

A INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO SUPERFICIAL NAS PROPRIEDADES ANTIMICROBIANAS DAS LIGAS DE BETA TITÂNIO: REVISÃO SISTEMÁTICA

Bruna Gubitoso¹, Juliana Dias Corpa Tardelli², Hian Parize³, Andréa Cândido dos Reis³

¹ Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/ Universidade de São Paulo,
(brunagubitoso@usp.br)

² Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/ Universidade de São Paulo,
(juliana.tardelli@usp.br)

³ Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/ Universidade de São Paulo,
(hian.parize@usp.br)

⁴ Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/ Universidade de São Paulo
(andreare@forp.usp.br)

Resumo

Objetivo: Essa revisão sistemática teve como objetivo analisar criticamente a literatura e responder à pergunta “O tratamento de superfície influencia a atividade antimicrobiana das ligas de beta titânio?”. **Método:** As diretrizes do PRISMA foram seguidas e o protocolo registrado no Open Science Framework. As bases de dados Embase, PubMed, Science Direct e Scopus foram pesquisadas com a aplicação da estratégia de busca personalizada. O processo de seleção dos artigos foi realizado em duas etapas 1) leitura dos títulos e resumos, 2) leitura na íntegra dos artigos selecionados na primeira etapa, de acordo com os critérios de elegibilidade. Como critérios foram selecionados estudos in vitro que avaliaram a influência do tratamentos de superfície em ligas de beta titânio sem restrição de tempo e idioma e excluídos a) ligas de titânio α ou $\alpha + \beta$, b) avaliação do revestimento, c) estudos clínicos, observacionais, capítulo de livro e relato/série de caso, d) artigos não encontrados na íntegra. A ferramenta de avaliação de estudos quase-experimentais da JBI foi adaptada para avaliar o risco de viés. **Resultados:** Ao aplicar a estratégia de busca foram encontrados 366 artigos, após a retirada dos duplicados restaram 325. Desses, dez foram selecionados para leitura na íntegra. Seis artigos atenderam aos critérios de elegibilidade. A análise quantitativa não foi realizada devido à heterogeneidade dos estudos (liga, aplicação, tratamento de superfície e ensaio antimicrobiano). Dois estudos apresentaram baixo risco de viés e quatro moderado risco de viés. **Conclusão:** A atividade antimicrobiana das ligas de beta titânio é influenciada pelos tratamentos de superfície; Ti-25Nb-30Mo-2Sn-32Zr, Ti-27.5Nb e Ti-15Mo não apresentam atividade antimicrobiana intrínseca; a funcionalização das ligas com polímeros bioativos associados a antibióticos apresentou resultados antimicrobianos satisfatórios no entanto, é um processo complexo que requer anodização prévia e depende de fatores intrínsecos ao fármaco e à técnica utilizada.

Palavras-chave: Liga de titânio; Tratamento de superfície; Atividade antimicrobiana

Área Temática: Temas livres

Modalidade: Resumo expandido

1 INTRODUÇÃO

As ligas de beta-titânio (β -Ti) são biomateriais promissores para implantes dentários devido à maior bioatividade do que o Ti comercialmente puro e módulo de elasticidade (10 a 30 GPa) mais próximo do osso natural do que outras ligas de Ti (cerca de 80 GPa), o que reduz a perda óssea periimplantar (JUGOWIEC et al., 2017). As ligas de beta podem ser compostas molibdênio (Mo), nióbio (Nb), tântalo (Ta), e zircônio (Zr), que são elementos químicos não tóxicos para células osteoblásticas e estabilizadores da fase β , diferente de alumínio (Al) e vanádio (V) presentes na liga mais utilizada, Ti-6Al-4V, e que são considerados neurotóxicos (CHEN et al., 2018; DIAS CORPA TARDELLI et al., 2021)

