





A utilização da técnica de pulverização catódica reativa para a deposição de filmes finos de Nb_2O_5 na superfície da liga Ti-6Al-4V

The use of reactive sputtering technique for the deposition of Nb_2O_5 thin films on the Ti-6Al-4V alloy surface

Luiz Augusto Ramos Cintra Neto¹ , Leonardo Rodrigues Pietro¹ , João Pedro Lopes do Nascimento¹ , Murilo Oliveira Alves Ferreira¹ , Gabriella Teresinha Lima Teixeira¹ , Natália Bueno Leite¹ , Rogério Valentim Gelamo¹ , Jéferson Aparecido Moreto^{2,*} 

1. Universidade Federal do Triângulo Mineiro  – Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação – Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

2. Universidade Federal do Triângulo Mineiro  – Instituto de Ciências Tecnológicas e Exatas – Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

Autor correspondente: jeferson.moreto.uftm@gmail.com

Editor de seção: Antonio Renato Bigansolli 

Recebido: Ago. 29, 2022 **Aceito:** Jan 10, 2023

RESUMO

Apresentação: A implantação cirúrgica de biomateriais artificiais é a solução mais difundida para sanar problemas musculoesqueléticos e acaba sendo utilizada em diversas partes do corpo humano, como por exemplo: na reposição de ombros, joelhos, quadris, cotovelos, estruturas orodentais, dentre outras. O sucesso da utilização de biomateriais depende da sinergia com o organismo, bem como a sua degradação no ambiente corporal. Desta forma, a utilização de materiais que não sejam tóxicos ao organismo, que apresentem estabilidade e compatibilidade tecidual, que possuam boas propriedades químicas e físicas são alguns dos requerimentos desejados no setor biomédico. **Objetivo:** Motivar jovens pesquisadores a desenvolverem novas metodologias para a utilização do Nb_2O_5 em pesquisas aplicadas e inovadoras na área biomédica. **Métodos:** Revisão integrativa a respeito da utilização da técnica de pulverização catódica reativa para a deposição de filmes finos de Nb_2O_5 na superfície da liga Ti-6Al-4V. **Resultados:** Verificou-se que apesar das interessantes propriedades do Nb_2O_5 , existem pouquíssimos trabalhos na literatura que o utilizam para a funcionalização superficial de biomateriais. **Conclusão:** No presente trabalho, os últimos progressos referentes à obtenção de filmes finos de Nb_2O_5 via a técnica de pulverização catódica reativa foram apresentados e discutidos, trazendo importantes informações em relação às propriedades corrosivas e biofuncionais.

PALAVRAS-CHAVE: Titânio e suas ligas, Revestimento, Pentóxido de nióbio, Setor biomédico.

ABSTRACT

Background: The physiological implantation of biomaterials is the most widespread solution to remedy musculoskeletal problems and ends up being used in various parts of the human body, such as: transition of shoulders, knees, hips, orodental structures, among others. The successful use of biomaterials depends on their synergy with the body, as well as their degradation in the body environment. In this way, the use of materials that are not toxic to the organism, that present tissue stability and compatibility, that have good chemical and physical properties are some of the desired requirements in the biomedical sector. **Objective:** Motivate young researchers to develop new methodologies for the use of Nb_2O_5 in applied and innovative research in the biomedical area. **Methods:** Integrative review regarding the use of the reactive sputtering technique for the deposition of Nb_2O_5 thin films on the Ti-6Al-4V alloy surface. Despite the interesting properties of Nb_2O_5 , there are very few works in the literature that use it for the surface functionalization of biomaterials. **Conclusion:** In the present work, the latest advances regarding the obtainment of the Nb_2O_5 thin films by using reactive sputtering technique were presented and discussed, bringing important information regarding corrosive and biofunctional properties.

KEYWORDS: Titanium and its alloys, Coating, Niobium pentoxide, Biomedical sector.



INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida está associado à diminuição das funções dos órgãos e do potencial regenerativo dos tecidos. Em função disso, diversos esforços vêm sendo empenhados em nível mundial no que diz respeito ao desenvolvimento de materiais para dispositivos implantáveis biocompatíveis, cujas funções são substituir válvulas cardíacas, vasos, ossos, dentes, cartilagens, ligamentos, entre outras¹. O titânio e suas ligas se destacam quando o termo *biocompatibilidade* é considerado. A liga Ti-6Al-4V, amplamente utilizada como biomaterial, apresenta os elementos alumínio (Al) e vanádio (V) como os principais constituintes que podem ser liberados no organismo hospedeiro devido as propriedades do meio fisiológico. Infelizmente, o aumento de suas quantidades no corpo humano está relacionado a diversos malefícios como cânceres e processos neurodegenerativos²⁻⁵. Mesmo o titânio puro, considerado *body-friendly*, evoluiu negativamente na última década, uma vez que foi possível verificar o efeito nocivo das nanopartículas de dióxido de titânio (TiO₂)⁶⁻¹⁰.

Ao ser implantada, a superfície dos biomateriais interage imediatamente com o sangue e é rodeada por vesículas e proteínas, açúcares, lipídios e íons existentes no plasma sanguíneo. As características superficiais desses materiais influenciam nas alterações conformacionais das moléculas adsorvidas, na adesão e no recrutamento de células derivadas de tecidos, vasculares, inflamatórias e estromais¹¹. Do ponto de vista do desenvolvimento de novos materiais implantáveis, as modificações superficiais são essenciais para o melhoramento das propriedades biocompatíveis e osteoindutoras de diferentes dispositivos médicos⁸, apresentando importantes vantagens quando comparada à funcionalização a granel. Na funcionalização a granel, sistemas nanoparticulados são acrescentados na matriz metálica, levando a uma distribuição aleatória de nanopartículas na interface biomaterial/ambiente biológico. Todavia o tratamento superficial pode levar à distribuição mais eficiente dos agentes funcionalizadores na interface considerada⁷.

Conforme relatado na literatura, várias modificações superficiais podem ser usadas para melhorar as propriedades mecânicas e corrosivas desse tipo de material, como a nitretação, tratamentos térmicos, cementação sólida, anodização, *laser*, revestimento sol-gel, *grafting*, oxidação por plasma eletrolítico, deposição química a partir de fase vapor, e deposição física de vapor. Esta última técnica tem se mostrado uma ferramenta poderosa para o revestimento de materiais metálicos, proporcionando a formação de filmes finos homogêneos e com bons parâmetros de pureza, densidade e adesão^{3,12-28}. Na pulverização catódica reativa ou *sputtering* reativo é possível realizar a deposição de filmes finos utilizando um gás reativo na presença de um gás de trabalho inerte. Dependendo do gás reativo, é possível obter óxidos, nitretos, carbetos, sulfetos, oxycarbetos e oxinitretos²⁹.

