

Modificação da Superfície de Ligas com Memória de Forma NiTi com Revestimentos à Base de Quitosana: Uma Breve Revisão na Literatura de Artigos

Surface Modification of NiTi Shape Memory Alloys with Chitosan-Based Coatings: A Brief Literature Review.

José A. M. Oliveira,^{a,*} Josiane D. Costa,^a Arthur F. de Almeida,^a Ana R. N. Campos,^b Aureliano X. dos Santos,^c Renato A. C. de Santana^a

^a Universidade Federal de Campina Grande, Departamento de Engenharia Mecânica, CEP 58429-900, Campina Grande-PB, Brasil

^b Universidade Federal de Campina Grande, Departamento de Engenharia Química, CEP 58429-900, Campina Grande-PB, Brasil

^c Universidade Federal Rural de Pernambuco, Campus de Engenharia, Cabo de Santo Agostinho-PE, Brasil

*E-mail: jmo.anderson@gmail.com

Recebido: 06 de Julho de 2023

Aceito: 28 de Outubro de 2023

Publicado online: 10 de Novembro de 2023

Metallic biomaterials stand out for their mechanical strength, good electrical conductivity, corrosion resistance, and thermal stability at high temperatures, which enables effective sterilization. However, some of these materials, such as Nitinol, cause undesirable effects in the physiological environment due to the release of Ni²⁺ ions that are known to be toxic. One way to solve this problem is to functionalize the surface of these alloys through the application of biocompatible coatings based on composite materials or polymer matrices. Thus, the objective of this work was to evaluate the information available in the literature of scientific articles on the use of chitosan-based coatings applied in the functionalization of the surface of the shape memory alloy of NiTi (Nitinol), in view of the extensive application of titanium-based alloys for the production of biomaterials and the recent search for bioactive materials of natural origin for the manufacture of advanced systems applied in the biomedical sector. Therefore, the information presented here may serve as a basis for guiding future research aimed at the development of intelligent biomaterials (biomimetics), using chitosan as a polymeric matrix for modifying the surface of the NiTi alloy applied in the production of orthopedic and orthodontic implants and in cardiovascular surgeries.

Keywords: Natural polymer; composites; nitinol; biomaterial.

1. Introdução

A utilização de biomateriais para substituição ou correção de problemas de saúde humana remonta à antiguidade. Os registros históricos apontam para a utilização de dispositivos biomédicos no Egito, na Europa, na Ásia e na antiga civilização Asteca. Cabe salientar que os primeiros biomateriais utilizados baseavam-se no conhecimento popular e cultural da época, sendo bem diferente das tecnologias aplicadas atualmente. Como exemplos de biomateriais aplicados antigamente, pode ser citada a utilização de fios de ouro em suturas, conchas para aplicações ortodônticas, madeira e metais (principalmente o ferro) em ortopedia, entre outros materiais.^{1,2}

A utilização inicial dos biomateriais baseava-se principalmente nas propriedades bioinertes dos materiais, ou seja, o material deveria apresentar pouca ou nenhuma interação com o sistema biológico para evitar efeitos adversos indesejáveis. Contudo, com a evolução tecnológica, as pesquisas atuais focam no desenvolvimento de novos biomateriais funcionais, ou seja, na produção de materiais bioativos que possam interagir de forma sinérgica com o sistema biológico e, desse modo, auxiliar no processo de regeneração do tecido danificado. Dessa forma, os estudos voltados ao desenvolvimento de biomateriais ativos buscam desenvolver sistemas que possam interagir com os sistemas biológicos de forma específica e com estimulação em nível celular, ou seja, baseia-se no conceito de biomimética, visando o desenvolvimento de materiais que possam melhorar de forma ativa o processo de recuperação do sistema biológico.¹⁻³

Diferentes tipos de materiais podem ser aplicados em biomedicina. Entre eles, destacam-se os materiais metálicos devido às suas propriedades mecânicas, de resistência à corrosão e facilidade de usinagem em formas específicas. Desse modo, diversos biomateriais metálicos podem ser feitos como, por exemplo, fios, placas de sustentação e parafusos (aplicados principalmente para fins estruturais), na produção de válvulas artificiais ou *stents* (válvulas expansíveis), entre outros. Além disso, a boa condutividade elétrica possibilita a produção de dispositivos com capacidade de estímulo neuromuscular. Outra característica interessante dos biomateriais metálicos é a possibilidade de realização de polimento mecânico da superfície e

aquecimento em elevadas temperaturas para promover uma eficaz esterilização, dessa forma, metais e ligas metálicas também poder ser aplicados para fabricação de dispositivos cirúrgicos como tesouras, agulhas, pinças, entre outros.^{1,4}

Entre os materiais metálicos utilizados no setor biomédico, destacam-se o titânio e suas ligas. Devido às propriedades de memória de forma, resistência mecânica e à corrosão em meio fisiológico, as ligas de NiTi (Nitinol, ca.55% em peso de Ni, liga quase-equiatômica) apresentam grande efetividade na produção de biomateriais aplicados na área médica, principalmente no setor ortodôntico e na produção de dispositivos de medicina geral (*stents*, materiais cirúrgicos e etc.).⁵⁻⁸

As ligas de NiTi são consideradas uma classe de materiais metálicos inteligentes, pois possui a capacidade de reverter modificações (deformações) mecânicas consideráveis – na ordem de 8–10% em tensão aplicada – mesmo com a aplicação de elevadas cargas mecânicas; tais materiais são classificados como ligas com memória de forma (LMF), pois podem recuperar sua forma mediante a retirada da carga aplicada ou por simples aquecimento.⁷⁻⁹ Dessa forma, pesquisas relacionadas à aplicação do Nitinol na produção de dispositivos biomédicos e em microssistemas eletromecânicos vêm aumentando consideravelmente nas últimas décadas, principalmente devido as suas propriedades de memória de forma e resistência mecânica, que são essenciais nesses setores tecnológicos.⁵⁻⁸

Como mencionado anteriormente, as ligas com memória de forma de NiTi possuem propriedades adequadas para produção de materiais aplicados como implantes de fixação em tratamento de regeneração óssea. Propriedades mecânicas como, por exemplo, efeito de memória de forma (transformação de fase sólida reversível desencadeada por mudança de temperatura) e superelasticidade (transformação de fase sólida reversível desencadeada por um ciclo mecânico de carga e descarga), conferem as ligas de NiTi uma efetiva compatibilidade mecânica com o tecido ósseo. Além disso, o Nitinol apresenta um módulo elástico (módulo de Young) na faixa de 30-50 Gpa que pode ser considerado relativamente baixo em comparação com outros materiais metálicos utilizados na fabricação de implantes, como aços inoxidáveis, cromo-cobalto e ligas à base de titânio, por exemplo, o que diminui o efeito de incompatibilidade de rigidez entre o implante e o tecido ósseo que apresenta um módulo de elasticidade de cerca de 10-30 GPa (osso cortical). Essa compatibilidade mecânica permite pequenas movimentações no local da fratura, permitindo, dessa forma, um efeito benéfico para o processo de cicatrização.⁹⁻¹¹

Apesar de suas propriedades adequadas para produção de biomateriais, o Nitinol pode apresentar efeitos colaterais diversos aos ambientes fisiológicos, devido à liberação de íons, sobretudo íons de Ni²⁺ que são reconhecidamente tóxicos a ambientes biológicos, causada pela dissolução da camada de óxido (filme de passivação) formada naturalmente na superfície da liga em contato com o meio fisiológico. Essa liberação de íons pode, eventualmente, afetar negativamente

a biocompatibilidade do material e, conseqüentemente, causar uma falha de aplicação do sistema biomédico. Desse modo, estudos focados na funcionalização da superfície das ligas de NiTi, por meio da utilização de biomateriais para melhorar a resistência à corrosão e biocompatibilidade das ligas em meio fisiológico, vem ganhando destaque nos últimos anos, principalmente a utilização de revestimentos formados por matrizes poliméricas ou materiais compósitos que apresentem propriedades biocompatíveis.^{5,6,11,12}

Os polímeros são amplamente utilizados na fabricação de dispositivos biomédicos. Devido à facilidade de produção de biomateriais poliméricos com diferentes formas como, filmes ou revestimentos, fios, partículas, entre outras, além do custo relativamente baixo atrelado a disponibilidade abundante de alguns polímeros, sobretudo os polímeros de origem natural, tornam os materiais biomédicos produzidos a partir de polímeros mais vantajosos em relação aos materiais metálicos ou cerâmicos.^{1,13} Os polissacarídeos, proteínas e polifenóis constituem os principais polímeros naturais com potencial para aplicação em biomedicina. Os polissacarídeos podem ser encontrados em abundância em diversos animais e plantas, as proteínas são produzidas por micro-organismos, como as bactérias, ou animais, já os polifenóis podem ser encontrados nas plantas. Dessa forma, biopolímeros oriundos de fontes renováveis e abundantes encontram uma extensa faixa de aplicação na área de biomateriais.^{3,14}

Alguns polímeros comumente utilizados na fabricação de biomateriais podem ser citados como, por exemplo, o prolipropileno (PP),¹⁵ utilizado em suturas e reparo de hérnias; o polietileno (PE),¹⁶ aplicado em tubos de drenagem e cateteres; poli(tereftalato de etileno) (PET),¹⁷ usado em enxertos vasculares, reconstrução de ligamentos e fixação de implantes; poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA),¹⁸ aplicado em suturas e suporte para crescimento celular; poli(ϵ -caprolactona) (PCL),¹⁹ aplicado para produção de dispositivos para liberação de drogas e suporte para crescimento celular; poli(cloreto de vinila) (PVC),²⁰ usado em sacos de armazenamento de sangue; poli(dimetilsiloxano) (PDMS),²¹ aplicado como suporte para crescimento celular; poli(2-hidroxietilmetacrilato) (poli(HEMA)),²² utilizado em lentes de contato; ácido hialurônico,²³ usado como carreador de células e substituto de fluido sinovial; quitosana (polímero de origem natural derivado da quitina),²⁴ aplicada em curativos, suporte para crescimento celular e dispositivo para liberação de drogas, entre outros.^{1,25}

Entre os polímeros naturais (biopolímeros) aplicados em biomedicina, destaca-se a quitosana, um biopolímero semissintético derivado da quitina (polissacarídeo de origem natural que forma o exoesqueleto dos artrópodes e insetos). A quitosana pode ser obtida através de uma reação de desacetilação da quitina, geralmente em meio alcalino, produzindo um polímero constituído por monômeros de glucosamina (monômero desacetilado) e N-acetilglucosamina (monômero acetilado) unidos por ligações β -4 glicosídicas (Figura 1).^{14,26,27}

