
- Idiomas - Textos completos escritos em inglês e português;
- Índice de citação;
- Área temática - Biomateriais ou Superfícies Biocompatíveis ou Multidisciplinar;

A planificação da pesquisa incluiu, primeiramente, o levantamento de dados documentais e a revisão de literatura, com o intuito de promover a coleta de dados científicos. A apresentação dos resultados foi acompanhada de análise direcionada ao contexto que configura o objeto de estudo, de maneira que se desempenhe o papel científico do trabalho, no sentido de alcançar os objetivos propostos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

TRATAMENTOS SUPERFICIAIS

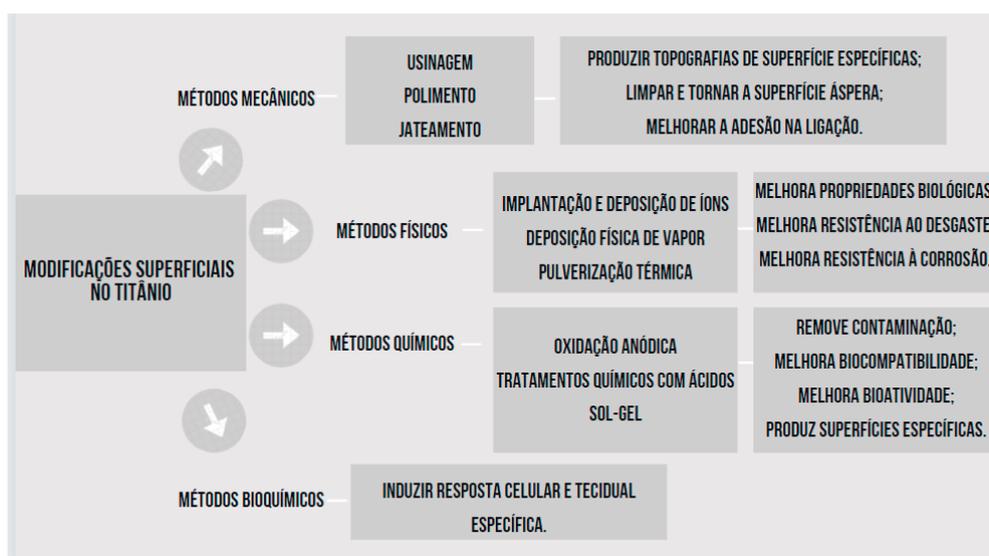
Os implantes necessitam de modificações na sua superfície para aprimorar as suas propriedades e potencializar sua bioatividade na interface com o tecido natural. Esses métodos são conhecidos como tratamentos superficiais e são classificados em quatro divisões: modificações de superfícies mecânicas, como usinagem, polimento e jateamento; as físicas, que compreendem pulverização térmica, deposição física a vapor, implantação e deposição de íons; as químicas, que incluem oxidação anódica, tratamentos químicos com ácidos, processo sol-gel; as bioquímicas, como fotoquímica e resistência a proteínas (KULKARNI *et al.*, 2014; MINAGAR *et al.*, 2012). Os processos mecânicos normalmente são empregados para remover contaminantes da superfície, já os físicos são baseados em técnicas para preparar revestimentos e dopar a superfície com elementos funcionais, os métodos químicos são utilizados para remoção de contaminantes e para gerar superfícies limpas e uniformes, e os bioquímicos para induzirem resposta celular e tecidual específica (Figura 1) (GAO *et al.*, 2018).

No caso do titânio, a sua camada nativa é composta por TiO_2 , que é conhecidamente bioinerte e não consegue se ligar aos tecidos e células ósseas com facilidade, sendo, subsequentemente, encapsulada

por tecido fibroso que a isola das células ósseas (ESMAEILNEJAD *et al.*, 2019; HUO *et al.*, 2013; MINAGAR *et al.*, 2012). Dessa forma, os tratamentos superficiais para que o titânio alcance ligações melhores e mais rápidas ao osso são necessários (MINAGAR *et al.*, 2012). Para ocorrer formação de tecido ósseo, é preciso que haja o recrutamento e crescimento de células precursoras de osteoblastos, etapa que é altamente afetada por certas propriedades da superfície de implantes de titânio, como a composição química, energia de superfície, rugosidade, textura da superfície, entre outros aspectos (PAIVA *et al.*, 2019).

