



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS EM RESINAS DENTÁRIAS

Trabalho submetido por
Mariana da Silva Martins Lucas
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS EM RESINAS DENTÁRIAS

Trabalho submetido por
Mariana da Silva Martins Lucas
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Francisco Jorge Fernandes Caldeira

Novembro de 2016

Resumo

As resinas dentárias são cada vez mais utilizadas nas restaurações dentárias em detrimento da amálgama de prata, como consequência da possível toxicidade desta e devido à crescente preocupação estética. As resinas dentárias apresentam algumas desvantagens como o encolhimento da sua estrutura devido à polimerização, que pode levar ao aparecimento de cáries secundárias. As cáries secundárias são lesões que se desenvolvem na zona adjacente à restauração e são a principal causa da substituição de restaurações.

A incorporação de fármacos antibacterianos e metais nas resinas dentárias permite inibir o crescimento de bactérias responsáveis pelo aparecimento de cáries, na superfície da resina e nas zonas adjacente, evitando a formação de cáries. Uma outra estratégia é a incorporação de fármacos remineralizantes que, através da libertação de iões de fosfato, cálcio e fluoreto, permitem a remineralização da lesão cariosa de forma precoce, evitando a progressão da cárie.

As alterações dos materiais de restauração com o objetivo de lhes conferir propriedades antibacterianas e remineralizantes pode ser realizada através de modificações na matriz da resina ou ao nível das suas partículas. Os fármacos adicionados à resina podem então ser libertados ao longo do tempo ou ficar imobilizados na estrutura da resina.

Os estudos *in vitro* demonstram que as resinas com fármacos antibacterianos e metais possuem um efeito antibacteriano contra as principais espécies de bactérias responsáveis pela formação de cáries. Os efeitos remineralizantes *in vitro* destas resinas são igualmente satisfatórios.

A grande desvantagem da incorporação de fármacos em resinas dentárias é o detrimento das suas propriedades mecânicas, sendo esta a característica com maior peso nas restaurações dentárias. No entanto, a incorporação de nanotubos de carbono ou partículas com forma de estrela tetrápode permitem melhorar estas características.

Palavras-chave: resinas dentárias, fármacos antibacterianos, remineralização, cáries secundárias.

Abstract

Dental resins are increasingly used in dental restorations instead of silver amalgam, as a result of possible toxicity of this and due to the growing concern aesthetics. The dental resins have disadvantages such as shrinkage of the structure due to polymerization, which can lead to the appearance of secondary caries. The secondary cavities are lesions that develop in the area adjacent to restoration and is the leading cause of replacement restorations.

The incorporation of antimicrobial agents in dental resins and metals allows to inhibit the growth of bacteria responsible for the appearance of cavities in the resin surface and the adjacent zones, avoiding the formation of cavities. Another strategy is the incorporation of remineralizing agents which, through the release of phosphate ions, calcium and fluoride, allow remineralization of initial carious lesions early on, preventing the progression of caries.

Changes of restorative materials in order to impart a remineralising and antibacterial properties can be accomplished through modifications in the resin matrix or the level of its particles. The drugs added to the resin may then be released over time or become immobilized on the resin structure.

In vitro studies show that the resins with antibacterial agents and metals have an antibacterial effect against major species of bacteria responsible for caries formation. The remineralizing effects *in vitro* of these resins are also satisfactory.

The major disadvantage of the incorporation of drugs in dental resins is the expense of the mechanical properties of these resins, which is the feature with the highest importance in dental restorations. However, the incorporation of carbon nanotubes or whiskerS with a tetrapodal structure help improve these characteristics.

Keywords: dental resins, antibacterial drugs, remineralization, secondary caries.

Índice geral

1. Índice de figuras	7
2. Lista de abreviaturas.....	9
3. Introdução.....	11
4. Resinas compostas.....	13
4.1. Composição.....	14
4.1.1. Matriz orgânica	14
4.1.2. Partículas de carga inorgânica.....	15
4.1.3. Agentes de união	16
4.1.4. Sistema ativador-iniciador de polimerização.....	17
4.1.5. Agentes inibidores de polimerização.....	18
4.1.6. Modificadores óticos.....	19
4.2. Classificação.....	19
4.2.1. Resinas compostas tradicionais.....	19
4.2.2. Resinas compostas com micropartículas.....	20
4.2.3. Resinas compostas híbridas.....	20
4.2.4. Resinas compostas com nanopartículas.....	21
4.3. Propriedades desejáveis das resinas dentárias.....	21
5. Sistemas adesivos	22
6. Problemas das resinas e o aparecimento de cáries secundárias.....	23
7. Resinas compostas antibacterianas	27
7.1. Antibacterianos solúveis.....	28
7.1.1. Clorohexidina.....	28
7.1.2. Cloreto de cetilpiridínio	30
7.1.3. Cloreto de benzalcónio	32
7.1.4. Triclosan	32
7.2. Antibacterianos imobilizados na resina.....	34
7.2.1. MDPB	35
7.2.2. DMAE-CB	38
7.2.3. DDMAI.....	40
7.2.4. DMADDM.....	41
7.2.5. IDMA-1 e IDMA-2.....	43