O sucesso de uma reabilitação oral implanto suportada está diretamente relacionado aos componentes da liga. (CORDEIRO et al., 2019) O potencial efeito citotóxico a longo prazo da liberação de íons de Ti-6Al-4V é controverso, mas tem sido associado a doenças sistêmicas como doença de Alzheimer, indução de reações hematológicas, anormalidades, perda de peso, e toxicidade geral. (KARRE et al., 2019) Portanto, o desenvolvimento de ligas de β -Ti é promissor devido seus elementos Nb, Ta, Zr e Mo não serem citotóxicos, nem alergênicos. (DE ASSIS)

Uma alternativa aos antibióticos em reabilitação com implantes dentais é a adição de elementos antibacterianos como prata (Ag), zinco (Zn) e cobre (Cu) no implante. (MORETTI et al., 2012) Esses nano-metais interferem no metabolismo dos microrganismos, enquanto a Ag destrói as paredes e membranas celulares das bactérias, o Zn e o Cu atuam como drogas bacteriostáticas. A concentração desses elementos no revestimento deve ser eficaz durante o período de fixação primária, sem ultrapassar a dose letal. (MORETTI et al., 2012)

Como os estudos com as ligas de β -Ti são escassos e suas propriedades biológicas, incluindo biocompatibilidade, citotoxicidade clínica e potencial para adesão de bactérias periodonto patogênicas ainda não estão claras, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar criticamente a literatura existente para responder à pergunta "O tratamento de superfície influencia a atividade antimicrobiana de implantes de β -Ti?".

2 MÉTODO

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes do PRISMA e foi registrada no Open Science Framework (osf.io/5jenw). A estrutura PICOS aplicada foi População = superfícies de β -Ti; Intervenção = tratamentos de superfície; Comparação = liga de β -Ti não tratada ou controle antimicrobiano; Desfecho = atividade antimicrobiana; Tipo de estudo = in vitro.

Estudos que avaliaram a influência dos tratamentos de superfície em ligas de β -Ti na atividade antimicrobiana sem restrição de tempo e idioma foram incluídos e excluídos se: a) ligas de titânio α ou $\alpha + \beta$; b) resenha, capítulo de livro, relato / série de caso, opinião ou resumo; c) artigos não encontrados na íntegra.

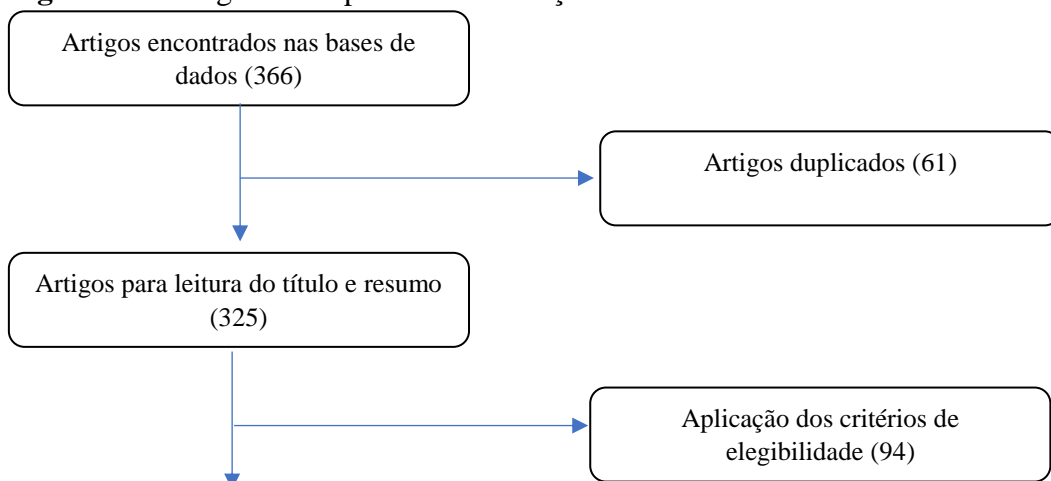
A estratégia de busca personalizada foi aplicada nas bases de dados Embase, PubMed, Science Direct e Scopus foram pesquisadas para os respectivos termos personalizados. O processo de seleção dos artigos foi realizado em duas etapas 1) leitura dos títulos e resumos, 2) leitura na íntegra dos artigos selecionados na primeira etapa, de acordo com os critérios de elegibilidade.