Entre os métodos de modificações superficiais, os processos eletroquímicos apresentam baixo custo, produção em larga escala e condições de processamento leves. A modificação eletroquímica do titânio envolve a anodização, oxidação por micro arcos (MAO) e eletrodeposição, modificando a superfície de implantes, construindo diferentes morfologias e introduzindo agentes biofuncionais (GAO *et al.*, 2018).

Figura 1 - Modificações superficiais no titânio.



Fonte: Imagem adaptada (KULKARNI *et al.*, 2014).

Quando as tensões aplicadas durante a anodização tradicional forem maiores que o limite de ruptura dielétrica da camada de óxido crescida, há um aumento da evolução do gás e descargas de faíscas, anodização que é conhecida como oxidação por plasma eletrolítico (PEO) ou MAO. Esse processo confere maior biocompatibilidade, melhor bioatividade e propriedades antibacterianas ao titânio e suas ligas quando utilizados como implantes dentários e próteses ortopédicas (GAO *et al.*, 2018). Segundo Paiva (2019), o PEO é uma técnica com muitas aplicações para a obtenção de revestimentos que acelerem e melhorem a adesão de tecido ósseo ao titânio. Ainda no seu estudo, foi comprovado que a técnica de oxidação por plasma eletrolítico foi eficaz na deposição de uma camada de cerâmica na superfície do titânio, sendo possível a aplicação futura em implantes biomédicos, havendo bons indícios para os aspectos biomecânicos e biológicos (PAIVA *et al.*, 2019). Além disso, elementos

antibacterianos, como prata (Ag), cobre (Cu) e zinco (Zn), podem ser agregados aos revestimentos de PEO, com o propósito de amenizar a infecção associada ao implante, inibindo a adesão inicial de bactérias ou até matando-as antes da formação dos biofilmes. Alguns tratamentos pós PEO podem ser utilizados para realizar a agregação, como tratamento hidrotérmico e implantação de íons (GAO *et al.*, 2018).

Outra técnica para aplicação de recobrimento é a eletrodeposição, em que metais, não-metais e seus compostos podem ser depositados em materiais à base de titânio para aplicações médicas. Por serem os principais elementos constituintes nos tecidos ósseos, o cálcio (Ca) e o fósforo (P) são usados como revestimentos, e esses revestimentos de Ca-P estimulam a aposição óssea durante o momento inicial do processo de cicatrização e, por esse motivo, são frequentemente empregados em ligas de titânio para promover a osteointegração (GAO *et al.*, 2018).

O jateamento de grade é um dos tipos de processos de modificação superficial mais utilizado, devido à simplicidade, ao baixo custo e à fácil aplicação. A sua principal finalidade é alterar a morfologia da superfície tratada, aumentando a sua rugosidade (MANDRACCI *et al.*, 2016). Segundo Siqueira, Dias e Stival (2011), há, gradualmente, mais evidências de que as superfícies rugosas têm desempenho formidável, pelo menos no início da osteointegração. No estudo desses autores, foi realizada uma breve revisão sobre as características topográficas de um implante maxilar, em que os implantes tinham superfície rugosa por jateamento e, segundo testes, evidenciou-se a performance esperada para a osteointegração.

Outro tratamento utilizado é o ataque químico de superfície de titânio com soluções ácidas aquosas, como ácido clorídrico (HCl), ácido nítrico (HNO₃) e ácido fluorídrico (HF). O resultado desse processo é modificar a morfologia do implante, produzindo micro cavidades. Normalmente, essa técnica é aplicada após o jateamento, e o método completo é referência de tratamento superficial ao qual outros são comparados (MANDRACCI *et al.*, 2016). Essa associação de técnicas permite que diferenças nos valores de rugosidade sejam conquistadas, pois, depois do processo de jateamento, a reatividade das superfícies em soluções corrosivas é irregular, permitindo topografias de diferentes escalas na mesma superfície (ALMEIDA; REIS, 2018).

Conforme Almeida e Reis (2018), uma das técnicas mais empregadas em implantes dentários, atualmente, é o tratamento por recobrimento com hidroxiapatita (HAp), que promove forte ligação entre implante e osso, por meio do método de aspersão térmica por plasma, no qual o pó de HAp é propelido sobre a superfície do material, formando um filme. Porém os autores afirmam que existe preocupação em relação ao desempenho em longo prazo desse tipo de revestimento. Os revestimentos de hidroxiapatita são depositados em implantes dentários por meio de várias técnicas, além do método de aspersão térmica por plasma, como o processo de pulverização catódica, deposição de laser pulsado e deposição assistida por feixe de íons. Os revestimentos depositados por deposição de laser pulsado e *spray* de plasma resultarão em superfícies rugosas, mesmo que a superfície original do

implante seja muito lisa (MANDRACCI *et al.*, 2016). No estudo de Rodrigues *et al.* (2019), foi realizado um recobrimento de hidroxiapatita sobre o titânio comercialmente puro e foram obtidos resultados satisfatórios da metodologia para aplicação e desenvolvimento de um biomaterial biocompatível. A técnica de deposição de fosfatos de cálcio é a melhor forma de otimizar as propriedades da osteointegração, aumentar a biocompatibilidade e bioatividade dos materiais (RODRIGUES *et al.*, 2019).