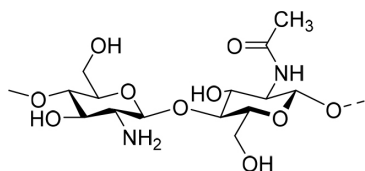


Figura 1. Estrutura molecular da quitosana (Adaptado de Rinaudo²⁸ e Zargar *et al.*²⁹)

A quitosana apresenta propriedades biocompatíveis interessantes para aplicações na área biomédica como, por exemplo, atividade imunológica,³⁰ baixa toxicidade,^{31,32} propriedades de cicatrização de feridas,^{33,34} biodegradabilidade,^{29,35} entre outras. Dessa forma, a quitosana e seus derivados constituem uma importante classe de carboidratos com extensa aplicação em diferentes áreas; sendo algumas aplicações biológicas já conhecidas na literatura: como agentes antioxidantes, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, antidiabéticos, anticoagulantes, antiobesidade, antimicrobianos, anticancerígenos e neuroprotetores.^{27,30}

Como a maioria dos carboidratos, a quitosana possui em sua estrutura polimérica uma grande quantidade de grupos funcionais hidroxila ($-OH$) e amino ($-NH_2$), oriundo do processo de desacetilação da quitina, que podem ser utilizados como locais quimicamente reativos para modificações estruturais. Dessa forma, devido à capacidade desses grupos funcionais em formar interações químicas (formação de complexos e ligação hidrogênio) com metais e/ou outras moléculas orgânicas e inorgânicas, diversas modificações podem ser feitas visando aplicações específicas. Entre os processos de funcionalização, destaca-se a formação de revestimentos compósitos (filmes finos) formados por uma matriz de quitosana funcionalizada com diferentes materiais (orgânicos e/ou inorgânicos) aplicados tanto em setores industriais como biomédicos.^{27,36,37}

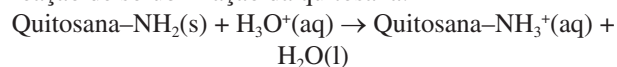
A formação de revestimentos de quitosana sobre a superfície de metais é uma importante forma de funcionalização para aplicações em biomedicina. Desse modo, apesar de suas propriedades biocompatíveis, o titânio e suas ligas podem ter sua compatibilidade melhorada pela utilização de revestimentos à base de quitosana pura e/ou funcionalizada com materiais funcionais como, por exemplo, metais com propriedades antibacterianas (Ag, Zn, Cu, Au, entre outros),³⁸⁻⁴¹ materiais inorgânicos (hidroxiapatita, biovidro, nanotubos de carbono, entre outros),⁴²⁻⁴⁴ fármacos,^{45,46} entre outros materiais. A capacidade da quitosana em aderir na superfície de metais ocorre graças aos grupos hidroxila e amino que são excelentes doadores de elétrons e, dessa forma, são capazes de doar densidade eletrônica aos orbitais d vazios ou parcialmente ocupados dos metais, formando uma camada polimérica firmemente aderida na superfície metálica; esta mesma característica pode ser utilizada para explicar a formação de complexos entre a quitosana e íons metálicos.^{27,47,48}

Diferentes técnicas podem ser utilizadas na obtenção de revestimentos à base de quitosana, por exemplo, podemos citar a eletrofiliação (*electrospinning* e *electrospraying*),⁴⁹

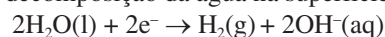
impressão 3D,⁵⁰ imersão e secagem de solvente ou revestimento por imersão (*solvent casting method*, *layer-by-layer* ou *dip coating*),⁵¹ liofilização,⁵² deposição eletroforética (*electrophoretic deposition – EPD*),³⁶ gelificação,⁵³ entre outras técnicas.^{27,37,54} Entre as técnicas citadas, a deposição eletroforética destaca-se como uma das mais utilizadas para produção de biorrevestimentos, pois permite a obtenção de filmes com propriedades ajustadas para cada tipo específico de aplicação, através do controle adequado dos parâmetros utilizados no processo de deposição (potencial ou corrente, tempo de deposição, concentração dos reagentes, pH, entre outros). Além disso, a técnica permite a deposição de filmes homogêneos mesmo sobre a superfície de materiais que apresentem geometria complexa, caso específico de alguns materiais aplicados em biomedicina que requerem uma geometria adequada para cada tipo de aplicação.^{36,55,56}

O mecanismo de deposição eletroforética de filmes de quitosana já é bem relatado na literatura.^{36,37} Este mecanismo baseia-se na neutralização dos grupos amino carregados positivamente ($-NH_3^+$) presentes na cadeia polimérica da quitosana quando esta se encontra dissolvida em uma solução levemente ácida ($pH \leq 6,5$). Este processo ocorre na região de alto pH próxima à superfície do cátodo em decorrência de reações de decomposição da água. O mecanismo de neutralização catódica pode ser resumido de forma genérica por meio das seguintes reações:^{36,37,56}

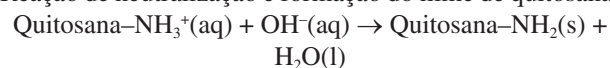
Reação de solubilização da quitosana:



Reação de decomposição da água na superfície do cátodo:



Reação de neutralização e formação do filme de quitosana:



Outra classe de materiais promissores para aplicações em biomedicina são os compósitos, materiais formados por uma matriz (fase contínua) impregnada de componentes dispersos de composição distinta. O intuito da incorporação dos constituintes de um material compósito é combinar as propriedades individuais para produção de materiais com propriedades superiores. Na produção de biomateriais compósitos, a função principal do material de reforço incorporado à fase contínua é melhorar as propriedades biocompatíveis e/ou a bioatividade do sistema como um todo. Dependendo das características dos materiais constituintes, as propriedades dos materiais compósitos podem ser afetadas e ajustadas para cada tipo específico de aplicação; dessa forma, fatores como orientação, proporção, distribuição e natureza química das partículas ou fibras dispersas na matriz podem afetar de forma significativa as propriedades dos materiais biocompósitos. Por fim, graças à relativa facilidade de associação dos materiais, diferentes

classes de materiais biocompósitos podem ser produzidas como, por exemplo, polímero–metal, polímero–cerâmica, metal–cerâmica, entre outras combinações. Além disso, os materiais compósitos podem ser aplicados tanto como revestimentos quanto como materiais base.^{1,37,57}

O objetivo principal deste trabalho é apresentar uma visão geral das pesquisas voltadas para a funcionalização da superfície da liga com memória de forma de NiTi com revestimentos bioativos à base de quitosana. Dessa forma, os principais resultados disponíveis em artigos selecionados a partir de uma busca prévia na literatura científica serão descritos a seguir de modo a destacar os objetivos e aplicações de cada estudo na área biomédica. Portanto, as informações aqui apresentadas podem servir de base para orientar futuras pesquisas focadas no desenvolvimento de biorrevestimentos à base de quitosana aplicados para melhorar as propriedades da liga de NiTi utilizada na produção de biomateriais.

2. Funcionalização da Liga de NiTi com Revestimentos à Base de Quitosana – Estado da Arte

Nesta seção serão apresentados os principais resultados disponíveis na literatura, para isso, foram selecionados artigos publicados em periódicos científicos. A busca foi feita nas bases de dados *Scopus* e *Web of Science*, utilizando os seguintes termos: “chitosan” and “NiTi” or “Nitinol” (os operadores lógicos booleanos *and* e *or* foram utilizados para delimitar e especificar a busca). A mesma busca foi feita (em português) na base de dados do Google Acadêmico. A busca foi realizada no período de março a abril de 2023. Os resultados da busca em relação ao número de trabalhos publicados (artigos científicos) foram semelhantes em todas as bases avaliadas, sendo a quantidade geral de artigos relativamente baixa, mesmo se tratando de uma linha de pesquisa importante do ponto de vista científico e

tecnológico. A Figura 2 apresenta a evolução ao longo dos anos das publicações relacionadas ao tema avaliado.

Nota-se que a referida linha de pesquisa é relativamente nova, sendo os primeiros trabalhos publicados a partir de 2003, e apresenta ainda uma pequena quantidade de artigos publicados (menos de 40; Fig. 2), o que comprova o potencial para o desenvolvimento de novas pesquisas. A partir dos arquivos recuperados na busca, foram selecionados os principais artigos para uma avaliação mais detalhada e os resultados e conclusões mais significativas serão descritos a seguir.

Thierry *et al.*,⁵⁸ avaliaram a bioatividade de revestimentos baseados em multicamadas de polieletrólitos de dois polissacarídeos (hialuronano e quitosana) aplicados em *stents* endovasculares de NiTi. O crescimento das multicamadas foi monitorado usando um hialuronano rádio-marcado, mostrando um crescimento linear em função do número de camadas formadas. Os resultados mostraram que os discos de NiTi revestidos com as multicamadas apresentaram propriedades anti-incrustantes melhoradas em comparação com discos de NiTi não modificados. Além disso, o revestimento multicamada demonstrou uma maior diminuição na adesão plaquetária quando uma substância bioativa foi incorporada ao sistema, sendo, desse modo, adequado para administração de drogas *in situ*. Com os resultados observados, os autores esperam que os revestimentos multicamadas apresentem propriedades anti-inflamatórias, cicatrizantes e que reduza a hiperplasia neointimal, além de promover uma maior resistência à trombose, para serem aplicados na produção de *stents* implantáveis. Portanto, a capacidade do sistema para servir como base de ancoragem para diversos tipos de moléculas biologicamente ativas como, por exemplo, proteínas ou DNA, demonstra o potencial do sistema para diversas aplicações clínicas.