A Fig. 1 apresenta um desenho esquemático de um sistema de pulverização catódica reativa. No desenho representativo é possível verificar a existência de uma fonte de corrente contínua responsável por manter o potencial e a corrente elétrica atuando sobre o eletrodo (comumente chamado de canhão) no qual é posicionada a fonte de material (alvo) a ser bombardeada por íons excitados pela fonte. Na parte superior (não mostrada neste esquema) encontra-se uma tampa removível que dá acesso ao interior da câmara. Além disso, outros dispositivos são necessários para o funcionamento do sistema, como válvulas para controle preciso dos gases a serem admitidos na câmara durante a descarga de plasma, porta-amostras, medidor de pressão e bombas de vácuo para garantir pressões mínimas da ordem de 10⁻⁶ Torr ou menores. O trabalho de Machuno et al. descreve com detalhes a montagem de um sistema de pulverização catódica³⁰. Considerando as propriedades atrativas do titânio e suas ligas e das diversas possibilidades de funcionalização deste material para diversas aplicações biomédicas, torna-se de extrema importância uma revisão sistemática sobre a utilização da técnica de pulverização catódica reativa para o revestimento desses biomateriais.

UTILIZAÇÃO DE LIGAS DE TITÂNIO PARA PRÓTESES

No que concerne a utilização de materiais para aplicações biomédicas, podem-se destacar os materiais metálicos, poliméricos e cerâmicos. Considerando as propriedades mecânicas, corrosivas e biofuncionais, os metais se sobressaem quando comparados aos demais materiais³¹⁻³³. As ligas de titânio possuem notável aplicabilidade no setor biomédico e, entre as diversas ligas, a de maior relevância atualmente é a Ti-6Al-4V (liga α + β)³⁴. Nesse sentido, essa liga se destaca por apresentar uma boa resistência mecânica, boa resistência ao processo de corrosão, baixa densidade (4,43 g·cm⁻³), módulo de Young relativamente baixo (101–120 GPa) e boa biocompatibilidade em comparação a outros biomateriais metálicos^{28,35-37}. A biocompatibilidade é um dos requisitos obrigatórios para o uso clínico de biomateriais. Essa propriedade pode ser definida como a capacidade de um material funcionar

in situ com resposta apropriada e previsível do hospedeiro em determinada aplicação³⁸, na qual, o termo *resposta do hospedeiro* se refere à soma total das consequências moleculares, celulares, orgânicas, teciduais e sistêmicas na fisiologia do hospedeiro como resultado da implantação do dispositivo³⁹.

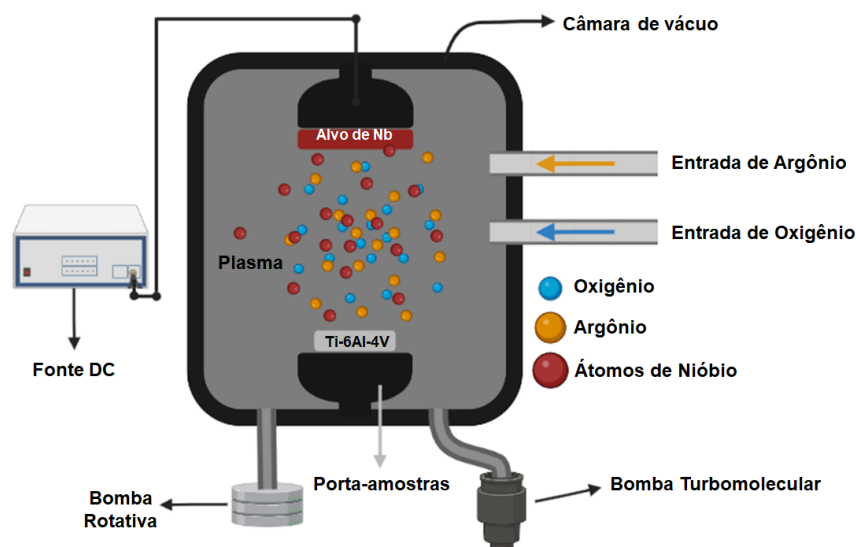


Figura 1: Desenho esquemático do sistema de pulverização catódica reativa.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Além das boas propriedades mecânicas da liga Ti-6Al-4V⁴⁰, torna-se importante mencionar sua boa resistência a processos de corrosão global e localizada em meio contendo íons agressivos. A boa resistência ao processo de corrosão se deve a formação de filmes passivos de TiO_2 na superfície do material⁴¹. Em outras palavras, quando o material metálico entra em contato com o meio circundante, uma película fina de óxido é formada espontaneamente na superfície do material devido à combinação com o oxigênio molecular (O_2) e o vapor de água presente. A utilização da liga Ti-6Al-4V como implantes em condições *in vivo* torna o biomaterial suscetível a eventos tribológicos e a processos de falha por fadiga. Além disso, a aplicação de cargas em condições estacionárias e/ou dinâmicas pode romper o filme de óxido que se forma espontaneamente na superfície do material, expondo-o a um processo de corrosão global ou localizada quando na presença de íons agressivos, tais como: Cl^- e F^- . Ademais, a sinergia dos processos supracitados podem resultar na liberação de partículas de Al e V que são prejudiciais à saúde, atuando como causadores de doenças tais como câncer, Alzheimer e Parkinson⁴²⁻⁴⁴.

A formação de uma barreira protetora na superfície da liga Ti-6Al-4V é de extrema importância, uma vez que poderá melhorar as propriedades corrosivas do material, impedir a migração de elementos nocivos para o corpo humano e aprimorar as propriedades biofuncionais. Dessa forma, um revestimento que protege uma superfície possui duas regiões interfaciais; uma fica de frente para a superfície do metal, ou seja, a interface de revestimento do metal, e a outra fica voltada para o ambiente, também chamada de interface de ambiente do revestimento. No primeiro caso, a adesão do revestimento ao substrato desempenha um papel determinante, enquanto no segundo caso, a adesão de espécies ambientais (químicas e biológicas) à superfície do substrato é crucial. De forma geral, o efeito conjunto das duas interfaces pode aumentar a durabilidade do revestimento e prolongar a vida útil do substrato. Em vista desses aspectos, a próxima seção se dedicará ao efeito da deposição de filmes finos de óxidos de níobio na superfície da liga Ti-6Al-4V via a técnica de pulverização catódica reativa.

O EFEITO DA DEPOSIÇÃO DE FILMES FINOS DE Nb_2O_5 NA SUPERFÍCIE DA LIGA TI-6AL-4V VIA A TÉCNICA DE PULVERIZAÇÃO CATÓDICA REATIVA

Os óxidos à base de níobio (Nb_xO_y) têm recebido atenção da comunidade científica na pesquisa de materiais nanoestruturados. Esses óxidos se apresentam em diferentes formas multiestequiométricas, tais como o monóxido

de nióbio (NbO), o dióxido de nióbio (NbO₂), o pentóxido de nióbio (Nb₂O₅) e uma série de óxidos ternários⁴⁵. O pentóxido de nióbio é considerado o óxido termodinamicamente mais estável no sistema Nb–O e pode ocorrer em forma polimorfa ou em um dos diversos polimorfos⁴⁵⁻⁴⁷. Essa diversidade de polimorfos podem ser obtidas por meio da variação de parâmetros experimentais e de técnicas. A Fig. 2 apresenta o diagrama de fase completo para o sistema Nb–O, o qual foi adaptado de Matsui e Naito⁴⁸.