<i>Incorporação de fármacos em resinas dentárias</i>	
7.2.6. MAE-DB.....	44
7.2.7. QAPEI.....	45
7.3. Metais.....	46
7.3.1. Prata.....	47
7.3.2. Zinco.....	54
7.3.3. Dióxido de titânio.....	55
8. Resinas compostas remineralizantes.....	57
8.1. Fosfatos de cálcio.....	58
8.2. Fluoretos.....	63
8.2.1. Dispersão de compostos solúveis em água.....	65
8.2.2. Dispersão de compostos pouco solúveis em água.....	65
8.2.3. Compostos imobilizados na resina.....	66
9. Propriedades mecânicas.....	69
9.1. Reforço das resinas com nanotubos de carbono.....	69
10. Conclusão... ..	71
11. Bibliografia.....	73

1. Índice de Figuras

Ilustração 1 Restauração com amálgama de prata (esquerda) e restauração com resina dentária (direita) (Adaptado de Aljehani, Baskaradoss, Geevarghese, & Alshehry, 2014).....	13
Ilustração 2 Monómeros mais comuns das resinas dentárias (Adaptado de Schneider, Cavalcante, & Silikas, 2010)	14
Ilustração 3 Fotografia de uma microscopia eletrónica de varrimento de uma resina onde podem ser observadas as partículas rodeadas por uma matriz de resina (Adaptado de Schneider et al., 2010)	16
Ilustração 4 Esquema da estrutura química do γ -MPTS hidrolisado e da sua união à superfície das partículas (Adaptado de Anusavice, 2005).....	17
Ilustração 5 Estrutura química da canforoquinona (Adaptado de Langhorst, O'Donnell, & Skrtic, 2009)	18
Ilustração 6 Estrutura química do hidroxitolueno butilado (Adaptado de Sengun, Buyukbas, & Hakki, 2006)	19
Ilustração 7 Fotografia de partículas inorgânicas híbridas (Adaptado de Lu, Lee, Oguri, & Powers, 2006)	20
Ilustração 8 Resumo das principais características das resinas dentárias.....	21
Ilustração 9 (a) Após a remoção da cárie, a cavidade é preparada. (b) Tratamento com ácido fosfórico. (c) Aplicação do sistema adesivo. (d) Restauração concluída após a polimerização da resina (Adaptado de Schneider et al., 2010).....	22
Ilustração 10 Estrutura de um monómero antibacteriano com um grupo polimerizável e um grupo bactericida (Adaptado de Satoshi Imazato, 2009).....	34
Ilustração 11 Estrutura do monómero MDPB (Adaptado de Satoshi Imazato, Ma, Chen, & Xu, 2014).....	35
Ilustração 12 Imobilização do componente antibacteriano através da polimerização do MDPB (Adaptado de Satoshi Imazato, 2009)	36
Ilustração 13 - Utilização do monómero antibacteriano MDPB na produção de MDPB pré polimerizado (Adaptado de Satoshi Imazato, 2003).....	37
Ilustração 14 Estruturas de sais de amónio quaternário: DMAE-BC, DMAE-CBE DMAE-m-CBC (Adaptado de Xiao et al., 2008).....	38