NANOTUBOS

Materiais nanoestruturados à base de titânio tornam-se interessantes por causa de suas ótimas propriedades no campo biológico e elétrico. Diversos métodos de obtenção podem ser empregados para a construção de superfícies nanoestruturadas. Morfologias comuns para as superfícies de titânio com funções antibacterianas são em formas de nanotubos e nanorrevestimentos (LIU *et al.*, 2020).

Os nanotubos têm ganhado bastante atenção devido ao seu tamanho controlável e arranjo de superfície ordenado. Comparados com outras formas nanoestruturadas, os nanotubos têm espaço de armazenamento maior, o que os torna bons candidatos para armazenamento e liberação de agentes bacterianos (LIU *et al.*, 2020), e sua morfologia está associada adesão, propagação, crescimento e diferenciação de células mesenquimais (MANDRACCI *et al.*, 2016). Diversos métodos têm sido empregados para a preparação dos nanotubos de titânio, como síntese de modelo, tratamento hidrotermal e anodização (LIU *et al.*, 2020).

A técnica de anodização é comumente utilizada por ser um processo controlável e reproduzível (NAKPAN; AEIMBHU, 2021), além de ser um método promissor que produz nanotubos com diâmetro controlado e uniforme, sendo capaz de melhorar a biocompatibilidade, aumentar a osteointegração e fornecer uma grande área superficial para se ligar às células ósseas (ESMAEILNEJAD *et al.*, 2019). Nesse método, as propriedades físicas e químicas das nanoestruturas dependem de suas características geométricas, como diâmetro, comprimento e espessura da parede, e esses parâmetros de morfologia dos nanotubos podem ser definidos por meio das condições eletroquímicas específicas, como temperatura, composição do eletrólito e voltagem (ESMAEILNEJAD *et al.*, 2019).

Nakpan e Aeimbhu (2021) comprovaram, por meio de experimento, que o tempo e potencial de anodização afetam a formação dos nanotubos de titânio, obtendo diâmetros de cerca de 10 - 100 nm. Já Bhadra, Jonas Davidson e Henry Raja (2020) realizaram a anodização em voltagem constante, somente variando o tempo, e obtiveram que o aumento do tempo de anodização leva ao aumento das dimensões do tubo, chegando ao final com dimensões de 500 nm de diâmetro e 50 nm de comprimento. As dimensões dos nanotubos são de extrema relevância para o experimento. Nesse sentido, (GAO *et al.*, 2018) afirmam que vários estudos *in vitro* demonstraram os efeitos dependentes do diâmetro dos nanotubos de titânio em vários tipos de células, como mesenquimais, osteoblastos e células endoteliais. Por exemplo, nanotubos com diâmetros inferiores a 30 nm propiciam adesão e proliferação

celular (GAO *et al.*, 2018), porém a taxa de proliferação e adesão diminuiu com o aumento do diâmetro dos nanotubos (MINAGAR *et al.*, 2013). De acordo com (MINAGAR *et al.*, 2013), há também evidências de que nanotubos de maior diâmetro (70 nm - 100 nm), que são conhecidos por terem maior capacidade de formação óssea, promoveram aumento do alongamento das células e aumento da atividade da fosfatase alcalina (ALP). No mesmo estudo, os autores afirmam que o tamanho ideal de um nanotubo de titânio para osteocondutividade e capacidade de osteointegração é de 70 nm. Já no trabalho de (LI *et al.*, 2020), os resultados indicaram que a adsorção de proteínas aumentou com as dimensões do nanotubo, enquanto a proliferação celular e a diferenciação são melhores em nanotubos com pequeno diâmetro (<70 nm).