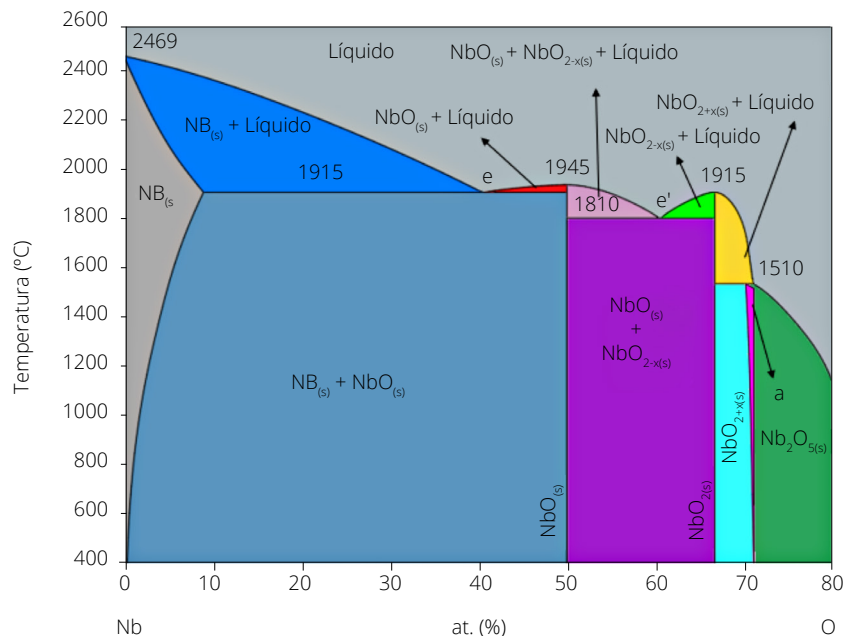


Figura 2: Diagrama de fase completo para o sistema Nb–O.

Fonte: Adaptada de Matsui e Naito⁴⁸.

Como pode ser verificado, o diagrama de fase do sistema Nb–O é bastante complexo, apresentando fases não estequiométricas com o aumento da temperatura e da concentração de oxigênio. O Nb₂O₅ possui uma série de propriedades físicas que o torna promissor para diversas aplicações. Com um estado de carga +5, a estrutura eletrônica do átomo de Nb é [Kr]4d⁰, ou seja, todos os elétrons estão ligados à banda 2p do oxigênio, justificando assim, o fato de que o Nb₂O₅ apresenta condutividade elétrica muito menor do que os outros óxidos de nióbio⁴⁹. Contudo, por se tratar de um material complexo, cujas propriedades dependem das técnicas de preparação e do meio em que será aplicado, é possível encontrar valores abrangentes de condutividade elétrica (10⁻⁶ - 10⁻¹³ S/cm)^{50,51}, de *band gap* (3,4 - 5,3 eV)⁵² e constante dielétrica em um range de 40 - 200, quando medida à uma frequência de 100 kHz⁴⁹.

Considerando que o Nb₂O₅ pode apresentar características únicas e que influencia nas propriedades mecânicas, corrosivas e biofuncionais dos biomateriais, o próximo tópico abordará estudos da funcionalização da liga Ti-6Al-4V com Nb₂O₅ via a técnica de pulverização catódica reativa para aplicações em dispositivos implantáveis.

Aplicações em dispositivos implantáveis

Existem pouquíssimos trabalhos relacionados ao efeito da deposição de filmes finos de Nb₂O₅ nas propriedades corrosivas e biofuncionais de ligas de titânio. Considerando o termo "*niobium pentoxide*" na página web operada pela editora anglo-holandesa Elsevier (*Science Direct*), pode-se verificar que nos últimos 20 anos cerca de 1.370 artigos foram publicados como representado esquematicamente pela Fig. 3a. Desse total de trabalhos, apenas 306 contemplam os termos "*niobium pentoxide / titanium alloy*" e apenas 81 artigos os tópicos "*niobium pentoxide / titanium alloy / reactive sputtering*" (Fig. 3b). Como pode ser verificado na Fig. 3, o desenvolvimento de novos biomateriais vem crescendo nas últimas décadas e, quando a busca é realizada referência a referência, verifica-se que esse grupo de pesquisa é correspondente da grande maioria das publicações, evidenciando a *expertise* na funcionalização da superfície da liga Ti-6Al-4V com filmes finos de Nb₂O₅ obtidos via a técnica de pulverização catódica reativa.

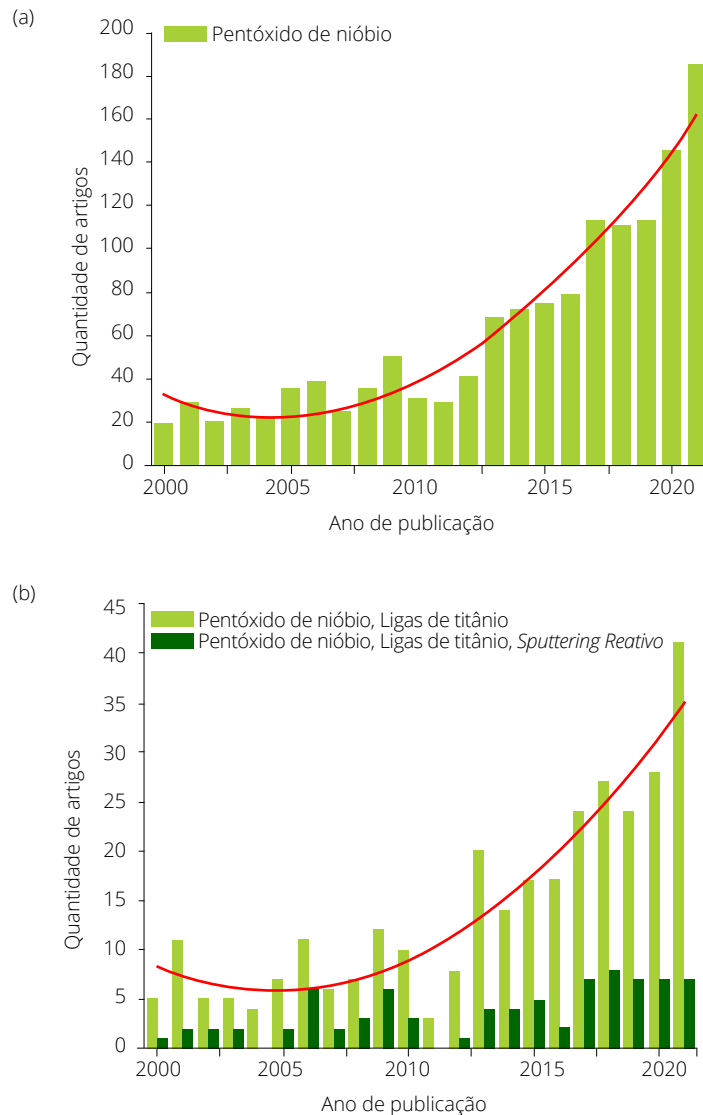


Figura 3: Busca na página web operada pela editora anglo-holandesa Elsevier (Science Direct) entre os anos de 2000 e 2021, considerando os termos (a) "Niobium pentoxide" e (b) "Niobium pentoxide / titanium alloy" e "Niobium pentoxide / titanium alloy / reactive sputtering".

Fonte: Elaborada pelos autores.