Yan-Hui *et al.*,⁵⁹ avaliaram o efeito *in vitro* de revestimentos formados por quitosana/heparina e quitosana/hirudina recombinante (uma substância anticoagulante) na

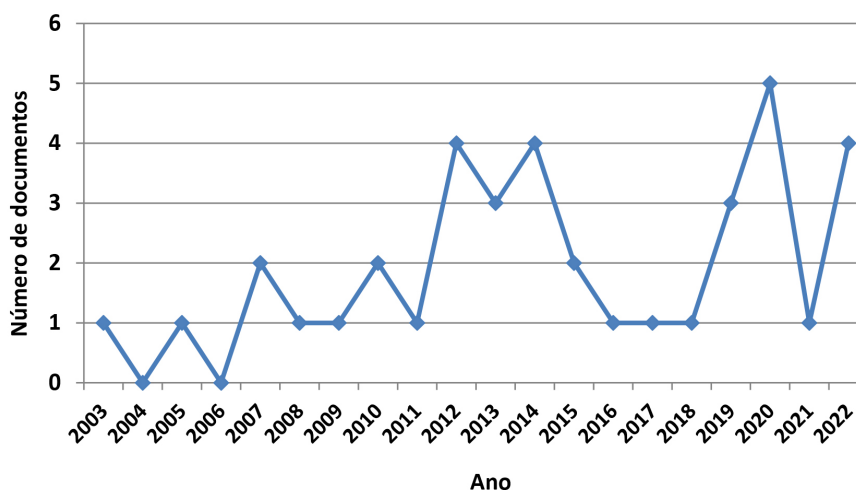


Figura 2. Número de documentos publicados por ano (base de dados da *Scopus*)

biocompatibilidade do Nitinol. Os resultados mostraram que os revestimentos avaliados apresentaram boa atividade anticoagulante, o que os tornam interessantes para fabricação de implantes. Os autores concluíram que o sistema formado pelo Nitinol revestido com quitosana/hirudina recombinante foi mais efetivo para o crescimento de células endoteliais, comprovando, desse modo, sua adequada biocompatibilidade para aplicações em biomedicina.

Sun *et al.*,⁶⁰ modificaram a superfície do Nitinol utilizando filmes compósitos para aplicações biomédicas. A quitosana foi escolhida como matriz polimérica para incorporação de materiais funcionais como heparina, hidroxiapatita e biovidro. Os filmes compósitos de quitosana-heparina apresentaram uma espessura na faixa de 0,1–3 µm e uma melhor habilidade para ligar a antitrombina (para medir a capacidade anticoagulante) em comparação ao revestimento de quitosana pura. Já os revestimentos compósitos de quitosana-hidroxiapatita e quitosana-biovidro apresentaram uma faixa maior de espessura (1–30 µm), uma vez que foram obtidas na forma de monocamadas laminadas, contendo camadas de compósito separadas por camadas de quitosana pura. Os filmes compósitos melhoraram a resistência à corrosão do Nitinol em meio fisiológico (solução de Ringer). A vantagem de obtenção dos revestimentos compósitos a temperatura ambiente para modificação da superfície da liga de NiTi oferece um potencial método para aplicações ortopédicas.

Dong *et al.*,⁶¹ avaliaram a biocompatibilidade de um revestimento em multicamadas formado por quitosana/heparina aplicado sobre a superfície da liga de memória de forma de NiTi. Os resultados comprovaram a efetividade do revestimento multicamada em melhorar a compatibilidade sanguínea da liga de NiTi, além de melhorar o caráter hidrofílico do substrato revestido em comparação à liga de NiTi sem revestimento. Dessa forma, os resultados apontam para um potencial candidato para aplicações biomédicas. No entanto, mais estudos são necessários para uma melhor avaliação do sistema.

Grandfield *et al.*,⁶² investigaram as propriedades de revestimentos compósitos formados por diferentes combinações de polímero (quitosana ou ácido algínico ou ácido hialurônico)–nanotubos de carbono (paredes múltiplas)–hidroxiapatita aplicados sobre a superfície da liga de NiTi. Os autores observaram que a espessura dos revestimentos pode variar na faixa de 0,5–10 µm e diferentes composições dos filmes podem ser obtidas dependendo das condições operacionais utilizadas no processo de deposição. Além disso, os resultados mostraram que os filmes obtidos forneceram uma melhor proteção anticorrosiva às ligas de memória de forma (NiTi) em meio fisiológico (solução de Ringer). Dessa forma, o método eletroquímico proposto para obtenção do revestimento com propriedades ajustadas (Deposição Eletroforética), oferece a vantagem de processar materiais compósitos à temperatura ambiente. Contudo, nota-se a necessidade da realização de outras caracterizações com o intuito de ampliar o estudo

para avaliar as propriedades de biocompatibilidade dos revestimentos para garantir sua aplicação em biomedicina.

Dong *et al.*,⁶³ estudaram o comportamento corrosivo e a biocompatibilidade de revestimentos formados por polietilenoimina (PEI)/heparina e quitosana/heparina aplicados na superfície de ligas de NiTi utilizando o método de camada por camada (*layer-by-layer*). Os autores observaram que o revestimento PEI/heparina apresentou uma melhor compatibilidade sanguínea quando comparado com o revestimento de quitosana/heparina e com o substrato (NiTi) não revestido. Os resultados de corrosão mostraram uma maior resistência nos revestimentos multicamadas em comparação a liga de NiTi. Uma das possíveis causas para explicar a melhor biocompatibilidade sanguínea do revestimento PEI/heparina é a diferença de interação química entre os diferentes polímeros utilizados na produção do revestimento. Dessa forma, os resultados obtidos apontam para um promissor revestimento anticoagulante à base de heparina com potencial aplicação na produção de materiais biocompatíveis em contato direto com o sangue. No entanto, os autores apontam para a necessidade de novas investigações com o intuito de elucidar melhor o mecanismo de ação dos revestimentos multicamadas.

Schweizer *et al.*,⁶⁴ estudaram a modificação da superfície de ligas de NiTi e de Ti utilizando revestimentos híbridos em multicamadas de polieletrólito (quitosana e heparina) / fosfato de cálcio. Os resultados mostraram que o revestimento multicamada pode ser aplicado sobre a superfície da liga de NiTi sem nenhum pré-tratamento, facilitando, desse modo, sua aplicação prática. Além disso, a resistência mecânica apresentada pelo revestimento compósito, aliado com sua melhor hidrofiliidade (que favorece uma rápida endotelização), com sua propriedade antibacteriana (através da quitosana) e a capacidade de evitar a formação de coágulos sanguíneos (trombose) devido às propriedades da heparina, fazem do revestimento compósito um potencial candidato para ser aplicado como implantes cardiovasculares. Estudos posteriores são necessários para avaliar a resistência à corrosão do revestimento multicamada em meio fisiológico.

Mareci, Cimpoesu e Popa⁶⁵ estudaram o comportamento eletroquímico e as características morfológicas de ligas de NiTi revestidas com quitosana por meio da técnica de deposição de laser pulsado (DLP). O objetivo da utilização da técnica de DLP foi à possibilidade de produção de uma ampla variedade de filmes finos com elevada biocompatibilidade, por meio de ablação a laser, e depositados sobre a superfície de biomateriais com o intuito de evitar uma resposta inflamatória imune do corpo humano. Os resultados dos testes eletroquímicos de corrosão e de análise da morfologia superficial mostraram que o revestimento de quitosana obtido por DLP melhorou a resistência à corrosão da liga de NiTi exposta em meio fisiológico (NaCl, 0,9%). No entanto, quando o sistema foi exposto por longos períodos ao meio corrosivo fisiológico contendo NaCl e ácido clorídrico, houve uma diminuição

da proteção anticorrosiva do filme de quitosana devido a formação de poros e, conseqüentemente, exposição do substrato ao meio corrosivo, o que pode ser explicado pela solubilidade da quitosana em meio ácido. Portanto, estudos posteriores são necessários para melhorar as propriedades dos revestimentos à base de quitosana obtidos por DLP aplicados em meio ácido.

Li *et al.*,⁶⁶ avaliaram o efeito antibacteriano do revestimento complexo de quitosana/Ag, obtido eletroquimicamente, aplicado sobre a superfície de ligas biomédicas de NiTi. Os resultados mostraram a eficácia da atividade antibacteriana do revestimento complexo contra a bactéria modelo *Escherichia coli* (*E. coli*), comprovando, dessa forma, que o revestimento de quitosana/Ag tem potencial aplicação em setores biomédicos. Contudo, outros estudos devem ser realizados no intuito de avaliar outras propriedades do sistema como, por exemplo, sua capacidade de melhorar a resistência à corrosão do substrato (NiTi) e, desse modo, evitar a liberação de íons de níquel que são potencialmente tóxicos a sistemas biológicos.

Bao *et al.*,⁶⁷ estudaram a deposição de um revestimento biomimético à base de quitosana e apatita, carregado com fármacos, sobre a superfície da liga de NiTi, com o objetivo de avaliar a liberação lenta do fármaco (sulfato de gentamicina) no início da implantação para reduzir a inflamação pós-operatória. Os resultados mostraram que o revestimento de apatita apresentou uma estrutura na forma de flocos. Além disso, o revestimento de apatita pura apresentou uma liberação rápida da droga; no entanto, com a adição de quitosana, para formação do revestimento compósito de quitosana–apatita, foi observada a formação de uma morfologia reticular fibrilar e um controle adequado da taxa de liberação de drogas, garantindo, dessa forma, uma eficaz liberação de fármaco ao longo do processo de cicatrização. Outros estudos são necessários para avaliar a capacidade do revestimento compósito em proteger o substrato de NiTi contra a corrosão.

Yang *et al.*,⁶⁸ estudaram o mecanismo molecular envolvido na mediação de proteínas séricas adsorvidas sobre a adesão e o crescimento de células endoteliais na superfície de biomateriais. Os autores avaliaram a adesão, morfologia e viabilidade das células endoteliais sobre ligas de NiTi sem revestimento, revestidas com TiN (nitreto de titânio) ou com um filme de quitosana. Os resultados referentes ao tipo e a quantidade de proteínas séricas adsorvidas nas superfícies dos substratos mostraram que o crescimento celular foi maior na liga de NiTi sem revestimento e revestida com TiN do que no filme de quitosana. Dessa forma, os autores concluíram que os resultados do estudo revelaram o mecanismo molecular elementar da mediação conferida por componentes da camada de proteína sérica sobre a adesão e crescimento de células endoteliais na superfície de biomateriais metálicos. Desse modo, uma profunda compreensão sobre as interações envolvidas entre as interfaces dos biomateriais, proteínas e tecido celular foram apresentados, fornecendo uma nova visão sobre os

mecanismos envolvidos no processo biológico. Estudo semelhante foi realizado por Lü *et al.*,⁶⁹ onde a reação em cadeia da polimerase (PCR) foi utilizada para investigar as vias de sinalização biológica na adesão e crescimento de células endoteliais mediadas por proteína sérica adsorvida na superfície da liga de NiTi sem revestimento e revestida com TiN ou quitosana. Os resultados também mostraram que o crescimento celular na superfície da liga de NiTi e revestida com TiN foi mais efetiva em comparação com o filme de quitosana.