Ilustração 15 Estrutura química do MDPB e DMAE-CB onde se observam as diferenças entre o comprimento das cadeias alquilo (Adaptado de Satoshi Imazato, Chen, Ma, Izutani, & Li, 2012)	39
Ilustração 16 Estrutura química do monómero DDMAI (Adaptado de Cocco, De Oliveira Da Rosa, Da Silva, Lund, & Piva, 2015).....	40
Ilustração 17 Estrutura química do monómero DMADDM (Adaptado de Cocco et al., 2015).....	41
Ilustração 18 Estrutura química dos monómeros IDMA-1 e IDMA-2 (Adaptado de Cocco et al., 2015)	43
Ilustração 19 Estrutura química MAE-DB (Adaptado de Huang et al., 2012).....	44
Ilustração 20 Estrutura química do QAPEI (Adaptado de Domb, Yudovin-Farber, Golenser, Beyth, & Weiss, 2010)	45
Ilustração 21 Estrelas de ZnO com forma de tetrápode (Adaptado de Wille, Hölken, Haidarschin, Adelung, & Kern, 2016)	53
Ilustração 22 Remineralização por fosfatos de cálcio (Adaptado de Melo, Guedes, Xu, & Rodrigues, 2013)	57
Ilustração 23 Estrutura química de quelatos ternários de fluoreto de zircônio (Adaptado de Xiaoming Xu, Ding, Ling, & Burgess, 2005).....	68
Ilustração 24 (a) Nanotubos de carbono com parede simples. (b) Nanotubos de carbono com paredes duplas (Adaptado de H. He et al., 2013)	69

2. Lista de abreviaturas

Bis-EMA	Dimetacrilato de bisfenol A
Bis-GMA	Bisfenol glicidil metacrilato
CMI	Concentração mínima inibitória
CMB	Concentração mínima bactericida
DEAEMA	<i>Diethylaminoethyl methacrylate</i> ¹
DDMAI	<i>2-dimethyl-2-dodecyl-1-methacryloxyethyl ammonium iodine</i>
DMADDM	<i>Dimethyl amino dodecylmethacrylate</i>
DMAE-CB	<i>Methacryloxyethylcetyldimethylammonium chloride</i>
DMAHM	<i>Dimethylamino hexylmethacrylate</i>
EGDMA	Dimetacrilato de etilenoglicol
IDMA-1	<i>2-methacryloyloxyethyl dimethylammonium</i>
IDMA-2	<i>2,2-bis(methacryloyloxyethyl dimethylammonium)</i>
MDPB	<i>12-methacryloyloxydodecylpyridinium bromide</i>
MEM/HF	<i>Morpholinoethyl methacrylate hydrofluoride</i>
MF-MMA	<i>Methacryloyl fluoride-methyl methacrylate</i>
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à metilicina
QAPEI	<i>Quaternary ammonium polyethylenimine</i>
t-BAEM/HF	<i>t-butylamino ethyl methacrylate hydrogen fluoride</i>
TBATFB	<i>Tetrabutylammonium tetrafluoroborate</i>
TEGDMA	Trietilenoglicol dimetacrilato
TNF	Fator de necrose tumoral α
UDMA	Uretano dimetacrilato glicidil etoxilado
UFC	Unidades formadoras de colónias
γ -MPTS	γ -metacriloxipropiltrimetoxisilano

¹Por se tratar do nome comercial, a tradução dos nomes de alguns compostos químicos não será feita.

3. Introdução

Atualmente, as resinas dentárias são o material de restauração mais utilizado nas restaurações anteriores e posteriores dos dentes, em detrimento da amálgama de prata. Os motivos prendem-se com a possível toxicidade da amálgama de prata e a vantagem das resinas dentárias possuírem uma estética mais apreciada pelo utilizador, uma vez que a sua aparência se assemelha ao dente natural. As resinas dentárias são constituídas principalmente por uma matriz de resina, reforçada com partículas dispersas e um agente de ligação (Beyth, Farah, Domb, & Weiss, 2013).

Desde o seu aparecimento, a evolução dos materiais que constituem as resinas permitiu melhorar muitas das suas propriedades, contudo, uma das maiores desvantagens da utilização deste material de restauração é o seu encolhimento após a polimerização, que leva ao aparecimento de micro falhas entre o dente e a restauração. As micro falhas têm como consequência a micro infiltração de bactérias para a cavidade dentária, podendo levar ao aparecimento de cáries secundárias (Nedeljkovic, Teughels, De Munck, Van Meerbeek, & Van Landuyt, 2015).

Pensa-se que a incorporação de fármacos em resinas dentárias permitirá evitar o aparecimento de cáries secundárias, aumentando assim, a longevidade das restaurações.

A presente monografia tem como objetivos compreender melhor quais as razões que levam à adição de fármacos, nomear os principais fármacos incorporados em resinas dentárias e de que forma são feitas estas modificações nas resinas, averiguar se afetam as propriedades das resinas e de que modo é que estas resinas modificadas poderão evitar o aparecimento de cáries secundárias.