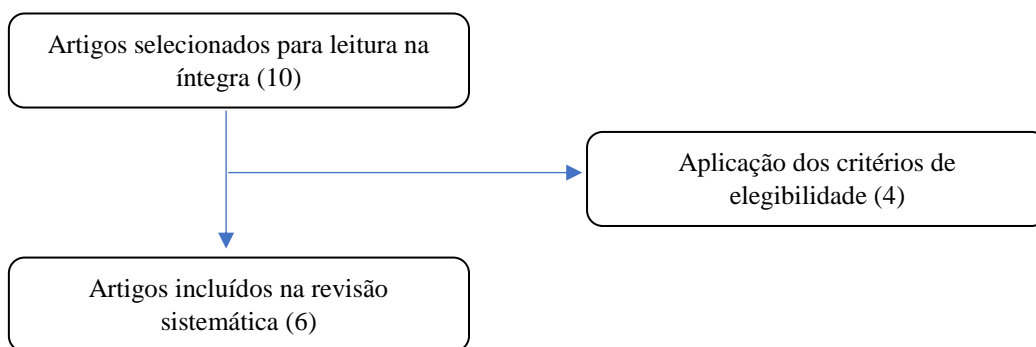
A ferramenta de avaliação de estudos quase-experimentais do Joanna Briggs Institute foi adaptada. Cada questão foi pontuada com “sim”, “não” ou “pouco clara”. Os estudos com pontuações "sim" para todas as questões foram considerados de baixo risco de viés, enquanto os estudos com 6 ou 7 pontuações "sim" foram considerados de médio risco de viés, e estudos com 5 ou menos escores “sim” foram classificados como de alto risco de viés. A análise foi realizada pelo software RevMan 5.3 (The Nordic Cochrane Center).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao aplicar a estratégia de busca, 366 títulos e resumos potencialmente relevantes foram encontrados e, após a remoção dos duplicados, permaneceram 325. Desses, dez artigos foram selecionados para leitura de texto completo, desses seis atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese qualitativa (figura 1.). A análise quantitativa, meta-análise, não foi realizada devido à heterogeneidade dos estudos (composição da liga, aplicação, tratamento de superfície e ensaio antimicrobiano). Dois estudos apresentaram baixo risco de viés e quatro moderado risco de viés.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção





Fonte: Bruna Gubitoso, Juliana Dias Corpa Tardelli, Hian Parize, Andréa Cândido dos Reis, 2021.

Nos últimos anos, as ligas β -Ti tornaram-se promissoras devido aos seus elementos não citotóxicos e seu módulo de elasticidade semelhante ao osso propiciar melhor distribuição de tensões logo menores índices de perda óssea perimplantar diferente dos implantes com alto módulo de elasticidade como o mais utilizado Ti-6Al-4V. Assim, esta revisão sistemática foi motivada pela necessidade de expandir os conhecimentos quanto as promissoras ligas de β -Ti e a influência dos tratamentos superficiais no desempenho antimicrobiano delas, visto que o controle do biofilme é essencial para minimizar complicações perimplantares, as quais aumentam o custo do tratamento, insatisfação do paciente e afetam significativamente o sucesso da reabilitação.