Yan *et al.*,⁷⁰ modificaram a superfície da liga de NiTi com um revestimento de TiN funcionalizado com filmes em multicamadas biomímicas (sulfato de dextrana/quitosana) para reduzir a liberação de íons de Ni e aumentar a biocompatibilidade do substrato. Os resultados mostraram que a modificação da superfície da liga de NiTi é benéfico para o processo de crescimento de osteoblastos. Além disso, o revestimento compósito reduziu significativamente a liberação de íons de Ni da liga de NiTi em meio fisiológico simulado. Portanto, a abordagem adotada para modificação da superfície da liga de NiTi é adequada para aplicações a longo prazo no campo biomédico. Posteriores estudos podem avaliar a resistência à corrosão do revestimento compósito em meio fisiológico.

Sevost'yanov *et al.*,⁷¹ estudaram as propriedades mecânicas e o comportamento de degradação de um material nano-estruturado baseado em um revestimento superficial de quitosana, com diferentes pesos moleculares, aplicado sobre a superfície do Nitinol (NiTi). Foi observado que a camada do polímero biodegradável não suportou o teste mecânico (tensão de escoamento) dentro da faixa operacional de cargas aplicadas para itens médicos, independentemente da composição do revestimento; sendo que a fissura da camada superficial ocorreu predominantemente em regiões próximas da fratura do substrato. No entanto, os autores concluíram que a formação da camada superficial de quitosana não afetou as propriedades mecânicas do substrato (Nitinol), dessa forma, não afetando em sua aplicação biomédica. Contudo, outros ensaios são necessários para avaliar o comportamento anticorrosivo e a biocompatibilidade do sistema proposto.

Jacques *et al.*,⁷² avaliaram a deposição de multicamadas formadas por polieletrólitos (quitosana e alginato) e aplicadas sobre a superfície do Nitinol previamente modificado por diazônio gerado *in situ* em condições suaves de obtenção. Os resultados mostraram que a utilização das condições suaves de geração *in situ* do eletroenxerto de sal de fenildiazônio do ácido 4-sulfônico (PD-SO₃H) preservou a camada superficial de dióxido de titânio (TiO₂), que desempenha papel importante na biocompatibilidade do Nitinol, além de preservar a resistência à corrosão da liga de NiTi. Os autores concluíram que o PD-SO₃H foi enxertado na forma desprotonada, sugerindo uma hipótese de formação de ligações covalentes entre a superfície do Nitinol e a camada enxertada, promovendo uma efetiva adesão para a camada depositada de quitosana e alginato. Além disso, a

resistência à corrosão e a hidrofiliabilidade do Nitinol pode ser controlada pelas propriedades da camada de polieletrólito formada. Contudo, nota-se a necessidade de realização de ensaios de biocompatibilidade para melhor avaliar as propriedades do sistema para aplicações biomédicas.

Ahmed *et al.*,⁷³ avaliaram o efeito de revestimentos de quitosana e nanopartículas de ouro sobre as propriedades de resistência à corrosão e efeito antibacteriano de materiais ortopédicos de NiTi. Os resultados obtidos mostraram a formação de um revestimento compacto, espesso e liso formado por nanopartículas de ouro (AuNPs) incorporadas à matriz de quitosana formando um compósito. Análises elementares comprovaram a efetividade do revestimento compósito na diminuição da liberação de íons de níquel em até 20 vezes. Além disso, o revestimento melhorou a resistência à corrosão da liga de NiTi em todas as condições de tempo de exposição e níveis de pH avaliados. Os testes de eficácia antibacteriana contra a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) mostraram a capacidade dos revestimentos compósitos em inibir o crescimento bacteriano, devido ao efeito bactericida das nanopartículas de Au associado ao efeito catiônico da quitosana, o que comprova seu efeito antibacteriano e, dessa forma, seu potencial para aplicações ortopédicas.

Goryczka *et al.*,⁷⁴ estudaram o efeito de camadas de quitosana/prata sobre as propriedades de memória de forma e de transformação de fase (martensítica) de ligas de NiTi. Foi observado que a amostra revestida apresentou uma transformação de fase reversível e uma boa capacidade de deformação (no modo de dobra) de até 8%. Além disso, os resultados mostraram que o revestimento de quitosana/prata permaneceu inalterado mesmo após a deformação e, portanto, mantendo sua qualidade. Os autores concluíram que as propriedades dos revestimentos obtidos podem ser controladas por meio do ajuste dos parâmetros de deposição e que a aplicação de uma camada de revestimento não afetou as propriedades de memória de forma da liga de NiTi. Cabe destacar que o estudo focou principalmente na influência do revestimento sobre as propriedades mecânicas da liga NiTi, uma vez que as propriedades do compósito quitosana/prata, sobretudo sua capacidade bactericida, aplicado como revestimento já tem sido bem estudado.

Liu *et al.*,⁷⁵ utilizaram a técnica de montagem camada por camada para revestir a superfície da liga de NiTi com uma estrutura em multicamada bioativa formada por gelatina/quitosana, incorporada com um fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), com o objetivo de imitar o microambiente extracelular endotelial. Os autores observaram que o crescimento de células endoteliais nos substratos de NiTi revestidos com os filmes multicamadas incorporadas ao VEGF foi estimulada positivamente, promovendo a adesão, proliferação e resposta motogênica das células endoteliais. Portanto, a abordagem adotada ofereceu uma alternativa para construção de um microambiente extracelular melhorado para a superfície de implantes cardiovasculares. Além disso, os autores afirmam

que o método desenvolvido não se limita a substratos de NiTi, podendo ser estendido para outros sistemas, ou seja, tanto para outros revestimentos quanto para outros metais e ligas aplicados na produção de biomateriais.

Kowalski, Łosiewicz e Goryczka⁷⁶ estudaram o efeito de camadas de quitosana obtidas por deposição eletroforética (do inglês: *Electrophoretic Deposition – EPD*) sobre a superfície da liga com memória de forma de NiTi. O objetivo principal do estudo foi avaliar a técnica de EPD para obtenção de filmes uniformes e com espessura controlada, pois, essas são características essenciais para revestimentos aplicados sobre a superfície de ligas de NiTi para que possam inibir ou, no mínimo, diminuir a liberação de íons de níquel, potencialmente tóxicos ao corpo humano, que ocorre naturalmente quando a liga de NiTi está em contato com fluidos corporais em aplicações biomédicas. Os principais motivos apontados pelos autores para utilização de um revestimento formado por um polímero natural (quitosana, neste caso) são a possibilidade de obtenção de filmes à temperatura ambiente e com características mais elásticas e biocompatíveis, com o intuito de não afetar a propriedade de memória de forma das ligas de NiTi. Os resultados obtidos apontam para o sucesso da técnica de EPD para produção de revestimentos uniformes e com espessura controlada sobre vários tipos de substrato. No entanto, os autores não realizaram estudos para medir a possível inibição ou diminuição na liberação de íons de níquel a partir da liga de NiTi revestida com camadas de quitosana, dessa forma, estudos posteriores devem ser realizados no intuito de avaliar as propriedades inibidoras das camadas de quitosana, além das suas propriedades biocompatíveis.

Goryczka *et al.*,⁷⁷ avaliaram a estrutura física de camadas de quitosana–ZnO depositadas eletroforéticamente sobre a superfície de ligas de memória de forma de NiTi. Os autores observaram que dependendo dos parâmetros utilizados no processo de deposição, diferentes tipos de estruturas foram obtidos para os revestimentos compósitos, variando de amorfo, superfície lisa e contínua até uma granulação mais grosseira com formação de aglomerados. Nota-se, portanto, a necessidade de realização de outros ensaios para validar as propriedades do revestimento compósito para aplicações em sistemas biológicos como, por exemplo, testes de corrosão e de bioatividade.

Mohammadi *et al.*,⁷⁸ estudaram o efeito simultâneo da anodização seguida da deposição de um revestimento de quitosana–heparina na compatibilidade sanguínea e na resistência à corrosão de ligas de NiTi (Nitinol). Os autores também investigaram o papel desses processos de modificação na cinética de liberação de heparina e a interação entre a superfície modificada e o tecido celular circundante. Os resultados dos testes eletroquímicos mostraram que o revestimento compósito foi capaz de inibir a liberação de íons de níquel em comparação a amostra apenas anodizada. Além disso, foi observada uma liberação controlada de heparina nas amostras de Nitinol revestidas com o compósito quitosana–heparina, o que levou

a uma melhora significativa da compatibilidade sanguínea e celular do sistema avaliado com potencial aplicação na produção de biomateriais implantáveis (*stent* coronário). No entanto, os autores apontam a necessidade de realização de mais ensaios *in vitro* e *in vivo* no intuito de avaliar o papel do revestimento associado à anodização da superfície do Nitinol na redução da reestenose (resposta exacerbada a injúria mecânica na parede do vaso sanguíneo, levando a uma formação excessiva de tecido).

Say e Aksakal⁷⁹ analisaram a biodegradação *in vitro* de revestimentos de hidroxiapatita dopados com prata/selênio/quitosana aplicados sobre ligas de NiTi (Nitinol) para aplicações biomédicas. Os revestimentos obtidos foram livres de defeitos. O comportamento de degradação dos revestimentos foi avaliado por medidas de perda de peso e da taxa de liberação de íons por imersão em diferentes períodos de tempo em ambiente de fluido corporal simulado (SBF). Os resultados mostraram que os revestimentos biocerâmicos possuem boa adesão e podem diminuir ou até mesmo prevenir a degradação e liberação de íons metálicos, principalmente os íons de Ni tóxicos do substrato (NiTi), sendo, portanto, adequados para melhorar as propriedades biocompatíveis do Nitinol para aplicações em biomedicina.

Fathyunes e Sheykholslami⁸⁰ avaliaram o efeito do tratamento térmico alcalino e da aplicação de um revestimento compósito bioativo de hidroxiapatita/quitosana na modificação da superfície da liga de Nitinol para aplicações biomédicas. Os resultados mostraram que o pré-tratamento superficial do Nitinol favoreceu a formação das fases rutilo e titanato de sódio. Além disso, o pré-tratamento também diminuiu de forma significativa a liberação de íons de Ni na solução fisiológica (de 126,6 para 5,3 ppm, após 10 dias de imersão), sem afetar de forma negativa a superelasticidade da liga de NiTi. Já o revestimento compósito de hidroxiapatita/quitosana, aplicado à superfície pré-tratada do Nitinol, apresentou uma morfologia uniforme e livre de defeitos (rachaduras). Os resultados dos testes de corrosão mostraram que o pré-tratamento e a aplicação do revestimento compósito aumentaram a resistência à corrosão do Nitinol. Dessa forma, os resultados comprovaram a eficiência da modificação da superfície da liga de NiTi para aplicações biomédicas.