Em relação aos eletrólitos, há três tipos de composições utilizadas para a síntese dos nanotubos: eletrólitos aquosos, como HCl (ácido clorídrico); eletrólitos tamponados, como NaF (fluoreto de sódio); eletrólitos orgânicos polares, como etilenoglicol (ESMAEILNEJAD *et al.*, 2019). (GAO *et al.*, 2018) afirmam que, por meio de eletrólitos de ácido fluorídrico aquoso, podem-se obter arranjos de nanotubos de maneira auto-organizada, sendo muito vantajoso para superfícies de implantes à base de titânio. A utilização de eletrólitos aquosos resulta em nanotubos com um comprimento máximo, eletrólitos tamponados melhoram o comprimento desses nanotubos e, por meio de eletrólitos orgânicos, é possível adquirir arranjos de nanotubos ultralongos (ESMAEILNEJAD *et al.*, 2019). Além disso, de acordo com (ESMAEILNEJAD *et al.*, 2019), aumentando o pH do eletrólito, é possível obter maiores comprimentos dos nanotubos.

Portanto, por meio da anodização, o diâmetro do nanotubo pode ser controlado pela voltagem; o comprimento pela associação do tempo de oxidação, temperatura e valor do pH do eletrólito; a suavidade depende do tipo de eletrólito; a limpeza do nanotubo, do teor de água do eletrólito (LIU *et al.*, 2020).

O método hidrotérmico é um dos métodos mais relevantes para a produção dos nanotubos, tendo capacidade de produção de nanotubos de titânio com estruturas cristalinas apropriadas. Nesse método, também é possível produzir diâmetros e comprimentos variados de nanotubos apenas controlando as condições da reação (LIU *et al.*, 2020). Por exemplo, no estudo de (MOAZENI *et al.*, 2015), os nanotubos foram sintetizados por meio de um processo hidrotérmico simples e, como resultado, foram obtidos nanotubos de titânio com 50-70 nm de diâmetro.

A técnica de síntese de modelo pode ser especificada como um modelo rígido e um modelo flexível, conforme a natureza do agente de modelagem. O modelo rígido é complicado, e a forma dos nanotubos depende do tamanho e formato do orifício do molde. Além disso, a destruição dos nanotubos é praticável durante a separação do molde da matriz e tem, portanto, reprodutibilidade fraca (LIU *et al.*, 2020). As características de cada método de obtenção dos nanotubos estão listadas no quadro 1.

Quadro 1 - Diferentes processos de formação de nanotubos.

Técnica de preparação	Forma e Tamanho	Características
Síntese de modelo	Matrizes tubulares ou agregados soltos Diâmetro: 10~500 nm Comprimento: Nanômetro a micrômetro	Podem ser preparados nanotubos com diâmetros diferentes Remover o modelo pode destruir a morfologia dos nanotubos
Anodização	Matriz altamente ordenada de nanotubos Diâmetro: 10~500 nm Comprimento: 100nm ~ 100 µm	Altamente ordenado Baixo grau de agregação
Tratamento hidrotérmico	Tubo de bloco punico ou solto Diâmetro: 2~20 nm Comprimento: Nanômetro a micrômetro	Processo simples Pode preparar nanotubos de pequeno diâmetro Dificuldade de formar arranjos de nanotubos

Fonte: Imagem adaptada (LIU *et al.*, 2020).

NANOPARTÍCULAS

Para melhorar propriedades bactericidas, os nanomateriais podem ser empregados como agentes antibacterianos na superfície do titânio (LIU *et al.*, 2020). Conforme (MALAEKEH-NIKOUEI *et al.*, 2020), diversas pesquisas comprovam a efetividade de nanopartículas de metais e óxidos de metais, o que impede ou elimina a formação de biofilmes bacterianos. Os mais conhecidos e utilizados são as nanopartículas de ouro (Au), prata (Ag), zinco (Zn) e cobre (Cu). Essas nanopartículas têm propriedades únicas que as fazem ferramentas importantes para o controle de infecções. O tamanho, a forma e as propriedades superficiais e interiores executam funções relevantes para o controle de infecções por biofilme (MALAEKEH-NIKOUEI *et al.*, 2020). Essas nanopartículas podem ser fixadas na superfície do titânio, usando um transportador ou revestidas para preparar um nanorrevestimento (LIU *et al.*, 2020). As nanopartículas podem ser sintetizadas por vários métodos, como o *bottom-up method*, que compreendem as técnicas de sol-gel, deposição química de vapor, pirólise, fiação etc., sendo o método sol-gel o processo preferível devido a sua simplicidade, e a grande maioria das nanopartículas pode ser sintetizada por meio dessa técnica (EALIAS; SARAVANAKUMAR, 2017).