Diferentes ligas de β -Ti foram avaliadas entre os estudos elegíveis, como Ti-25Nb-30Mo-2Sn-32Zr, Ti-15Mo, Ti-5Mo-5Ag, e Ti-27.5Nb. Os resultados permitem inferir que Ti-30Mo-25Nb-2Sn-32Zr, Ti-27.5Nb e Ti-15Mo não apresentam atividade antimicrobiana intrínseca, pois no estudo de Huang e al. houve a formação de biofilme de *S. aureus* em Ti-30Mo-25Nb-2Sn-32Zr, no de Rangel et al. *C. albicans* e *S. aureus* acumularam-se homogeneamente em Ti-15Mo, e no de Ou et al. Ti-27.5Nb não apresentou atividade antibacteriana contra *S. aureus* e *S. epidermidis*.

O revestimento híbrido com antibiótico em ligas de β -Ti é uma estratégia eficaz para o desenvolvimento de biomateriais com atividade antibacteriana, porém a funcionalização da superfície metálica com moléculas biologicamente ativas é um desafio, pois duas ou mais técnicas de tratamento de superfície são necessárias, além de a temperatura e o solvente utilizados durante o processo interferirem na estabilidade biológica. Kazek-Kesik et al. relataram que nenhuma adesão de *S. aureus* foi encontrada na amostra de Ti-15Mo revestida com PLGA e gentamicina. Lesniak et al. relataram que os revestimentos híbridos reduziram a adesão de *S. aureus* e *S. epidermidis*. Resultados otimizados foram encontrados para PSBA carregado com vancomicina em Ti-15Mo previamente anodizado e Rangel et al. relataram

que Ti-15Mo revestido com PNaSS (TNT + G) reduziu a adesão de *S. aureus* e a atividade de *C. albicans*.

O processo de adição de íons antimicrobianos evita efeitos colaterais e resistência bacteriana aos antibióticos orais, ao mesmo tempo que interfere no metabolismo dos microrganismos. Corroborando com Ou et al. que relataram que as amostras de Ti-27.5Nb com 0,7% Ag tiveram desempenho antimicrobiano próximo a 100% contra *S. aureus* e *S. epidermidis*, enquanto Zhang et al. relataram que Ti-5Mo-5Ag 900° C teve atividade antimicrobiana significativamente maior do que o Ti puro para *S. aureus*.

Esta revisão sistemática demonstrou a necessidade de novos estudos para avaliar o comportamento antimicrobiano in vitro das ligas de β -Ti devido à escassez de estudos nesta área promissora. Além disso, os pesquisadores são incentivados a realizar estudos in vivo com ligas de β -Ti para permitir um melhor entendimento de sua atividade antimicrobiana, a influência de sua composição intrínseca e o efeito do tratamento de superfície para promover benefícios na interação osso-implante, a fim de reduzir assim a taxa de complicações e falhas devido à perimplantite. Corroborando com Li et al. que relataram, que embora vários estudos tenham apresentado as vantagens das ligas de β -Ti, mais estudos clínicos de longo prazo são necessários para substituir os materiais de implantes à base de Ti atuais.

4 CONCLUSÃO

1. A atividade antimicrobiana de ligas de β -Ti é influenciada pelos tratamentos de superfície.
2. As ligas Ti-25Nb-30Mo-2Sn-32Zr, Ti-27.5Nb e Ti-15Mo não apresentam atividade antimicrobiana intrínseca.
3. A funcionalização das ligas com polímeros bioativos associados a antibióticos apresentou resultados antimicrobianos satisfatórios, porém é um processo complexo que requer anodização prévia e depende de fatores intrínsecos ao fármaco e à técnica utilizada.

REFERÊNCIAS

CHEN, W.; CHEN, C.; ZI, X.; CHENG, X.; ZHANG, X.; LIN, Y. C.; ZHOU, K.. Controlling the microstructure and mechanical properties of a metastable β titanium alloy by selective laser melting. *Materials Science and Engineering A*, [S. l.], v. 726, n. January, p. 240–250, 2018.

CORDEIRO, J.M.; NAGAY, B. E.; RIBEIRO, A. L. R.; DA CRUZ, N.C.; RANGEL, E.C.; FAIS, L.M. G.; VAZ, L.G.; BARÃO, V.A. R. Functionalization of an experimental Ti-Nb-Zr-Ta alloy with a biomimetic coating produced by plasma electrolytic oxidation. *Journal of Alloys and Compounds*, [S. l.], v. 770, p. 1038–1048, 2019.