Jabłoński *et al.*,⁸¹ estudaram o impacto de revestimentos formados por quitosana/metais nobres (nanopartículas de prata ou ouro) aplicados sobre a superfície da liga de NiTi ativada plasmóquimicamente. Os autores avaliaram o efeito do revestimento compósito na funcionalização da superfície do Nitinol com relação à molhabilidade, resistência à corrosão, liberação de íons e citotoxicidade. Os resultados mostraram que a funcionalização da superfície do Nitinol com os revestimentos à base de quitosana aumentou a hidrofiliabilidade do sistema (diminuição do ângulo de contato com a água), aumentou a rugosidade superficial, melhorou a resistência à corrosão e apresentou uma boa biocompatibilidade quando comparado à liga de NiTi sem revestimento ou apenas revestida com uma camada de

quitosana pura. Dessa forma, os autores concluíram que a funcionalização da superfície tem potencial promissor para aplicações biomédicas, pois pode reduzir infecções associadas a micro-organismos patogênicos, facilitando uma adequada osseointegração entre o tecido ósseo e a superfície do implante, sem grandes efeitos nocivos ao sistema fisiológico, devido à biocompatibilidade do sistema proposto baseado nas condições de tratamento de plasma da superfície do substrato (NiTi) com posterior deposição dos revestimentos compósitos à base de quitosana e nanopartículas de Au e Ag.

Zhuikova *et al.*,⁸² avaliaram o efeito de filmes finos formados por quitosana/ κ -carragenina aplicados para modificação da superfície do Nitinol (NiTi). Os autores estudaram o efeito do revestimento formado pela combinação dos polissacarídeos naturais (quitosana e κ -carragenina) sobre as características físico-químicas e biológicas da superfície do Nitinol. Os resultados mostraram que a aplicação do revestimento na superfície da liga de NiTi modificou suas propriedades como, por exemplo, sua hidrofiliabilidade, rugosidade e citotoxicidade. Os autores concluíram que a aplicação de filmes multicamadas melhoraram as propriedades da superfície do Nitinol e não são tóxicas ao tecido celular; dessa forma, os revestimentos formados pela combinação dos polissacarídeos podem ser aplicados em engenharia óssea na forma de camadas citocompatíveis. Outros ensaios podem ser realizados no intuito de avaliar a possível capacidade de proteção contra corrosão em meio fisiológico do revestimento de quitosana/ κ -carragenina, com o objetivo de diminuir a liberação de íons de Ni formados durante a oxidação do Nitinol e que são potencialmente tóxicos aos ambientes biológicos.

Kersani *et al.*,⁸³ avaliaram o efeito do revestimento à base de quitosana/policlodextrina, carregado com sinvastatina, e aplicado sobre *stents* de Nitinol para prevenir a reestenose (hiperplasia neointimal ou neoaterosclerose, formação excessiva de tecido muscular em segmento tratado com *stent*). Os autores observaram que a concentração de sinvastatina no revestimento pode ser controlada pela quantidade utilizada no processo de formação do revestimento ou pelo controle da espessura do revestimento formado. Os resultados também mostraram que o revestimento não é danificado no processo de inserção do *stent* no cateter utilizado para entrega local do dispositivo no corpo. Além disso, os tratamentos posteriores ao processo de formação do revestimento (térmico e enxágue) melhoraram as propriedades de liberação do fármaco e a citocompatibilidade do sistema. Os autores concluíram que a principal vantagem do sistema de revestimento avaliado é a capacidade de carregar doses mais altas de medicamentos em comparação aos sistemas de *stents* ativos revestidos clássicos. A próxima etapa do estudo será avaliar *in vivo* a capacidade de redução da hiperplasia neointimal dos *stents* revestidos com doses adequadas de sinvastatina.

Em outro estudo, Say, Aksakal e Sinirlioglu⁸⁴ investigaram a eficiência antibacteriana e a viabilidade celular do

revestimento biocerâmico à base de hidroxiapatita (HA) co-substituído com combinações de prata/selênio/quitosana aplicado sobre a liga de Ni-Ti. Os autores estudaram três tipos de revestimentos (apenas HA, HA/prata e HA/selênio – quitosana), e obtiveram camadas homogêneas, livres de defeitos e com morfologia superficial rugosa. Os testes *in vitro* mostraram que a atividade antibacteriana do revestimento biocerâmico foi consideravelmente aumentada com a adição da prata; contudo, a adição de Ag diminuiu a viabilidade celular do revestimento. No entanto, a adição de selênio e da quitosana aumentou a viabilidade celular, porém, não apresentou nenhum efeito significativo na propriedade antibacteriana. Dessa forma, os resultados mostraram que através do ajuste adequado dos componentes utilizados para co-substituir o revestimento à base de hidroxiapatita as propriedades biocompatíveis da liga de Ni-Ti podem ser melhoradas para aplicações biomédicas.

As técnicas mais utilizadas para obtenção de revestimentos de quitosana pura ou na forma de compósitos para funcionalizar a superfície do Nitinol são a deposição eletroforética (eletrodeposição) e as técnicas de imersão em solução/suspensão (Tabela 1). A facilidade operacional, aliado ao relativo baixo custo e a capacidade de adequação para produção em larga escala, justifica o interesse nessas técnicas de obtenção de revestimentos.^{13,55} Outra técnica que merece destaque atualmente para a deposição de fibras poliméricas *in situ* é a fiação por sopro em solução (*Solution blow spinning – SBS*); a técnica permite produzir fibras a baixo custo para diferentes aplicações biomédicas.^{86–88} Com relação as técnicas utilizadas para produção de dispositivos biomédicos metálicos com geometrias complexas, destaca-se a abordagem baseada na manufatura aditiva (impressão 3D), adequada para construir moldes para produção de materiais com estrutura tridimensional requerida para aplicações no corpo. Dessa forma, as ligas de NiTi podem ser processadas utilizando diferentes técnicas baseadas em manufatura aditiva para produção de materiais com estrutura e qualidade desejadas, por meio do processo de fusão e consolidação das camadas do material no molde utilizado na manufatura do dispositivo biomédico, como, por exemplo, fusão em leito de pó a laser (*laser powder bed fusion – LPBF*), fabricação aditiva de arco de arame (*wire-arc additive manufacturing – WAAM*), fabricação aditiva ultrassônica (*ultrasonic additive manufacturing – UAM*), deposição de energia direcionada (*directed energy deposition – DED*), entre outras. A técnica LPBF destaca-se por ser adequada para manufatura de estruturas complexas de componentes metálicos quando um acabamento superficial de melhor qualidade é requerido.⁸⁹

Observa-se que a maior parte das aplicações dos revestimentos compósitos à base de quitosana concentra-se na área biomédica (Figura 3). Desse modo, a escolha do material que será utilizado para funcionalizar a superfície da liga de NiTi depende de suas propriedades biocompatíveis, com o intuito de melhorar a interação entre o Nitinol e o tecido celular para evitar, ou pelo menos diminuir, processos

Tabela 1. Principais técnicas de obtenção de revestimentos à base de quitosana para funcionalização da liga de NiTi (Nitinol).

Técnica	Referência
Eletrodeposição/Deposição Eletroforética (<i>Electrophoretic Deposition – EPD</i>)	60,62,66,73,74,76,77,80
Imersão (<i>Dip coating</i> ou <i>Sol-Gel</i> ou <i>Layer-by-Layer</i>)	58,63,64,67,70,72,75,78,79,81,82,84,85
<i>Spin Coating</i>	68,69
Deposição de Laser Pulsado (<i>Pulsed Laser Deposition – PLD</i>)	65
Eletrofiação (<i>Electrospinning</i>)	83
Método de Automontagem Eletrostática (<i>Electrostatic Self-Assemble Method</i>)	61

inflamatórios locais como os causados pela liberação de íons tóxicos (Ni²⁺) ou pela baixa interação química entre a liga metálica e o tecido celular, para, dessa forma, produzir implantes (ortopédicos, ortodônticos, cardiovasculares, entre outros) com uma maior vida útil do sistema e com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e a recuperação do paciente.^{36,54,57,90} É importante destacar que vários testes de biocompatibilidade são necessários para selecionar e avaliar a capacidade de aplicação de um biomaterial como produto final na indústria biomédica.⁹¹

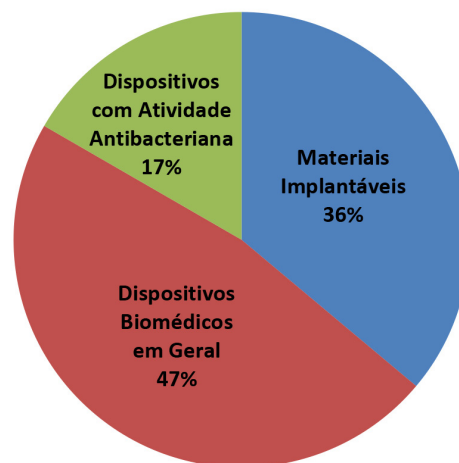


Figura 3. Principais aplicações da liga de NiTi (Nitinol) funcionalizada com revestimentos à base de quitosana

A Tabela 2 mostra os principais tipos de compostos utilizados em associação com a quitosana para formação de revestimentos compósitos aplicados para modificação da superfície da liga de NiTi.

De modo geral, a quitosana é utilizada como uma matriz polimérica, devido à sua capacidade de formação de filme, para servir de base (ou ancoradouro) de compostos com propriedades específicas para cada tipo de aplicação.^{27,29,36} Desse modo, a matriz de quitosana pode ser impregnada com diferentes espécies de compostos, orgânicos e/ou inorgânicos, graças à capacidade de formação de interações entre a estrutura química da molécula de quitosana

Tabela 2. Compostos utilizados para formação de revestimentos compósitos de quitosana para modificação da superfície do Nitinol (NiTi).