Nesse contexto, as nanopartículas de zinco têm tido bastante destaque por serem dotadas de propriedades como morfologia variada, atividade antibacteriana sobre um amplo espectro de bactérias e biocompatibilidade com as células humanas (MAHAMUNI-BADIGER *et al.*, 2020; SIRELKHATIM *et al.*, 2015). As nanopartículas de zinco podem ser sintetizadas por meio de vários métodos controlando os parâmetros de síntese (SIRELKHATIM *et al.*, 2015). Segundo (MAHAMUNI *et al.*, 2019), a intensidade da atividade antibacteriana é dependente do tamanho das nanopartículas, ou seja, quanto maior o tamanho das nanopartículas de zinco, menor será a atividade antibacteriana. Em outro estudo, (GUNALAN; SIVARAJ; RAJENDRAN, 2012) fizeram a síntese de nanopartículas de zinco e também constataram que a variação do tamanho das nanopartículas é responsável pela maior atividade antimicrobiana.

A prata demonstra ser vantajosa sobre um amplo espectro de atividade antibacteriana, sendo um dos metais mais estudados nesse âmbito. Comparada com a prata normal, as nanopartículas de prata têm um aumento da capacidade antibacteriana, já que têm uma área de superfície maior. Elas agem destruindo a estrutura das membranas bacterianas e liberando íons de prata. Porém a desvantagem dessas nanopartículas é que elas podem causar citotoxicidade, pois os íons liberados no organismo podem penetrar em células vivas e, em altas concentrações, podem matar as células saudáveis (LIU *et al.*, 2020). Nesse caso, segundo (TANG; ZHENG, 2018), diversos estudos também demonstraram que a atividade antibacteriana das nanopartículas de prata, assim como as de zinco, são influenciadas pelas suas propriedades físico-químicas, como a química da superfície, tamanho e forma. No estudo de (ZHAO *et al.*, 2011), nanotubos de titânio foram incorporados com nanopartículas de prata e foi possível observar que, embora as estruturas apresentassem um pouco de citotoxicidade, ela poderia ser reduzida controlando a taxa de liberação de prata e, por fim, obtiveram resultados de boa capacidade bacteriostática e boa integração tecidual para futuras aplicações no campo da odontologia e ortopedia.

Embora os métodos físicos e químicos sejam os mais conhecidos na síntese das nanopartículas, a utilização de produtos tóxicos limita muito sua utilidade em futuras aplicações médicas, além de serem métodos com maiores custos, como para a obtenção das nanopartículas de prata (GUDI-KANDULA; CHARYA MARINGANTI, 2016). Além dos problemas mencionados, devido à preocupação em desenvolver processos amigáveis com relação ao meio ambiente, as abordagens biológicas estão surgindo como uma solução para essas dificuldades, como a síntese verde, em que se utilizam moléculas biológicas de extratos derivados de fontes vegetais, e estão sendo superiores aos métodos químicos (PARVEEN; BANSE; LEDWANI, 2016). Essa “síntese verde” pode ser feita a partir de organismos que vão desde bactérias e fungos até plantas. As plantas são utilizadas com sucesso na síntese de várias nanopartículas como cobre, prata, ouro e óxido de zinco (PARVEEN; BANSE; LEDWANI, 2016), e são adequadas para a biossíntese em larga escala das nanopartículas (IRAVANI, 2011). Na pesquisa de (JAYABALAN *et al.*, 2019), foram sintetizadas nanopartículas de zinco por meio de síntese biogênica a partir de bactérias e mostraram potente inibição de culturas microbianas e biofilmes. Em outro estudo, (WARIS *et al.*, 2021) demonstraram que as nanopartículas de óxido de cobre sintetizadas por meio de extratos vegetais também apresentam resultados satisfatórios em relação às suas atividades antibacterianas.

CONCLUSÃO

Devido às consequências que os problemas de infecções bacterianas acarretam, tem havido bastante interesse em estudos e pesquisas de modificações superficiais para melhorar a adesão celular dos implantes, evitando a formação de biofilmes bacterianos. Os tratamentos superficiais nos implantes, especialmente no titânio, têm a capacidade de desenvolver novas e aperfeiçoadas superfícies

com melhor osteointegração e modificar propriedades superficiais que influenciam no sucesso e desempenho da implantação do dispositivo, como a rugosidade. Ao mesmo tempo que superfícies com maior rugosidade têm maior osteointegração, a rugosidade também influencia diretamente na adesão e proliferação bacteriana no implante. Portanto, é necessário que os tratamentos superficiais prevejam todas as situações para garantir resultados mais seguros e precisos.