4. Resinas compostas

As resinas compostas surgiram nos anos 60 como alternativa aos cimentos de silicato e resinas de metacrilato de metilo não reforçadas com partículas, na restauração de dentes anteriores. Estes materiais apresentavam pouca durabilidade e propriedades físicas deficientes (Bowen & Marjenhoff, 1992).

Inicialmente, seriam utilizadas na restauração de dentes anteriores mas, as alterações realizadas nos materiais que constituem as partículas e os agentes de união, levou ao aperfeiçoamento das suas propriedades físicas e mecânicas, surgindo o interesse da sua utilização na restauração de dentes posteriores (Bowen & Marjenhoff, 1992).

As resinas compostas têm substituído gradualmente a amálgama de prata, tornando-se no material de restauração mais utilizado na última década. A sua preferência prende-se com a sua estética, a facilidade de manipulação e uma técnica de preparação minimamente invasiva, mas também devido à associação da amálgama de prata com a poluição ambiental e possíveis efeitos adversos recorrentes da exposição ao mercúrio libertado por esta (Nedeljkovic et al., 2015).



Ilustração 1 - Restauração com amálgama de prata (esquerda) e restauração com resina dentária (direita) (Adaptado de Aljehani et al., 2014).

Para além disso, a sua capacidade de ligação ao tecido dentário, as suas propriedades mecânicas e o baixo custo comparativamente a outros materiais de restauração, expandiram a sua utilização a outras situações clínicas. Atualmente, para além da sua utilização após a extração de cáries ou dentes traumatizados, podem também ser utilizadas em restaurações diretas ou indiretas no aperfeiçoamento estético de dentes descolorados ou mal posicionados, ajustes de oclusão, cimentação de restaurações indiretas ou na colagem de braquetes ortodônticas (Nedeljkovic et al., 2015; Schneider et al., 2010).

4.1. Composição

As resinas compostas podem ser diferenciadas de acordo com a sua formulação, apesar de conterem componentes similares. Possuem como principais elementos estruturais a matriz orgânica, as partículas de carga inorgânica e os agentes de união. A sua composição ainda inclui um sistema ativador-iniciador, modificadores óticos e inibidores da polimerização (Anusavice, 2005).

4.1.1. Matriz orgânica

A matriz orgânica é constituída predominantemente por um sistema de monómeros que inicialmente seriam de metacrilato, até surgirem os dimetacrilatos como o bisfenol glicidil metacrilato (Bis-GMA) – atualmente o mais utilizado, o dimetacrilato de bisfenol A glicidil etoxilado (Bis-EMA), o uretano dimetacrilato (UDMA) e trietilenoglicol dimetacrilato (TEGDMA) (Narayan, 2012).

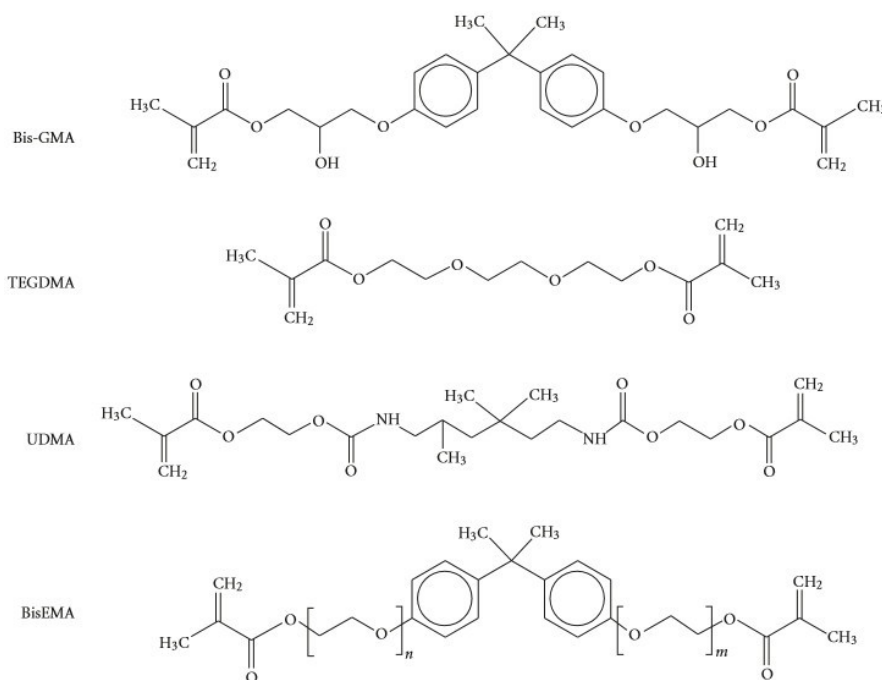


Ilustração 2 - Monómeros mais comuns das resinas dentárias. (Adaptado de Schneider et al., 2010).