Composto	Referência
Compostos à base de Cálcio (Hidroxiapatita/Apatita/Fosfato de Cálcio)	60,62,64,67,79,80,84
Heparina	59–61,63,64,78
Nanopartículas de Prata (AgNPs)	66,74,79,81,84
Nanopartículas de Ouro (AuNPs)	73,81
Selênio	79,84
Fármacos	67,83
Nanotubos de Carbono	62
Gelatina	75
κ -Carragena	82
Óxido de Zinco (ZnO)	77
Hialuronano	58
Alginato	72
Poli-Ciclodextrina	83
Sulfato Dextrano	70
Biovidro (<i>Bioglass</i>)	60
Hirudina Recombinante	59

(Figura 1), como ligações hidrogênio ou formação de complexos metálicos, e os demais componentes do material compósito.^{27,29,54} Observa-se que os principais compostos utilizados em associação com a quitosana são aqueles com propriedades biocompatíveis, uma vez que o foco principal da maioria dos estudos é a utilização do sistema formado pela liga de NiTi modificada com o revestimento compósito na área biomédica, principalmente na produção de implantes.^{5,27,57} É importante destacar que outros tipos de revestimentos também podem ser utilizados para funcionalização da superfície das ligas de NiTi, por exemplo, revestimentos metálicos⁹² e cerâmicos.⁹³ No entanto, como já mencionado anteriormente, as principais vantagens na utilização da quitosana para produção biorrevestimentos são a sua versatilidade para produção de diferentes compósitos e sua natureza biocompatível que podem garantir uma maior faixa de aplicações.

3. Considerações Finais e Perspectivas para Futuros Trabalhos

Após a avaliação dos trabalhos disponíveis na literatura de artigos científicos, nota-se que a maior parte das aplicações do sistema formado pela liga com memória de forma de NiTi (Nitinol) funcionalizada com revestimentos à base de quitosana concentra-se no setor de produção de bioimplantes, principalmente implantes ortopédicos, ortodônticos e cardiovasculares. Observa-se, também, que a maioria dos trabalhos refere-se a estudos iniciais, em escala laboratorial, sendo que a maior parte não realizou testes *in vivo*. Desse modo, o objetivo principal dos estudos

foi o de elucidar os princípios básicos de interação entre a liga de NiTi e o sistema de revestimento, além de avaliar a biocompatibilidade do sistema no meio fisiológico para possíveis aplicações no setor biomédico. De modo geral, os resultados dos estudos mostraram um aumento na biocompatibilidade e na resistência à corrosão em meio fisiológico da liga de NiTi funcionalizada com revestimentos à base de quitosana, esses benefícios podem ser explicados pela união das propriedades biocompatíveis da quitosana e dos materiais utilizados na formação de compósitos, além da capacidade de formação de uma barreira polimérica protetora na superfície do Nitinol capaz de impedir ou pelo menos diminuir a liberação de íons tóxicos (Ni^{2+}) na região do implante, com destaque para os revestimentos compósitos à base de quitosana com nanopartículas metálicas⁷³ e hidroxiapatita.^{79,80}

No entanto, nota-se uma relativa pequena quantidade de trabalhos publicados até o momento, apesar da importância da aplicação da liga de NiTi no setor biomédico. Dessa forma, futuros trabalhos poderão focar no estudo *in vivo* dos sistemas formados pelo Nitinol modificado com revestimentos biocompósitos para garantir aplicações mais específicas. Além disso, estudos combinados dos sistemas já avaliados como, por exemplo, unir compostos orgânicos e inorgânicos à matriz de quitosana e a avaliação de outros fármacos com propriedades anti-inflamatórias, além da otimização das condições utilizadas no processo de obtenção dos sistemas podem ser avaliados. Portanto, nota-se a importância do estudo de novos materiais compósitos à base de quitosana, ou um maior aprofundamento no estudo dos sistemas já existentes, para funcionalizar a superfície da liga de NiTi e, desse modo, garantir um maior campo de aplicação no setor biomédico.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq/Brasil (Processos: 308251/2020-2, 150263/2022-8 e 317222/2023-6), à Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Paraíba (FAPESQ) pelo suporte financeiro e à Coordenação Brasileira de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Contribuições do Autor

José Anderson Machado Oliveira: Conceituação, Pesquisa, Curadoria de dados, Redação do rascunho original, Redação-revisão e edição. **Josiane Dantas Costa:** Curadoria de dados, Visualização e Redação do rascunho original. **Arthur Filgueira de Almeida:** Conceituação, Pesquisa, e Redação do rascunho original. **Ana Regina Nascimento Campos:** Administração de projetos, Validação, Redação-revisão e edição. **Aureliano**

Xavier dos Santos: Administração de projetos, Redação-revisão e edição. **Renato Alexandre Costa de Santana:** Administração de projetos, Validação, Redação-revisão e edição.

Referências Bibliográficas

- Pires, A. L. R.; Bierhalz, A. C. K.; Moraes, A. M.; Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. *Química Nova* **2015**, *38*, 957. [[Crossref](#)]
- Manivasagam, G.; Dhinasekaran, D.; Rajamanickam, A.; Biomedical Implants: Corrosion and its Prevention - A Review. *Recent Patents on Corrosion Science* **2010**, *2*, 40. [[Crossref](#)]
- Österberg, M.; Henn, K. A.; Farooq, M.; Valle-Delgado, J. J.; Biobased Nanomaterials—The Role of Interfacial Interactions for Advanced Materials. *Chemical Reviews* **2023**, *123*, 2200. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Amukarimi, S.; Mozafari, M.; Biodegradable magnesium-based biomaterials: An overview of challenges and opportunities. *MedComm* **2021**, *2*, 123. [[Crossref](#)]
- Shabalovskaya, S.; Rondelli, G.; Rettenmayr, M.; Nitinol surfaces for implantation. *Journal of Materials Engineering and Performance* **2009**, *18*, 470. [[Crossref](#)]
- Lia Fook, N. C. M.; Costa, J. D.; Sousa, M. B.; Alves, J. J. N.; Araújo, C. J.; Campos, A. R. N.; Santana, R. A. C.; Evaluation of the corrosion resistance of welded Ni-Ti wires for orthodontic use. *Materials Today: Proceedings* **2019**, *14*, 678. [[Crossref](#)]
- De Souza, E. F.; da Silva, P. C. S.; Grassi, E. N. D.; de Araújo, C. J.; de Lima, A. G. B.; Critical frequency of self-heating in a superelastic Ni-Ti bellville spring: Experimental characterization and numerical simulation. *Sensors* **2021**, *21*, 2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Araújo, M. S. D. O.; Grassi, E. N. D.; De Araújo, C. J.; Fatigue tests of superelastic NiTi wires: An analysis using factorial design in single cantilever bending. *Smart Materials and Structures* **2021**, *30*, 1. [[Crossref](#)]
- Montenegro, E. O. S.; Grassi, E. N. D.; Simões, J. B.; Sales da Silva, P. C.; de Araújo, C. J.; NiTi shape memory alloy cellular meshes: Manufacturing by investment casting and characterization. *Smart Materials and Structures* **2020**, *29*, 1. [[Crossref](#)]
- Da Cruz Gomes, A. A.; Grassi, E. N. D.; Da Silva, P. C. S.; De Araújo, C. J.; Mechanical behavior of a NiTi superelastic bone plate obtained by investment casting assisted by additive manufacturing. *Smart Materials and Structures* **2021**, *30*, 1. [[Crossref](#)]
- Gomes da Silva, G. T.; Grassi, E. N. D.; de Amorim Jr, W. F.; de Araújo, C. J.; Pull-out resistance of shape memory alloy nickel-titanium ribbons embedded in silicone matrix for development of flexible composites. *Journal of Intelligent Material Systems and Structures* **2021**, *32*, 430. [[Crossref](#)]
- Dudek, K.; Goryczka, T.; Dulski, M.; Psiuk, B.; Szurko, A.; Lekston, Z.; Functionalization of the Implant Surface Made of NiTi Shape Memory Alloy. *Materials (Basel)*. **2023**, *16*, 1. [[Crossref](#)]
- Nathanael, A. J.; Oh, T. H.; Biopolymer coatings for biomedical applications. *Polymers (Basel)* **2020**, *12*, 1. [[Crossref](#)]
- Su, L.; Feng, Y.; Wei, K.; Xu, X.; Liu, R.; Chen, G.; Carbohydrate-Based Macromolecular Biomaterials. *Chemical Reviews* **2021**, *121*, 10950. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Yu, S.; Shi, W.; Houshyar, S.; Wang, X.; Ma, P.; Preparation and performances of coated polypropylene hernia mesh with natural biomaterials. *Colloids and Interface Science Communications* **2021**, *45*, 100535. [[Crossref](#)]
- Thomé, I. P. S.; Dagostin, V. S.; Piletti, R.; Pich, C. T.; Riella, H. G.; Angioletto, E.; Fiori, M. A.; Bactericidal low density polyethylene (LDPE) urinary catheters: Microbiological characterization and effectiveness. *Materials Science and Engineering C* **2012**, *32*, 263. [[Crossref](#)]
- Al Meslmani, B. M.; Mahmoud, G. F.; Sommer, F. O.; Lohoff, M. D.; Bakowsky, U.; Multifunctional network-structured film coating for woven and knitted polyethylene terephthalate against cardiovascular graft-associated infections. *International Journal of Pharmaceutics* **2015**, *485*, 270. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Mao, Y.; Meng, Y.; Li, S.; Li, Y.; Guidoin, R.; Qiao, Y.; Zhang, Z.; Brochu, G.; Tang, J.; Wang, L.; Comparative study on nanofiber containing polypropylene-based composite mesh for abdominal wall hernia repair. *Materials and Design* **2021**, *212*, 110227. [[Crossref](#)]
- Jaisankar, E.; Azarudeen, R. S.; Thirumarimurugan, M.; Nanoparticle-mediated polycaprolactone based nanofiber mats for enhanced apoptosis of breast cancer cell line with improved cell viability of fibroblast cell line: Controlled drug release and antimicrobial assay. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2023**, *84*, 104451. [[Crossref](#)]
- Xie, Y.; Yu, B.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Li, P.; Zhang, Q.; Duan, S.; Ding, X.; Xu, F. J.; Antibacterial plasticizers based on bio-based engineering elastomers for medical PVC: Synthesis, characterization and properties. *Polymer Chemistry* **2021**, *12*, 1114. [[Crossref](#)]
- Sharma, D.; Jia, W.; Long, F.; Pati, S.; Chen, Q.; Qyang, Y.; Lee, B.; Choi, C. K.; Zhao, F.; Polydopamine and collagen coated micro-grated polydimethylsiloxane for human mesenchymal stem cell culture. *Bioactive Materials* **2019**, *4*, 142. [[Crossref](#)]
- Sola, D.; Alamri, S.; Lasagni, A. F.; Artal, P.; Fabrication and characterization of diffraction gratings in ophthalmic polymers by using UV direct laser interference patterning. *Applied Surface Science* **2019**, *476*, 128. [[Crossref](#)]
- Wang, X. W.; Fang, W.; Li, Y. J.; Long, X.; Cai, H. X.; Synovial fluid levels of VEGF and FGF-2 before and after intra-articular injection of hyaluronic acid in patients with temporomandibular disorders: a short-term study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **2021**, *59*, 64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Liu, H.; Chen, R.; Wang, P.; Fu, J.; Tang, Z.; Xie, J.; Zhang, Y.; Wang, J.; Cheng, H.; Electrospun polyvinyl alcohol-chitosan dressing stimulates infected diabetic wound healing with combined reactive oxygen species scavenging and antibacterial abilities. *Carbohydrate Polymers* **2023**, *316*, 121050. [[Crossref](#)]
- Navarro, M.; Michiardi, A.; Castaño, O.; Planell, J. A.; Biomaterials in orthopaedics. *Journal of the Royal Society Interface* **2008**, *5*, 1137. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