Além disso, a nanotecnologia é uma ferramenta importante no combate da formação de biofilmes nos implantes. Os nanotubos de titânio recebem bastante atenção como uma forma de modificação superficial que promove adesão celular, e sua morfologia auxilia na redução de adesão bacteriana e, atualmente, há diversos métodos empregados para a obtenção dessas nanoestruturas. Ademais, outra grande abordagem no combate dessas infecções é a utilização de nanopartículas metálicas com propriedades bactericidas. E, devido à preocupação com questões ambientais e preocupações com citotoxicidades ao organismo, diferentes rotas biológicas estão sendo desenvolvidas para obtenção das nanopartículas e estão ganhando superioridade perante os métodos físicos e químicos.

Portanto, é notável que, com o avanço da tecnologia e dos estudos na comunidade científica, cada vez mais resultados satisfatórios serão alcançados e serão obtidas superfícies mais desenvolvidas que garantam aos implantes maior biocompatibilidade, maior interação com os tecidos e maior segurança ao paciente.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, P. C.; REIS, A. G. O titânio e suas ligas na implantodontia atual e sua caracterização diante das opções de tratamento de superfície Titanium and its alloys in the current implantology and its characterization in front. **ClipeOdonto**, v. 9, n. 1, p. 66-72, 2018.

ANSELME, K. Osteoblast adhesion on biomaterials. **Biomaterials**, v. 21, n. 7, p. 667-681, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(99\)00242-2](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(99)00242-2). Acesso em: 9 maio. 2021.

BENČINA, M.; MAVRIČ, T.; JUNKAR, I.; BAJT, A.; KRAJNOVIĆ, A.; LAKOTA, K.; ŽIGON, P.; SODIN-ŠEMRL, S.; KRALJ-IGLIČ, V.; IGLIČ, A. The Importance of Antibacterial Surfaces in Biomedical Applications. **Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly**, v. 28, p. 115-165, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.abl.2018.05.001>

BHADRA, C. U.; JONAS DAVIDSON, D.; HENRY RAJA, D. Fabrication of titanium oxide nanotubes by varying the anodization time. *In*: 2020, **Materials Today: Proceedings**. : Elsevier Ltd, 2020. p. 2711-2715. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.01.455>

BORCHERDING, K.; SCHMIDMAIER, G.; HOFMANN, G. O.; WILDEMANN, B. The rationale behind implant coatings to promote osteointegration, bone healing or regeneration. **Injury**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.11.050>. Acesso em: 8 maio. 2021.

DIAMANTI, M. V.; DEL CURTO, B.; PEDEFERRI, M. Anodic oxidation of titanium: From technical aspects to biomedical applications. **Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics**, v. 9, n. 1, p. 55-69, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.5301/JABB.2011.7429>

EALIAS, A. M.; SARAVANAKUMAR, M. P. A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**, v. 263, n. 3, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1757-899X/263/3/032019>

ELIAS, C. N.; LIMA, J. H. C.; VALIEV, R.; MEYERS, M. A. Biomedical applications of titanium and its alloys. **JOM**, v. 60, n. 3, p. 46-49, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11837-008-0031-1>. Acesso em: 25 maio. 2021.

ESMAEILNEJAD, A.; MAHMOUDI, P.; ZAMANIAN, A.; MOZAFARI, M. Synthesis of titanium oxide nanotubes and their decoration by MnO nanoparticles for biomedical applications. **Ceramics International**, v. 45, n. 15, p. 19275-19282, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.06.177>

FERRARIS, S.; SPRIANO, S. Antibacterial titanium surfaces for medical implants. **Materials Science and Engineering: C**, v. 61, p. 965-978, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.12.062>

GAO, A.; HANG, R.; BAI, L.; TANG, B.; CHU, P. K. Electrochemical surface engineering of titanium-based alloys for biomedical application. **Electrochimica Acta**, v. 271, p. 699-718, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2018.03.180>

GUDIKANDULA, K.; CHARYA MARINGANTI, S. Synthesis of silver nanoparticles by chemical and biological methods and their antimicrobial properties. **Journal of Experimental Nanoscience**, v. 11, n. 9, p. 714-721, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17458080.2016.1139196>

GUNALAN, S.; SIVARAJ, R.; RAJENDRAN, V. Green synthesized ZnO nanoparticles against bacterial and fungal pathogens. **Progress in Natural Science: Materials International**, v. 22, n. 6, p. 693-700, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2012.11.015>