Além das propriedades interessantes que o nióbio pode oferecer, vale ressaltar que o Brasil detém mais de 90% das reservas de nióbio do mundo⁵³. Além disso, o estado de Minas Gerais possui a maior reserva lavrável do País, sendo que a Mina Barreiro, localizada na cidade de Araxá, corresponde a aproximadamente 80% da produção mundial. Apesar da comercialização do nióbio processado na forma da liga de ferro-nióbio e de outros produtos, torna-se necessário ampliar e disseminar a utilização desse material pelas indústrias do País. Ademais, é imprescindível fomentar, por meio da pesquisa, o desenvolvimento de novos produtos e compostos para uso em diversos setores, agregando valor a essa matéria-prima mineral com aplicações tecnológicas⁵⁴.

Kalisz et al. estudaram as propriedades mecânicas e eletroquímicas de camadas de Nb_2O_5 depositadas na superfície da liga Ti-6Al-4V via *sputtering*. Os revestimentos apresentaram boa aderência ao substrato e ausência de trincas. Além disso, o filme fino de Nb_2O_5 melhorou as propriedades mecânicas da liga, como dureza superficial e resistência ao desgaste⁵⁵. Segundo Ramírez et al., revestimentos de Nb_2O_5 preparados via *magnetron sputtering* também podem melhorar o desempenho de implantes dentários fabricados a partir de aços inoxidáveis⁵⁶. Baseado nesses achados, um importante estudo realizado por este grupo de pesquisa demonstrou as grandes potencialidades dos filmes finos de Nb_2O_5 depositados na superfície do aço inoxidável 316L via a técnica de

pulverização catódica reativa com grandes perspectivas de utilização na área odontológica como braquetes. Braquetes são peças integrantes de aparelhos ortodônticos fixos e atuam para movimentar e reposicionar os dentes. Os filmes finos de Nb_2O_5 foram caracterizados morfologicamente e estruturalmente via as técnicas de microscopia de força atômica, espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier, espectroscopia Raman e espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios-X⁵⁷.

Referente às propriedades biofuncionais, os revestimentos produzidos são menos tóxicos e induzem uma menor resposta inflamatória em células gengivais (linhagem celular HGF-1). Os revestimentos à base de Nb_2O_5 induziram nas superfícies das amostras caráter biocompatível com células fibroblásticas que assumiram a aparência fibroblástica alongada típica de células semelhantes a osteoblastos. Os resultados apresentados por Moreto et al.⁵⁷ estão de acordo com Eisenbarth et al.⁵⁸, que atribuem o aumento da viabilidade, da proliferação e da atividade mitocondrial e osteogênica dos implantes de titânio aos filmes à base de nióbio nas superfícies do substrato. A Fig. 4 mostra uma representação esquemática de como os filmes finos de Nb_2O_5 induzem uma menor resposta inflamatória em células gengivais no aço 316L.

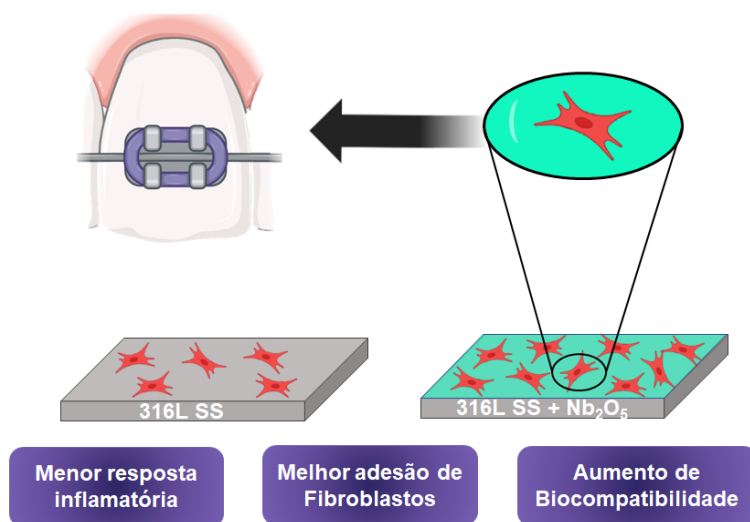


Figura 4: Representação esquemática mostrando o efeito dos filmes finos de Nb_2O_5 na resposta inflamatória de células gengivais da linhagem HGF-1. Pode-se verificar que os filmes finos de Nb_2O_5 promoveram uma menor resposta inflamatória, menor adesão de fibroblastos e aumento de biocompatibilidade.

Fonte: Elaborada pelos autores.

J. Nascimento et al.²⁸ verificaram as potencialidades do revestimento da liga Ti-6Al-4V com filmes finos de Nb_2O_5 via a técnica de pulverização catódica. As diferentes estequiometrias de óxidos formados na superfície da liga Ti-6Al-4V foram determinadas pela técnica de difração de raios-X (DRX) e o refinamento estrutural via método de Rietveld. As análises dos padrões de DRX e dos picos de difração revelaram a presença de três possíveis óxidos: NbO , NbO_2 e Nb_2O_5 . Foi possível verificar que o filme depositado é composto por 89 ± 1 , 9 ± 1 e $2,1 \pm 1\%$ em peso de Nb_2O_5 , NbO_2 e NbO , respectivamente.

Referente aos estudos eletroquímicos, o efeito do filme de Nb_2O_5 como barreira física contra o processo de corrosão global e localizada foi verificado via as técnicas de polarização potenciodinâmica cíclica e eletrodo vibratório de varrimento. Os testes de polarização potenciodinâmica cíclica foram realizados em solução de Hank, que simula o fluido corporal⁵⁹. Em contraste, os ensaios localizados foram realizados em solução de $0,05 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de fluoreto de sódio (NaF). Os resultados obtidos nos testes eletroquímicos sugerem fortemente que o filme fino de Nb_2O_5 atua como uma barreira protetora contra o processo de corrosão em ambas as condições. Em outras palavras, o revestimento deslocou o potencial de corrosão (E_{corr}) para valores menos negativos ($E_{\text{corr}} = -111 \text{ mV}_{\text{SCE}}$ vs. $-290 \text{ mV}_{\text{SCE}}$) quando comparado ao material-base. Observou-se que o material revestido apresentou baixos valores de densidade de corrente elétrica ($\sim 100 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$ por um período de 15 h de imersão), se comparado ao material-base (na faixa de $700\text{--}2.200 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$ por um período de 1 h de imersão). A combinação das técnicas localizada e global confirmam as potencialidades do filme de Nb_2O_5 como revestimento de primeira camada.

A Fig. 5 apresenta um desenho esquemático do mecanismo de corrosão proposto para a liga Ti-6Al-4V com e sem o filme de Nb_2O_5 na presença de íons agressivos F^- para o trabalho proposto por Nascimento e colaboradores²⁹. Esse esquema sugere que o filme fino de Nb_2O_5 atua como uma barreira física, impedindo o avanço do processo de corrosão localizada da liga Ti-6Al-4V em meio agressivo contendo íons F^- .