26. Oliveira, J. A. M.; Dantas, D. L.; Santana, R. A. C. de; Campos, A. R. N.; Wanderley Neto, A. de O.; Aspectos teóricos da deposição eletroforética de revestimentos de quitosana. *Educação Ciência e Saúde* **2020**, *7*, 245. [Crossref]
27. Silva, A. O.; Cunha, R. S.; Hotza, D.; Machado, R. A. F.; Chitosan as a matrix of nanocomposites: A review on nanostructures, processes, properties, and applications. *Carbohydrate Polymers* **2021**, *272*, 118472. [Crossref] [PubMed]
28. Rinaudo, M.; Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science* **2006**, *31*, 603. [Crossref]
29. Zargar, V.; Asghari, M.; Dashti, A.; A Review on Chitin and Chitosan Polymers: Structure, Chemistry, Solubility, Derivatives, and Applications. *ChemBioEng Reviews* **2015**, *2*, 204. [Crossref]
30. Verma, C.; Kumar, A. M.; Mazumder, M. A. J.; Quraishi, M. A.; Em *Chitin-Chitosan - Myriad Functionalities in Science and Technology* **2018**. [Crossref]
31. Prabakaran, M.; Mano, J. F.; Chitosan-based particles as controlled drug delivery systems. *Drug Delivery: Journal of Delivery and Targeting of Therapeutic Agents* **2005**, *12*, 41. [Crossref] [PubMed]
32. Egorov, A. R.; Kurasova, M. N.; Khubiev, O.; Bogdanov, N. A.; Tskhovrebov, A. G.; Kirichuk, A. A.; Khrustalev, V. N.; Rubanik, V. V.; Kritchenkov, A. S.; Ciprofloxacin chitosan conjugate: combined antibacterial effect and low toxicity. *Mendeleev Communications* **2022**, *32*, 774. [Crossref]
33. Wahjuningrum, D. A.; Cahyani, F.; Setiawan, F.; Dianti, E.; Sampoerno, G.; Saraswati, W.; Rahman Nurdianto, A.; Bhardwaj, A.; Chitosan as Bone Scaffold and Graft Materials for Bone Regeneration: A Systematic Review. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences* **2022**, *18*, 541. [Crossref]
34. Linju, M. C.; Rekha, M. R.; Proline conjugated chitosan as wound healing material: In vitro studies on the influence of the scaffold on collagen production and wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules* **2023**, *242*, 124688. [Crossref]
35. Liu, Y.; Kai, Y.; Yang, H.; Biodegradable fish gelatin/chitosan-based active films alter chill-stored golden pomfret (*Trachinotus blochii*) metabolites mainly through modulating four metabolic pathways. *Food Packaging and Shelf Life* **2023**, *36*, 101046. [Crossref]
36. Avcu, E.; Baştan, F. E.; Abdullah, H. Z.; Rehman, M. A. U.; Avcu, Y. Y.; Boccaccini, A. R.; Electrophoretic deposition of chitosan-based composite coatings for biomedical applications: A review. *Progress in Materials Science* **2019**, *103*, 69. [Crossref]
37. Zhitomirsky, I.; Electrophoretic deposition of organic-inorganic nanocomposites. *Journal of Materials Science* **2006**, *41*, 8186. [Crossref]
38. Tabesh, E.; Salimijazi, H. r.; Kharaziha, M.; Mahmoudi, M.; Hejazi, M.; Development of an in-situ chitosan-copper nanoparticle coating by electrophoretic deposition. *Surface and Coatings Technology* **2019**, *364*, 239. [Crossref]
39. Zhai, X.; Li, K.; Guan, F.; Sun, C.; Duan, J.; Hou, B.; Corrosion behavior of the chitosan-zinc composite films in sulfate-reducing bacteria. *Surface and Coatings Technology*. **2018**, *344*, 259. [Crossref]
40. Thinakaran, S.; Loordhuswamy, A. M.; Venkateshwapuram Rengaswami, G. D.; Electrophoretic deposition of chitosan/nano silver embedded micro sphere on centrifugal spun fibrous matrices – A facile biofilm resistant biocompatible material. *International Journal of Biological Macromolecules* **2020**, *148*, 68. [Crossref]
41. Farghali, R. A.; Fekry, A. M.; Ahmed, R. A.; Elhakim, H. K. A.; Corrosion resistance of Ti modified by chitosan-gold nanoparticles for orthopedic implantation. *International Journal of Biological Macromolecules* **2015**, *79*, 787. [Crossref] [PubMed]
42. Pang, X.; Zhitomirsky, I.; Electrodeposition of composite hydroxyapatite-chitosan films. *Materials Chemistry and Physics* **2005**, *94*, 245. [Crossref]
43. Casagrande, T.; Lawson, G.; Li, H.; Wei, J.; Adronov, A.; Zhitomirsky, I.; Electrodeposition of composite materials containing functionalized carbon nanotubes. *Materials Chemistry and Physics* **2008**, *111*, 42. [Crossref]
44. Mahlooji, E.; Atapour, M.; Labbaf, S.; Electrophoretic deposition of Bioactive glass – Chitosan nanocomposite coatings on Ti-6Al-4V for orthopedic applications. *Carbohydrate Polymers* **2019**, *226*, 115299. [Crossref]
45. Pishbin, F.; Mouriño, V.; Flor, S.; Kreppel, S.; Salih, V.; Ryan, M. P.; Boccaccini, A. R.; Electrophoretic deposition of gentamicin-loaded bioactive glass/chitosan composite coatings for orthopaedic implants. *ACS Applied Materials and Interfaces* **2014**, *6*, 8796. [Crossref] [PubMed]
46. Farrokhi-Rad, M.; Fateh, A.; Shahrabi, T.; Electrophoretic deposition of vancomycin loaded halloysite nanotubes-chitosan nanocomposite coatings. *Surface and Coatings Technology* **2018**, *349*, 144. [Crossref]
47. Oliveira, J. A. M.; de Santana, R. A. C.; Wanderley Neto, A. de O.; Characterization of the chitosan-tungsten composite coating obtained by electrophoretic deposition. *Progress in Organic Coatings* **2020**, *143*, 105631. [Crossref]
48. Oliveira, J. A. M.; de Santana, R. A. C.; Wanderley Neto, A. de O.; Electrophoretic deposition and characterization of chitosan-molybdenum composite coatings. *Carbohydrate Polymers* **2021**, *255*, 117382. [Crossref] [PubMed]
49. Li, X.; Niu, X.; Chen, Y.; Yuan, K.; He, W.; Yang, S.; Tang, T.; Yu, D. G.; Electro spraying micro-nano structures on chitosan composite coatings for enhanced antibacterial effect. *Progress in Organic Coatings* **2023**, *174*, 107310. [Crossref]
50. Suo, H.; Zhang, J.; Xu, M.; Wang, L.; Low-temperature 3D printing of collagen and chitosan composite for tissue engineering. *Materials Science and Engineering C* **2021**, *123*, 111963. [Crossref] [PubMed]
51. Jabłoński, P.; Kyzioł, A.; Pawcenis, D.; Pucelik, B.; Hebda, M.; Migdalska, M.; Krawiec, H.; Arruebo, M.; Kyzioł, K.; Electrostatic self-assembly approach in the deposition of bio-functional chitosan-based layers enriched with caffeic acid on Ti-6Al-7Nb alloys by alternate immersion. *Biomaterials Advances* **2022**, *136*, 212791. [Crossref]
52. Venkatesan, K.; Ganesan, A.; V, S. P.; Mary Mathew, A.; Pattanayak, D. K.; Fabrication of surface modified antibacterial Ti6Al4V alloy powder reinforced gelatin/chitosan composite scaffold for tissue engineering applications. *Advanced Powder Technology* **2023**, *34*, 104098. [Crossref]