HANAWA, T. Titanium-Tissue Interface Reaction and Its Control With Surface Treatment. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 0, n. JUL, p. 170, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00170>

HATAMLEH, M. M.; WU, X.; ALNAZZAWI, A.; WATSON, J.; WATTS, D. Surface characteristics and biocompatibility of cranioplasty titanium implants following different surface treatments. **Dental Materials**, v. 34, n. 4, p. 676-683, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.01.016>

HUO, K.; ZHANG, X.; WANG, H.; ZHAO, L.; LIU, X.; CHU, P. K. Osteogenic activity and antibacterial effects on titanium surfaces modified with Zn-incorporated nanotube arrays. **Biomaterials**, v. 34, n. 13, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.01.071>

IRAVANI, S. Green synthesis of metal nanoparticles using plants. **Green Chemistry**, v. 13, n. 10, p. 2638-2650, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c1gc15386b>

JAYABALAN, J.; MANI, G.; KRISHNAN, N.; PERNABAS, J.; DEVADOSS, J. M.; JANG, H. T. Green biogenic synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Pseudomonas putida* culture and its In vitro antibacterial and anti-biofilm activity. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 21, p. 101327, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101327>

KHATOON, Z.; MCTIERNAN, C. D.; SUURONEN, E. J.; MAH, T.-F.; ALARCON, E. I. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. **Heliyon**, v. 4, n. 12, p. e01067, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01067>

KULKARNI, M.; MAZARE, A.; SCHMUKI, P.; IGLIČ, A. Biomaterial surface modification of titanium and titanium alloys for medical applications. *In: Nanomedicine. [S. l.]: One Central Press, 2014. p. 111-136.*

LI, Y.; WANG, S.; DONG, Y.; MU, P.; YANG, Y.; LIU, X.; LIN, C.; HUANG, Q. Effect of size and crystalline phase of TiO₂ nanotubes on cell behaviors: A high throughput study using gradient TiO₂ nanotubes. **Bioactive Materials**, v. 5, n. 4, p. 1062-1070, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.07.005>

LIU, J.; LIU, J.; ATTARILAR, S.; WANG, C.; TAMADDON, M.; YANG, C.; XIE, K.; YAO, J.; WANG, L.; LIU, C.; TANG, Y. Nano-Modified Titanium Implant Materials: A Way Toward Improved Antibacterial Properties. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, n. November, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.576969>

LIU, X.; CHU, P. K.; DING, C. Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications. **Materials Science and Engineering R: Reports**, v. 47, n. 3-4, p. 49-121, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mser.2004.11.001>

MAHAMUNI-BADIGER, P. P.; PATIL, P. M.; BADIGER, M. V.; PATEL, P. R.; THORAT-GADGIL, B. S.; PANDIT, A.; BOHARA, R. A. **Biofilm formation to inhibition: Role of zinc oxide-based nanoparticles**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110319>

MAHAMUNI, P. P.; PATIL, P. M.; DHANAVADE, M. J.; BADIGER, M. V.; SHADIJA, P. G.; LOKHANDE, A. C.; BOHARA, R. A. Synthesis and characterization of zinc oxide nanoparticles by using polyol chemistry for their antimicrobial and antibiofilm activity. **Biochemistry and Biophysics Reports**, v. 17, n. November 2018, p. 71-80, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2018.11.007>

MALAEKEH-NIKOUEI, B.; FAZLY BAZZAZ, B. S.; MIRHADI, E.; TAJANI, A. S.; KHAME-NEH, B. **The role of nanotechnology in combating biofilm-based antibiotic resistance**. [S. l.]: Editions de Sante, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101880>

MANDRACCI, P.; MUSSANO, F.; RIVOLO, P.; CAROSSA, S. Surface treatments and functional coatings for biocompatibility improvement and bacterial adhesion reduction in dental implantology. **Coatings**, v. 6, n. 1, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/coatings6010007>

MINAGAR, S.; BERNDT, C. C.; WANG, J.; IVANOVA, E.; WEN, C. A review of the application of anodization for the fabrication of nanotubes on metal implant surfaces. **Acta Biomaterialia**, v. 8, n. 8, p. 2875-2888, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.04.005>

MINAGAR, S.; WANG, J.; BERNDT, C. C.; IVANOVA, E. P.; WEN, C. Cell response of anodized nanotubes on titanium and titanium alloys. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 101 A, n. 9, p. 2726-2739, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34575>