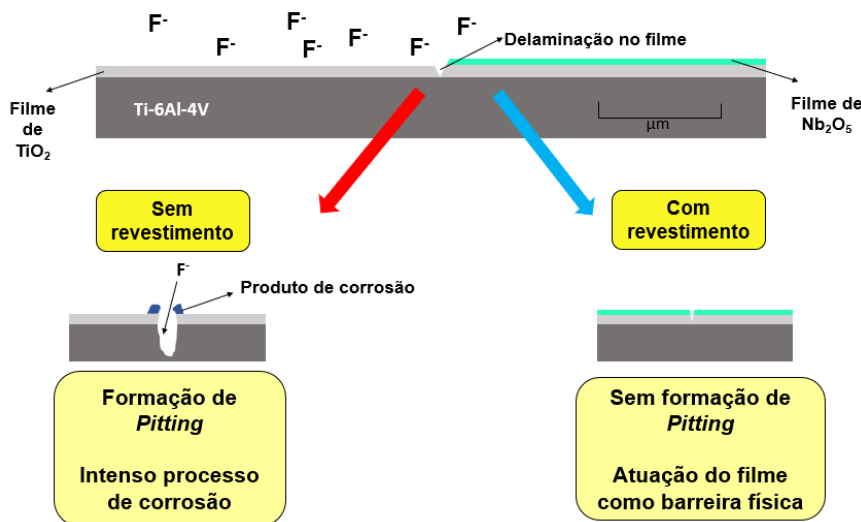


Figura 5: Desenho esquemático do mecanismo de corrosão proposto para a liga Ti-6Al-4V com e sem o filme de Nb_2O_5 na presença de íons agressivos F^- .

Fonte: Elaborada pelos autores.

Visando entender o efeito do filme fino de Nb_2O_5 nas propriedades biofuncionais da liga Ti-6Al-4V, Bino et al.²⁷ realizaram testes de citotoxicidade e biocompatibilidade (linhagem celular VERO-CCL-81), bem como análises de respostas inflamatórias com células leucocitárias do sangue humano. Como já era esperado, dada as inúmeras potencialidades já apresentadas, o revestimento reduziu a toxicidade e aumentou os níveis de citocinas anti-inflamatórias da liga Ti-6Al-4V amplamente utilizada como biomaterial. Como a funcionalização da superfície resultou em maior biocompatibilidade e tolerância pelas células imunes, além de baixos níveis inflamatórios em relação ao material base, sugere-se que a técnica de pulverização catódica reativa melhorou as propriedades biofuncionais da liga Ti-6Al-4V, permitindo desta forma uma vasta gama de possibilidades pelo setor biomédico. A Fig. 6 mostra um desenho esquemático da viabilidade/toxicidade e ensaios de liberação de citocinas, mostrando o efeito do filme fino de Nb_2O_5 nas propriedades biofuncionais da liga Ti-6Al-4V. Em outras palavras, a Fig. 6 mostra a liga Ti-6Al-4V revestida promovendo a diminuição da apoptose com possível efeito anti-inflamatório devido ao aumento da liberação de IL-10. O aumento da biocompatibilidade pode estar relacionado com as propriedades da superfície, particularmente a energia superficial e a molhabilidade da superfície, conforme relatado por Hao e Lawrence⁶⁰.

Novos *insights* referentes à influência da energia livre de superfície de interação nas respostas biológicas da liga Ti-6Al-4V revestida com filmes finos de $\alpha\text{-C-H}$ foram verificados por J. Nascimento et al.²⁸. Utilizando essas informações, Bino et al.²⁷ avaliaram a molhabilidade da superfície da liga Ti-6Al-4V contendo filmes finos de Nb_2O_5 através da medida do ângulo de contato (θ) formado entre a linha tangente à superfície do líquido e a superfície horizontal do substrato. Sabe-se que, para valores de $\theta > 90^\circ$, não há molhamento do sólido pelo líquido, ou seja, não há espalhamento do líquido (superfície hidrofóbica). Quando $\theta < 90^\circ$, ocorre o molhamento e o líquido se espalha espontaneamente sobre o sólido (superfície hidrofílica). Se $\theta > 165^\circ$ ou igual a 180° , a superfície é chamada de superhidrofóbica, e quando $\theta \approx 0^\circ$, o líquido se espalha indefinidamente sobre o sólido. No trabalho realizado por Bino et al.²⁷, todas as superfícies apresentam valores de $\theta < 90^\circ$, indicando comportamento hidrofílico. De forma geral, superfícies que apresentam menores ângulos de contato (como é o caso da liga Ti-6Al-4V funcionalizada com Nb_2O_5) se tornam atrativas para aplicações biológicas, visto que as superfícies hidrofílicas podem facilitar o processo de osseointegração, que é um fator crucial em dispositivos implantáveis⁶¹.

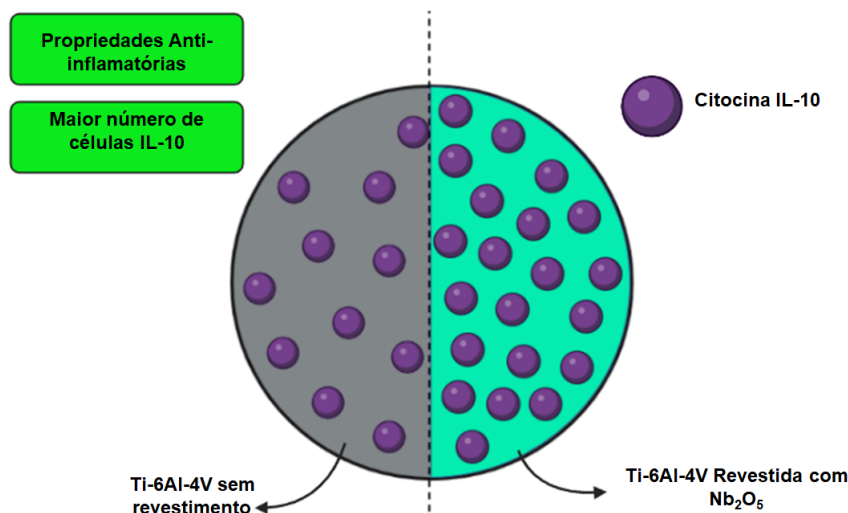


Figura 6: Desenho esquemático da viabilidade/toxicidade e ensaios de liberação de citocinas na liga Ti-6Al-4V com e sem filmes finos de Nb_2O_5 .

Fonte: Elaborada pelos autores.

Estudos desenvolvidos por W. Nascimento et al.⁶² também mostraram que a combinação de hidroxiapatita natural (HAp) com o Nb_2O_5 é bastante promissora para o desenvolvimento de biomateriais para uso como dispositivos implantáveis. Devido às suas excelentes biocompatibilidades e bioatividade, a HAp tem sido utilizado como revestimento em materiais de alta resistência mecânica, como titânio, nióbio e suas ligas, resultando em melhores propriedades bioativas, contribuindo assim para um maior grau de osseointegração entre o metal e o osso. Além disso, sabe-se que uma liga *ideal* para implantes deve apresentar baixa densidade, boa resistência mecânica, alta resistência à corrosão global e localizada e deve ser isenta de elementos tóxicos. Considerando as boas propriedades físicas e químicas do sistema Ti-6Al-4V+ Nb_2O_5 , bem como sua potencialidade de inovação tecnológica e utilização pelo setor biomédico, este trabalho poderá contribuir com o avanço da comunidade científica. Além disso, o Nb_2O_5 pode ser utilizado em supercapacitores^{63,64}, sensores e baterias⁶⁵.