DE ASSIS, S. L.; WOLYNEC, S.; COSTA, I. Corrosion characterization of titanium alloys

by electrochemical techniques. *Electrochimica Acta*, [S. l.], v. 51, n. 8–9, p. 1815–1819, 2006.

TARDELLI, J. D. C.; VALENTE, M. L. C.; OLIVEIRA, T. T; REIS, A. C. Influence of chemical composition on cell viability on titanium surfaces: A systematic review. *Journal of Prosthetic Dentistry*, [S. l.], v. 125, n. 3, p. 421–425, 2021.

JUGOWIEC, D.; ŁUKASZCZYK, A.; CIENIEK, Ł.; KOT, M.; RECZYŃSKA, K.; CHOLEWA-KOWALSKA, K.; PAMUŁA, E.; MOSKALEWICZ, T. Electrophoretic deposition and characterization of composite chitosan-based coatings incorporating bioglass and sol-gel glass particles on the Ti-13Nb-13Zr alloy. *Surface and Coatings Technology*, [S. l.], v. 319, p. 33–46, 2017.

KARRE, R.; KODLI, B. K.; RAJENDRAN, A.; NIVEDHITHA, J.; PATTANAYAK, D. K.; AMEYAMA, K.; DEY, S. R. Comparative study on Ti-Nb binary alloys fabricated through spark plasma sintering and conventional P/M routes for biomedical application. *Materials Science and Engineering C*, [S. l.], v. 94, n. September 2018, p. 619–627, 2019.

MORETTI, B.; PESCE, V.; MACCAGNANO, G.; VICENTI, G.; LOVREGGIO, P.; SOLEO, L.; APOSTOLI, P. Peripheral neuropathy after hip replacement failure: Is vanadium the culprit? *The Lancet*, [S. l.], v. 379, n. 9826, p. 1676, 2012.

OU, K.L.; WENG, C.C.; LIN, Y.H.; HUANG, M.S. A promising of alloying modified beta-type Titanium-Niobium implant for biomedical applications: Microstructural characteristics, in vitro biocompatibility and antibacterial performance. *J Alloys Compd*, [S. l.], v. 697, p.231-238, 2017.

LIU, Y.; LI, S.; HOU, W.; WANG, S.; HAO, Y.; YANG, R. Electron Beam Melted Beta-type Ti–24Nb–4Zr–8Sn Porous Structures With High Strength-to-Modulus Ratio. *J Mater Sci Technol* [S. l.], v. 36, n.6, p. 505-508, 2016.

KAZEK-KESIK, A.; NOSOL, A.; PLONKA, J.; ŚMIGA-MATUSZOWICZ, M.; STUDENT, S.; BRZYCHCZY- WLOCH, M. Physico-chemical and biological evaluation of doxycycline loaded into hybrid oxide-polymer layer on Ti–Mo alloy. *Bioact Mater*. [S. l.], v. 5, p. 553–563, 2020.

LESNIAK, K.; PLONKA, J.; ŚMIGA-MATUSZOWUICZ, M.; BRZYCHCZY-WLOCH, M.; KAZEK-KESIK, A. Functionalization of PEO layer formed on Ti-15Mo for biomedical application. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. [S. l.], v. 108, p. 1568–1579, 2020.

HUANG, R.; LIU, L.; LI, B.; QUIN, L.; HUANG L.; YEUNG, K.W.K. Nanograins on Ti-25Nb-3Mo-2Sn-3Zr alloy facilitate fabricating biological surface through dual-ion implantation to concurrently modulate the osteogenic functions of mesenchymal stem cells and kill bacteria. *J Mater Sci Technol*. [S. l.], v. 73, p. 31-44, 2021.