53. Zhu, Z.; Yuan, Y.; Guo, J.; Luo, X.; Liu, S.; Miao, S.; Encapsulation of SOD in chitosan-coated gel particles of alginate or mixture of alginate and shellac for targeted intestinal delivery. *Food Hydrocolloids* **2023**, *142*, 108778. [[Crossref](#)]
54. Yi, H.; Wu, L.-Q.; Bentley, W. E.; Ghodssi, R.; Rubloff, G. W.; Culver, J. N.; Payne, G. F.; Biofabrication with Chitosan. *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 2881. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Besra, L.; Liu, M.; A review on fundamentals and applications of electrophoretic deposition (EPD). *Progress in Materials Science* **2007**, *52*, 1. [[Crossref](#)]
56. Boccaccini, A. R.; Keim, S.; Ma, R.; Li, Y.; Zhitomirsky, I.; Electrophoretic deposition of biomaterials. *Journal of the Royal Society Interface* **2010**, *7*, S581. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Thierry, B.; Winnik, F. M.; Merhi, Y.; Silver, J.; Tabrizian, M.; Bioactive coatings of endovascular stents based on polyelectrolyte multilayers. *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1564. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Yan-Hui, S.; Xiang-Qing, K.; Li, S. J.; Yang, R.; Jian, C.; Li, S. N.; Zhong, W.; Cao, K. J.; Biocompatibility of nitinol slices covalently coated by chitosan/heparin and chitosan/recombinant-hirudin in vitro. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* **2007**, *11*, 4308. [[Crossref](#)]
60. Sun, F.; Sask, K. N.; Brash, J. L.; Zhitomirsky, I.; Surface modifications of Nitinol for biomedical applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2008**, *67*, 132. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Dong, P.; Yuan, L.; Hao, W.; Xia, Y.; Da, G.; Wang, T.; Biocompatibility of chitosan/heparin multilayer coating on NiTi alloy. *Materials Science Forum* **2009**, *610–613*, 1179. [[Crossref](#)]
62. Grandfield, K.; Sun, F.; FitzPatrick, M.; Cheong, M.; Zhitomirsky, I.; Electrophoretic deposition of polymer-carbon nanotube-hydroxyapatite composites. *Surface and Coatings Technology* **2009**, *203*, 1481. [[Crossref](#)]
63. Dong, P.; Hao, W.; Xia, Y.; Da, G.; Wang, T.; Comparison Study of Corrosion Behavior and Biocompatibility of Polyethyleneimine (PEI)/Heparin and Chitosan/Heparin Coatings on NiTi alloy. *Journal of Materials Science and Technology* **2010**, *26*, 1027. [[Crossref](#)]
64. Schweizer, S.; Schuster, T.; Junginger, M.; Siekmeyer, G.; Taubert, A.; Surface modification of nickel/titanium alloy and titanium surfaces via a polyelectrolyte multilayer/calcium phosphate hybrid coating. *Macromolecular Materials and Engineering* **2010**, *295*, 535. [[Crossref](#)]
65. Mareci, D.; Cimpoesu, N.; Popa, M. I.; Electrochemical and SEM characterization of NiTi alloy coated with chitosan by PLD technique. *Materials and Corrosion* **2012**, *63*, 985. [[Crossref](#)]
66. Li, P.; Zhang, X.; Xu, R.; Wang, W.; Liu, X.; Yeung, K. W. K.; Chu, P. K.; Electrochemically deposited chitosan/Ag complex coatings on biomedical NiTi alloy for antibacterial application. *Surface and Coatings Technology* **2013**, *232*, 370. [[Crossref](#)]
67. Bao, L.; Liu, J. X.; Shi, F.; Zhang, L. P.; Jiang, Y. Y.; Liu, G. S.; Hu, Z. Q.; Rapid biomimetic deposition of drug-loaded apatite coatings. *Advanced Materials Research* **2013**, *712–715*, 439. [[Crossref](#)]
68. Yang, D.; Lü, X.; Hong, Y.; Xi, T.; Zhang, D.; The molecular mechanism of mediation of adsorbed serum proteins to endothelial cells adhesion and growth on biomaterials. *Biomaterials* **2013**, *34*, 5747. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Lü, X.; Qu, Y.; Hong, Y.; Huang, Y.; Zhang, Y.; Yang, D.; Zhang, F.; Xi, T.; Zhang, D.; A high-throughput study on endothelial cell adhesion and growth mediated by adsorbed serum protein via signaling pathway PCR array. *Regenerative Biomaterials* **2018**, *5*, 25. [[Crossref](#)]
70. Yan, Y.; Yang, W.; Hu, Y.; Cai, K.; Liu, P.; Surface modification of NiTi alloy via a TiN coating functionalized with biomimic multilayer films. *Materials Letters* **2014**, *120*, 155. [[Crossref](#)]
71. Sevost'Yanov, M. A.; Fedotov, A. Y.; Kolmakov, A. G.; Zabolotnyi, V. T.; Barinov, S. M.; Goncharenko, B. A.; Komlev, V. S.; Baikin, A. S.; Sergienko, K. V.; Teterina, A. Y.; Nasakina, E. O.; Leonova, Y. O.; Leonov, A. V.; Mechanical properties of nanostructured nitinol/chitosan composite material. *Inorganic Materials: Applied Research* **2014**, *5*, 344. [[Crossref](#)]
72. Jacques, A.; Devillers, S.; Arrotin, B.; Delhalle, J.; Mekhalif, Z.; Polyelectrolyte Multilayers Deposition on Nitinol Modified by In Situ Generated Diazonium in Gentle Conditions. *Journal of The Electrochemical Society* **2014**, *161*, G55. [[Crossref](#)]
73. Ahmed, R. A.; Fadl-Allah, S. A.; El-Bagoury, N.; El-Rab, S. M. F. G.; Improvement of corrosion resistance and antibacterial effect of NiTi orthopedic materials by chitosan and gold nanoparticles. *Applied Surface Science* **2014**, *292*, 390. [[Crossref](#)]
74. Goryczka, T.; Kokoszka, A.; Łosiewicz, B.; Dulski, M.; Martensitic transformation and shape memory effect in NiTi alloy covered by Chitosan/silver layer. *MATEC Web of Conferences* **2015**, *33*, 1. [[Crossref](#)]
75. Liu, P.; Zhao, Y.; Yan, Y.; Hu, Y.; Yang, W.; Cai, K.; Construction of extracellular microenvironment to improve surface endothelialization of NiTi alloy substrate. *Materials Science and Engineering C* **2015**, *55*, 1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
76. Kowalski, P.; Łosiewicz, B.; Goryczka, T.; Deposition of chitosan layers on NiTi shape memory alloy. *Archives of Metallurgy and Materials* **2015**, *60*, 171. [[Crossref](#)]
77. Goryczka, T.; Kokoszka, A.; Kowalski, P.; Łosiewicz, B.; Structure of chitosan-ZnO layers electrophoretically deposited on NiTi shape memory alloy. *Acta Physica Polonica A* **2016**, *130*, 1056. [[Crossref](#)]
78. Mohammadi, F.; Golafshan, N.; Kharaziha, M.; Ashrafi, A.; Chitosan-heparin nanoparticle coating on anodized NiTi for improvement of blood compatibility and biocompatibility. *International Journal of Biological Macromolecules* **2019**, *127*, 159. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
79. Say, Y.; Aksakal, B.; Silver/Selenium/Chitosan-doped Hydroxyapatite coatings on biological NiTi alloy: In vitro biodegradation analysis. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **2019**, *90*, 434. [[Crossref](#)]
80. Fathyunes, L.; Sheykholeslami, S. O. R.; The surface modification of Nitinol superelastic alloy with alkaline-heat treatment and hydroxyapatite/chitosan composite coating for biomedical applications. *Journal of Ultrafine Grained and Nanostructured Materials* **2020**, *53*, 166. [[Crossref](#)]
81. Jabłoński, P.; Hebda, M.; Pytlak, P.; Kyzioł, A.; Krawiec, H.; Grzesik, Z.; Kyzioł, K.; Impact of chitosan/noble metals-based coatings on the plasmochemically activated surface of NiTi alloy. *Materials Chemistry and Physics* **2020**, *248*, 122931. [[Crossref](#)]

82. Zhuikova, Y. V.; Zhuikov, V. A.; Zubareva, A. A.; Akhmedova, S. A.; Sviridova, I. K.; Sergeeva, N. S.; Varlamov, V. P.; Physicochemical and biological characteristics of chitosan/k-carrageenan thin layer-by-layer films for surface modification of nitinol. *Micron* **2020**, *138*, 102922. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
83. Kersani, D.; Mougín, J.; Lopez, M.; Degoutin, S.; Tabary, N.; Cazaux, F.; Janus, L.; Maton, M.; Chai, F.; Sobocinski, J.; Blanchemain, N.; Martel, B.; Stent coating by electrospinning with chitosan/poly-cyclodextrin based nanofibers loaded with simvastatin for restenosis prevention. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2020**, *150*, 156. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
84. Say, Y.; Aksakal, B.; Sinirlioglu, Z. A.; Silver/selenium/chitosan co-substituted bioceramic coatings of Ni–Ti alloy: Antibacterial efficiency and cell viability. *International Journal of Applied Ceramic Technology* **2022**, *19*, 2701. [[Crossref](#)]
85. López-Valverde, N.; López-Valverde, A.; Cortés, M. P.; Rodríguez, C.; Macedo De Sousa, B.; Aragoneses, J. M.; Bone Quantification Around Chitosan-Coated Titanium Dental Implants: A Preliminary Study by Micro-CT Analysis in Jaw of a Canine Model. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2022**, *10*, 1. [[PubMed](#)]
86. Dadol, G. C.; Kilic, A.; Tijjing, L. D.; Lim, K. J. A.; Cabatingan, L. K.; Tan, N. P. B.; Stojanovska, E.; Polat, Y.; Solution blow spinning (SBS) and SBS-spun nanofibers: Materials, methods, and applications. *Materials Today Communications* **2020**, *25*, 101656. [[Crossref](#)]
87. Daristotle, J. L.; Behrens, A. M.; Sandler, A. D.; Kofinas, P.; A Review of the Fundamental Principles and Applications of Solution Blow Spinning. *ACS Applied Materials and Interfaces* **2016**, *8*, 34951. [[Crossref](#)]
88. Mobaraki, M.; Liu, M.; Masoud, A. R.; Mills, D. K.; Biomedical Applications of Blow-Spun Coatings, Mats, and Scaffolds—A Mini-Review. *Journal of Composites Science* **2023**, *7*, 1. [[Crossref](#)]
89. Safaei, K.; Abedi, H.; Nematollahi, M.; Kordizadeh, F.; Dabbaghi, H.; Bayati, P.; Javanbakht, R.; Jahadakbar, A.; Elahinia, M.; Poorganji, B.; Additive Manufacturing of NiTi Shape Memory Alloy for Biomedical Applications: Review of the LPBF Process Ecosystem. *Jom* **2021**, *73*, 3771. [[Crossref](#)]
90. Abbas, A.; Hung, H. Y.; Lin, P. C.; Yang, K. C.; Chen, M. C.; Lin, H. C.; Han, Y. Y.; Atomic layer deposited TiO₂ films on an equiatomic NiTi shape memory alloy for biomedical applications. *Journal of Alloys and Compounds* **2021**, *886*, 161282. [[Crossref](#)]
91. Patel, S. K.; Behera, B.; Swain, B.; Roshan, R.; Sahoo, D.; Behera, A.; A review on NiTi alloys for biomedical applications and their biocompatibility. *Materials Today: Proceedings* **2020**, *33*, 5548. [[Crossref](#)]
92. Zhou, Y.; Li, M.; Cheng, Y.; Zheng, Y. F.; Xi, T. F.; Wei, S. C.; Tantalum coated NiTi alloy by PIIID for biomedical application. *Surface and Coatings Technology* **2013**, *228*, 2. [[Crossref](#)]
93. Rokaya, D.; Srimaneepong, V.; Qin, J.; Siraleartmukul, K.; Siritwongrungron, V.; Graphene Oxide/Silver Nanoparticle Coating Produced by Electrophoretic Deposition Improved the Mechanical and Tribological Properties of NiTi Alloy for Biomedical Applications. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* **2019**, *19*, 3804. [[Crossref](#)]