CONCLUSÃO

Este trabalho de revisão teve como objetivo principal apresentar aos leitores as novas tecnologias desenvolvidas na literatura científica sobre a utilização do nióbio e seus óxidos para a funcionalização da liga Ti-6Al-4V. Foi possível verificar que apesar de o nióbio apresentar interessantes propriedades físico-químicas, ainda existem poucos trabalhos a respeito de sua utilização para a funcionalização da liga Ti-6Al-4V via pulverização catódica reativa. Os avanços produzidos por este grupo de pesquisa permitiram a utilização do nióbio e seus óxidos para o melhoramento das propriedades corrosivas, de microdesgaste abrasivo e das propriedades biofuncionais da liga Ti-6Al-4V amplamente utilizada pelo setor biomédico. Ademais, foi possível verificar a influência dos filmes finos de Nb_2O_5 nas propriedades corrosivas da liga Ti-6Al-4V, atuando como uma barreira física protetora. É importante mencionar que a técnica de pulverização catódica reativa permite a obtenção dos filmes de Nb_2O_5 usando plasmas frios e com valores de pressões inferiores à atmosférica, apresentando baixo consumo energético, bem como de reagentes e resíduos químicos durante o processo. De forma geral, este trabalho de revisão mostra que o desenvolvimento de produtos à base de nióbio possui grande valor agregado, contribuindo com o progresso regional e nacional.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declararam que não existem conflitos de interesse.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Os dados estarão disponíveis mediante solicitação.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Conceitualização: Moreto JA; **Metodologia:** Cintra Neto LAR, Pietro LR e Ferreira MOA; **Investigação:** Cintra Neto LAR, Pietro LR e Ferreira MOA; **Redação – Primeira versão:** Cintra Neto LAR; **Redação – Revisão & Edição:** Cintra Neto LAR, Pietro LR, Nascimento JPL, Ferreira MOA, Teixeira GTL, Leite NB, Gelamo RV e Moreto JA; **Aquisição de Financiamento:** Moreto JA, Leite NB e Gelamo RV; **Recursos:** Moreto JA, Leite NB e Gelamo RV; **Supervisão:** Moreto JA.

FINANCIAMENTO

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

[<https://doi.org/10.13039/501100003593>]

Grants No: 303659/2019-0, 440726/2020-4, 402988/2021-3, 302582/2021-5, 302770/2022-4, 112132/2022-7, 135078/2022-9

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais

[<https://doi.org/10.13039/501100004901>]

Grants No: APQ-02276-18, APQ-01359-21, APQ-00554-21

Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior

[<https://doi.org/10.13039/501100002322>]

Código de Financiamento 001

AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

REFERÊNCIAS

1. Von der Mark K, Park J. Engineering biocompatible implant surfaces: Part II: Cellular recognition of biomaterial surfaces: Lessons from cell-matrix interactions. *Prog Mater Sci.* 2013;58(3):327-81. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2012.09.002>
2. Azmat A, Tufail M, Chandio AD. Synthesis and characterization of Ti-Sn alloy for orthopedic application. *Materials (Basel).* 2021;14(24):7660. <https://doi.org/10.3390/ma14247660>
3. Chen Q, Thouas GA. Metallic implant biomaterials. *Mater Sci Eng R Rep.* 2015;87:1-57. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2014.10.001>
4. Niinomi M, Nakai M, Hieda J. Development of new metallic alloys for biomedical applications. *Acta Biomater.* 2012;8(11):3888-903. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.06.037>
5. Ohiomokhare S, Olaolorun F, Ladagu A, Olopade F, Howes MR, Okello E, Olopade J, Chazot PL. The pathopharmacological interplay between vanadium and iron in Parkinson's disease models. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6719. <https://doi.org/10.3390/ijms21186719>

6. Gu J, Guo M, Huang C, Wang X, Zhu Y, Wang L, Wang Z, Zhou L, Fan D, Shi L, Ji G. Titanium dioxide nanoparticle affects motor behavior, neurodevelopment and axonal growth in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. *Sci Total Environ.* 2021;754:142315. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142315>
7. Hashemi Astaneh S, Faverani LP, Sukotjo C, Takoudis CG. Atomic layer deposition on dental materials: Processing conditions and surface functionalization to improve physical, chemical, and clinical properties - A review. *Acta Biomater.* 2021;121:103-18. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.11.024>
8. Jacobs A, Renuadin G, Forestier C, Nedelec JM, Descamps S. Biological properties of copper-doped biomaterials for orthopedic applications: A review of antibacterial, angiogenic and osteogenic aspects. *Acta Biomater.* 2020;117:21-39. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.09.044>
9. Kandeil MA, Mohammed ET, Hashem KS, Aleya L, Abdel-Daim MM. Moringa seed extract alleviates titanium oxide nanoparticles (TiO₂-NPs)-induced cerebral oxidative damage, and increases cerebral mitochondrial viability. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(16):19169-84. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05514-2>. Erratum in: *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019 Jul 31.
10. Oya-Silva LF, Vicari T, Rodrigo Disner G, Lirola JR, Klingelfus T, Gonçalves HLS, Leite TPB, Calado SLM, Voigt CL, Silva de Assis HC, Cestari MM. Tissue-specific genotoxicity and antioxidant imbalance of titanium dioxide nanoparticles (NPTiO₂) and inorganic lead (PbII) in a neotropical fish species. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2021;82:103551. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103551>
11. Nakkala JR, Li Z, Ahmad W, Wang K, Gao C. Immunomodulatory biomaterials and their application in therapies for chronic inflammation-related diseases. *Acta Biomater.* 2021;123:1-30. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.01.025>
12. Kaur S, Ghadirinejad K, Oskouei RH. An overview on the tribological performance of titanium alloys with surface modifications for biomedical applications. *Lubricants.* 2019;7(8):65. <https://doi.org/10.3390/lubricants7080065>
13. Quinn J, McFadden R, Chan CW, Carson L. Titanium for orthopedic applications: An overview of surface modification to improve biocompatibility and prevent bacterial biofilm formation. *iScience.* 2020;23(11):101745. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101745>
14. Bonu V, Jeevitha M, Kumar VP, Srinivas G, Siju, Barshilia HC. Solid particle erosion and corrosion resistance performance of nanolayered multi-layered Ti/TiN and TiAl/TiAlN coatings deposited on Ti-6Al-4V substrates. *Surf Coat Technol.* 2020;387:125531. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2020.125531>
15. Manhabosco TM, Tamborim SM, Santos CB, Muller IL. Tribological, electrochemical and tribo-electrochemical characterization of bare and nitrided Ti6Al4V in simulated body fluid solution. *Corros Sci.* 2011;53(5):1786-93. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2011.01.057>
16. Patel P, Jamnapara NI, Zala A, Kahar SD. Investigation of hot-dip aluminized Ti-6Al-4V alloy processed by different thermal treatments in an oxidizing atmosphere. *Surf Coat Technol.* 2020;385:125323. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2019.125323>
17. Cheng KY, Pagan N, Bijukumar D, Mathew MT, McNallan M. Carburized titanium as a solid lubricant on hip implants: Corrosion, tribocorrosion and biocompatibility aspects. *Thin Solid Films.* 2018;665:148-58. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2018.08.048>
18. Saha SK, Park YJ, Cho SO. Fabrication of highly ordered nanoporous oxide layer on Ti-₆Al-₄V surfaces for improved corrosion resistance property. *J Mol Struct.* 2021;1223:129244. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129244>
19. Murmu AM, Kumar S, Parida SK, Das AK. Evaluation of hardness and wear behavior of laser cladding zirconia-alumina-titania ceramic top coating on pure Ti-6Al-4V. *Mater Today: Proc.* 2020;26(Part 2):1103-7. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.221>
20. Popoola API, Phume L, Pityana S, Aigbodion VS. In-situ formation of laser Ti-₆Al-₄V -TiB composite coatings on Ti-₆Al-₄V alloy for biomedical application. *Surf Coat Technol.* 2016;285:161-70. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2015.10.079>