MOAZENI, M.; HAJIPOUR, H.; ASKARI, M.; NUSHEH, M. Hydrothermal synthesis and characterization of titanium dioxide nanotubes as novel lithium adsorbents. **Materials Research Bulletin**, v. 61, p. 70-75, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2014.09.069>

NAKPAN, P.; AEIMBHU, A. Fabrication of titanium dioxide nanotubes by difference the anodization voltage and time. **Materials Today: Proceedings**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.03.290>

PAIVA, A. K. de O.; NASCIMENTO NETO, A. B.; COSTA, T. H. de C.; HÉKIS, H. R.; VALENTIM, R. A. de M.; GUERRA NETO, C. L. de B. Tratamento De Superfícies De Titânio Por Oxidação À Plasma Eletrolítico Para Uso Biomédico. **Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde**, n. 2009, p. 14, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.18816/r-bits.v8i3.13623>

PARVEEN, K.; BANSE, V.; LEDWANI, L. Green synthesis of nanoparticles: Their advantages and disadvantages. **AIP Conference Proceedings**, v. 1724, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.4945168>

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, Â. M. BIOMATERIALS: TYPES, APPLICATIONS, AND MARKET. **Química Nova**, v. 38, n. 7, p. 957-971, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150094>. Acesso em: 26 maio. 2021.

RODRIGUES, L. B. Aplicações de biomateriais em ortopedia. **Estudos Tecnológicos em Engenharia**, v. 9, n. 2, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4013/ete.2013.92.02>

RODRIGUES, L. F.; TRONCO, M. C.; ESCOBAR, C. F.; ROCHA, A. S.; SANTOS, L. A. L. Painting method for hydroxyapatite coating on titanium substrate. **Ceramics International**, v. 45, n. 12, p. 14806-14815, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.CERAMINT.2019.04.211>

SIQUEIRA, J. T.; DIAS, P. V.; STIVAL, A. V. Implante com superfície rugosa por jateamento com óxido de titânio e ataque ácido: revisão e relato de caso. **Rev. bras. implantodontia**, p. 5-8, 2011.

SIRELKHATIM, A.; MAHMUD, S.; SEENI, A.; KAUS, N. H. M.; ANN, L. C.; BAKHORI, S. K. M.; HASAN, H.; MOHAMAD, D. **Review on zinc oxide nanoparticles: Antibacterial activity and toxicity mechanism**. [S. l.]: SpringerOpen, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40820-015-0040-x>. Acesso em: 25 maio 2021.

SU, E. P.; JUSTIN, D. F.; PRATT, C. R.; SARIN, V. K.; NGUYEN, V. S.; OH, S.; JIN, S. Effects of titanium nanotubes on the osseointegration, cell differentiation, mineralisation and antibacterial properties of orthopaedic implant surfaces. **Bone and Joint Journal**, v. 100B, n. 1, p. 9-16, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0551.R1>. Acesso em: 26 maio 2021.

TANG, S.; ZHENG, J. Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles: Structural Effects. **Advanced Healthcare Materials**, v. 7, n. 13, p. 1-10, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adhm.201701503>

VANEPPS, J. S.; YOUNGER, J. G. Implantable Device-Related Infection. **Shock**, v. 46, n. 6, p. 597-608, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000692>

WANG, Q.; ZHOU, P.; LIU, S.; ATTARILAR, S.; MA, R. L.-W.; ZHONG, Y.; WANG, L. Multi-Scale Surface Treatments of Titanium Implants for Rapid Osseointegration: A Review. **Nanomaterials** **2020**, Vol. **10**, Page **1244**, v. 10, n. 6, p. 1244, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/NANO10061244>. Acesso em: 24 ago. 2021.

WARIS, A.; DIN, M.; ALI, A.; ALI, M.; AFRIDI, S.; BASET, A.; ULLAH KHAN, A. A comprehensive review of green synthesis of copper oxide nanoparticles and their diverse biomedical applications. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 123, p. 108369, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2020.108369>

YU, Q.; WU, Z.; CHEN, H. Dual-function antibacterial surfaces for biomedical applications. **Acta Biomaterialia**, v. 16, n. 1, p. 1-13, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.01.018>

ZHAO, L.; WANG, H.; HUO, K.; CUI, L.; ZHANG, W.; NI, H.; ZHANG, Y.; WU, Z.; CHU, P. K. Antibacterial nano-structured titania coating incorporated with silver nanoparticles. **Biomaterials**, v. 32, n. 24, p. 5706-5716, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.04.040>