21. El Hadad AA, García-Galván FR, Mezour MA, Hickman GJ, Soliman IE, Jiménez-Morales A, Barranco V, Galván JC, Perry CC. Organic-inorganic hybrid coatings containing phosphorus precursors prepared by sol-gel on Ti-6Al-4V alloy: Electrochemical and *in-vitro* biocompatibility evaluation. *Prog Org Coat.* 2020;148:105834. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2020.105834>
22. GE W, Chang Z, Siddique A, Shi B, Liu C. Large-area fabrication of TiN thin films with photothermal effect via PECVD. *Ceram Int.* 2020;46(6):7355-61. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.11.231>
23. Matykina E, Arrabal R, Mingo B, Mohedano M, Pardo A, Merino MC. In vitro corrosion performance of PEO coated Ti and Ti-6Al-4V used for dental and orthopaedic implants. *Surf Coat Technol.* 2016;307:1255-64. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2016.08.018>
24. Eurídice WA, Leite NB, Gelamo RV, Buranello PAA, Silva MV, Oliveira CJF, Lopez RFV, Lemos CN, Siervo A, Moreto JA. a-C:H films produced by PECVD technique onto substrate of Ti-6Al-4V alloy: Chemical and biological responses. *Appl Surf Sci.* 2020;503:144084. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.144084>
25. Kazemi M, Ahangarani S, Esmailian M, Shanaghi A. Investigation on the corrosion behavior and biocompatibility of Ti6Al4V implant coated with HA/TiN dual layer for medical applications. *Surf Coat Technol.* 2020;397:126044. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2020.126044>
26. Huang HH, Shiau DK, Chen CS, Chang JH, Wang S, Pan H, Wu MF. Nitrogen plasma immersion ion implantation treatment to enhance corrosion resistance, bone cell growth, and antibacterial adhesion of Ti-6Al-4V alloy in dental applications. *Surf Coat Technol.* 2019;365:179-88. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2018.06.023>
27. Bino MCA, Eurídice WA, Gelamo RV, Leite NB, Silva MV, Siervo A, Pinto MR, Buranello PAA, Moreto JA. Structural and morphological characterization of Ti-6Al-4V alloy surface functionalization based on Nb₂O₅ thin film for biomedical applications. *Appl Surf Sci.* 2021;557:149739. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2021.149739>
28. Nascimento JPL, Ferreira MOA, Gelamo RV, Scarmínio J, Steffen TT, Silva BP, Aoki IV, Santos Jr AG, Castro WV, Malfatti CF, Moreto JA. Enhancing the corrosion protection of Ti-6Al-4V alloy through reactive sputtering niobium oxide thin films. *Surf Coat Technol.* 2021a;428:127854. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2021.127854>
29. Ohring M. Plasma and ion beam processing of thin films. In: Ohring M (Ed.). *Materials science of thin films.* 2. ed. New Jersey: Elsevier; 2002. cap. 5, p. 203-75.
30. Machuno LGB, Lima AB, Buso RR, Abdanur, RMF, Rangel, EC, Gelamo RV. Desenvolvimento e avaliação de uma fonte DC de alta tensão para utilização em sistema de deposição de filmes finos por pulverização catódica. *Matéria (Rio J).* 2016;21(2):492-500. <https://doi.org/10.1590/S1517-707620160002.0046>
31. Alqutaibi AY, Alnazzawi AA, Algabri R, Aboalrejal AN, AbdElaziz MH. Clinical performance of single implant-supported ceramic and metal-ceramic crowns: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Prosthet Dent.* 2021;126(3):369-76. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.06.011>
32. Esen Z, Bütev E, Karakaş MS. Esen Z, Bütev E, Karakaş MS. A comparative study on biodegradation and mechanical properties of pressureless infiltrated Ti/ Ti-6Al-4V -Mg composites. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2016;63:273-286. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.06.026>
33. Verma RP. Titanium based biomaterial for bone implants: A mini review. *Mater Today: Proc.* 2020;26:3148-51. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.649>
34. Zhou X, Zhang M, Xu D, Geng S, Wang Q, Wang F. Microstructural evolution, corrosion behavior and cytotoxicity of Ti-6Al-4V/ZrO₂ composite fabricated by directed energy deposition for implant biomaterial. *Journal of Alloys and Compounds.* 2022;892:161820. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2021.161820>
35. Nascimento JPL, Freitas LR, Lemos CN, Gelamo RV, Moreto JA. A new view of a-C-H-coated Ti-6Al-4V alloy to be used as orthopedic implants: Influence of surface free-energy of interaction on the biological responses. *Orbital.* 2021b;13(3):264-8. <https://doi.org/10.17807/orbital.v13i3.1622>
36. Mahlobo MGR, Chikosha L, Olubambi PA. Study of the corrosion properties of powder rolled Ti-6Al-4V alloy applied in the biomedical implants. *J Mater Res Technol.* 2022;18:3631-9. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2022.04.004>

37. Oliver JAN, Su Y, Lu X, Kuo PH, Du J, Zhu D. Bioactive glass coatings on metallic implants for biomedical applications. *Bioact Mater.* 2019;4:261-70. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.09.002>
38. Hollinger JO. Consensus definitions, fundamental concepts, and a standardized approach to applied biomaterials sciences. In: Hollinger JO (Ed.). *An introduction to biomaterials*. 2. ed. Boca Raton: CRC, 2020. p. 21-6.
39. Holt DJ, Crainger DW. Host response to biomaterials. In: Hollinger JO. *An introduction to biomaterials*. 2. ed. Boca Raton: CRC, 2020. p. 111-38.
40. Philip JT, Mathew J, Kuriachen B. Tribology of Ti₆Al₄V: A review. *Friction.* 2019;7(6):497-536. <https://doi.org/10.1007/s40544-019-0338-7>
41. Siti Nur Hazwani MR, Lim LX, Lockman Z, Zuhailawati H. Fabrication of titanium-based alloys with bioactive surface oxide layer as biomedical implants: Opportunity and challenges. *Trans Nonferrous Met Soc China.* 2022;32(1):1-44. [https://doi.org/10.1016/S1003-6326\(21\)65776-X](https://doi.org/10.1016/S1003-6326(21)65776-X)
42. Geetha M, Singh AK, Asokamani R, Gogia AK. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants – A review. *Progress in Materials Science.* 2009;54(3):397-425. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2008.06.004>
43. Nag S, Banerjee R, Fraser HL. Microstructural evolution and strengthening mechanisms in Ti-Nb-Zr-Ta, Ti-Mo-Zr-Fe and Ti-15Mo biocompatible alloys. *Mater Sci Eng C.* 2005;25(3):357-62. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2004.12.013>
44. Siemers C, Baker M, Brunke F, Wolter D, Sibum H. 4.6 - Aluminum- and vanadium-free titanium alloys for application in medical engineering. In: Froes FH, Qian M (Eds.). *Titanium in medical and dental applications*. Amsterdam: 2018; Elsevier. p. 477-92. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812456-7.00021-4>
45. Carvalho RC, Mendonça MEV, Tavares MS, Moreira E, Azevedo DL. Optoelectronic and thermodynamic properties, infrared and Raman spectra of NbO₂ and Nb₂O₅ from DFT formalism. *J Phys Chem Solids.* 2022;163:110549. <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2021.110549>
46. Ismail RA, Salim ET, Halbos HT. Preparation of Nb₂O₅ nanoflakes by hydrothermal route for photodetection applications: The role of deposition time. *Optik.* 2021;245:167778. <https://doi.org/10.1016/j.ijleo.2021.167778>
47. Wang G, Zhang J, Zhang Q, Tan X, Li Q, Xie K. In-situ preparation of Nb₂O₅ coated Si nanoparticles with pseudocapacitive effect for high-rate lithium-ion batteries. *J Electroanal Chem.* 2022;904:115945. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2021.115945>
48. Matsui T, Naito K. Thermodynamic study of niobium oxides with ONb ratios from 2.47 to 2.50 using a high-temperature galvanic cell. *J Solid State Chem.* 1985;59(2):228-36. [https://doi.org/10.1016/0022-4596\(85\)90322-6](https://doi.org/10.1016/0022-4596(85)90322-6)
49. Nico C, Monteiro T, Graça MPF. Niobium oxides and niobates physical properties: Review and prospects. *Prog Mater Sci.* 2016;80:1-37. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2016.02.001>
50. Cavigliasso GE, Esplandiu MJ, Macagno VA. Influence of the forming electrolyte on the electrical properties of tantalum and niobium oxide films: An EIS comparative study. *J Appl Electrochem.* 1998;28:1213-9. <https://doi.org/10.1023/A:1003449917148>
51. Schafer H, Bergner D, Gruehn R. The thermodynamic stability of the seven phases existing between 2.00 and 2.50 O/Nb. *Z Anorg Allg Chem.* 1969;365(1-2):31-50. <https://doi.org/10.1002/zaac.19693650106>
52. Brayner R, Bozon-Verduraz F. Niobium pentoxide prepared by soft chemical routes: morphology, structure, defects and quantum size effect. *Phys Chem Chem Phys.* 2003;5:1457-66. <https://doi.org/10.1039/B210055J>
53. Lopes OF, Mendonça VR, Silva FBF, Paris EC, Ribeiro C. Óxidos de nióbio: Uma visão sobre a síntese do Nb₂O₅ e sua aplicação em fotocatalise heterogênea. *Quím Nova.* 2015;38(1):106-17. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140280>
54. Bruziquesi CGO, Balena JG, Pereira MC, Silva AC, Oliveira LCA. Niobium: A strategic chemical element for Brazil. *Quím Nova.* 2019;42(10):1184-8. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170442>

55. Kalisz M, Grobelny M, Mazur M, Wojcieszak D, Świniarski M, Zdrojek M, Domaradzki J, Kaczmarek D. Mechanical and electrochemical properties of Nb₂O₅, Nb₂O₅: Cu and graphene layers deposited on titanium alloy (Ti-6Al-4V). *Surf Coat Technol.* 2015;271:92-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surfcoat.2015.01.002>
56. Ramírez G, Rodil SE, Arzate H, Muhl S, Olaya JJ. Niobium based coatings for dental implants. *Appl Surf Sci.* 2011;257(7):2555-9. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2010.10.021>
57. Moreto JA, Gelamo RV, Silva MV, Steffen TT, Oliveira CJF, Buranello PAA, Pinto MR. New insights of Nb₂O₅-based coatings on the 316L SS surfaces: Enhanced biological responses. *J Mater Sci Mater Med.* 2021;32(3):25. <https://doi.org/10.1007/s10856-021-06498-7>
58. Eisenbarth E, Velten D, Müller M, Thull R, Breme J. Biocompatibility of beta-stabilizing elements of titanium alloys. *Biomaterials.* 2004;25(26):5705-13. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.01.021>
59. ASTM INTERNATIONAL. F2129-19a. Standard test method for conducting cyclic potentiodynamic polarization measurements to determine the corrosion susceptibility of small implant devices. ASTM, 2019. Disponível em: <https://www.astm.org/f2129-19a.html>. Acesso em: 31 de jan. de 2023.
60. Hao L, Lawrence J. Effects of CO₂ laser irradiation on the wettability and human skin fibroblast cell response of magnesia partially stabilised zirconia. *Mater Sci Eng C.* 2003;23(5):627-39. [https://doi.org/10.1016/S0928-4931\(03\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S0928-4931(03)00056-0)
61. Siqueira R, Ferreira JA, Rizzante FAP, Moura GF, Mendonça DBS, Magalhães D, Cimões R, Mendonça G. Hydrophilic titanium surface modulates early stages of osseointegration in osteoporosis. *J Periodontol Res.* 2021;56(2):351-62. <https://doi.org/10.1111/jre.12827>
62. Nascimento WJ, Bonadio TGM, Freitas VF, Weinand WR, Baesso ML, Lima WM. Nanostructured Nb₂O₅-natural hydroxyapatite formed by the mechanical alloying method: A bulk composite. *Mater Chem Phys.* 2011;130(1-2):84-9. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2011.05.069>
63. Vicentini R, Nunes W, Freitas BGA, Silva LM, Soares DM, Cesar R, Rodella CB, Zanin H. Niobium pentoxide nanoparticles@multi-walled carbon nanotubes and activated carbon composite material as electrodes for electrochemical capacitors. *Energy Storage Mater.* 2019;22:311-22. <https://doi.org/10.1016/j.ensm.2019.08.007>
64. Vicentini R, Beraldo R, Aguiar JP, Oliveira FE, Rufino FC, Larrude DRG, Silva LM, Zanin H. Niobium pentoxide nanoparticles decorated graphene as electrode material in aqueous-based supercapacitors: Accurate determination of the working voltage window and the analysis of the distributed capacitance in the time domain. *Journal of Energy Storage.* 2021;44(part. B):103371. <https://doi.org/10.1016/j.est.2021.103371>
65. Kohli A, Wang CC, Akbar SA. Niobium pentoxide as a lean-range oxygen sensor. *Sensors and Actuators, B: Chemical.* 1999;56(1-2):121-8. [https://doi.org/10.1016/S0925-4005\(99\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0925-4005(99)00191-4)