O Bis-GMA é um monómero pouco volátil e possui uma massa molecular maior do que a do metacrilato. Para além disso, a sua estrutura química possui grupos hidroxilo reativos que formam ligações de hidrogénio, que produzem uma resina mais forte e rígida,

com baixa volatilidade, baixa contração de polimerização, endurecimento mais rápido e maior viscosidade (Narayan, 2012).

O Bis-GMA é um monómero viscoso, sendo necessário adicionar monómeros de baixa massa molecular de modo a que a resina adquira uma viscosidade apropriada à incorporação de partículas inorgânicas e que proporcione uma adequada manipulação. Os monómeros diluentes mais frequentemente utilizados são o TEGDMA e o dimetacrilato de etilenoglicol (EGDMA). A adição destes monómeros aumenta a mobilidade molecular da resina, facilitando a sua manipulação. Contudo, verifica-se um aumento da contração de polimerização e de absorção de água (Bowen & Marjenhoff, 1992; Narayan, 2012).

Estes monómeros possuem ligações duplas de carbono reativas em cada extremidade, possibilitando a reação de polimerização por adição. Antes da polimerização, os monómeros mantêm-se unidos de forma fraca por forças de Van der Waals. Na forma de polímero, as unidades de monómeros estão unidas por ligações covalentes, resultando numa diminuição de volume durante o processo de polimerização, formando uma estrutura entrecruzada mais densa (Narayan, 2012).

4.1.2. Partículas de carga inorgânica

Os desenvolvimentos mais significativos relativos às resinas compostas são resultado de modificações das partículas de carga inorgânica (Ferracane, 1995).

As partículas de carga inorgânica são adicionadas à matriz polimérica das resinas compostas para melhorar as suas propriedades físicas e mecânicas. Estas permitem um reforço da matriz resinosa, resultando no aumento da dureza, da resistência à compressão e na diminuição do desgaste; redução da contração de polimerização; redução da expansão e contração térmica; facilidade de trabalho melhorada pelo aumento da viscosidade; redução da sorção de água, do amolecimento e da descoloração; e aumento da radiopacidade e facilidade de diagnóstico por meio da incorporação de estrôncio (Sr), vidro de bário (Ba) e outros metais pesados que absorvem os raios X (Anusavice, 2005).

Inicialmente, as partículas mais utilizadas eram as de quartzo e as partículas de vidro de borossilicato ou aluminossilicato de lítio, com um tamanho de 0.1 a 100 µm. Estas partículas ocupavam 70-80% do peso da matriz da resina. A utilização de partículas de quartzo tinha como vantagem a semelhança com a resina polimérica do ponto de vista

ótico. Porém, o quartzo não é radiopaco e pode ser abrasivo para o esmalte. As partículas de quartzo e de vidro utilizadas eram de grande tamanho e de maior dureza em relação à matriz polimérica e, como consequência, à medida que a superfície da resina era desgastada, a matriz polimérica era erodida mais rapidamente do que as partículas, deixando-as expostas (Ferracane, 1995).

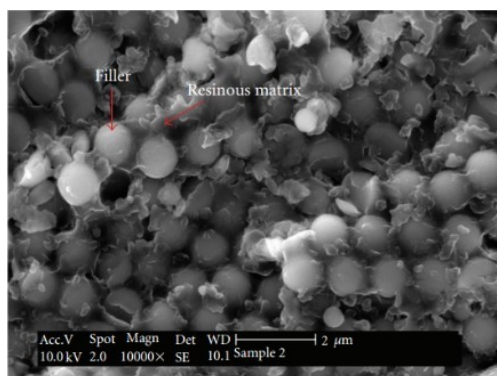


Ilustração 3 – Fotografia de uma microscopia eletrônica de varrimento de uma resina onde podem ser observadas as partículas rodeadas por uma matriz de resina. (Adaptado de Schneider et al., 2010).

Atualmente as mais utilizadas são partículas de vidro, incluindo partículas de sílica coloidal, vidro de silicato de lítio-alumínio e vidro de sílica com uma associação de metais (bário, estrôncio, zircônio) utilizados para adicionar radiopacidade à resina, melhorando o diagnóstico das restaurações dentárias (Anusavice, 2005).

4.1.3. Agentes de união

As partículas de carga inorgânica necessitam de estar unidas à matriz polimérica. Deste modo, a matriz, que possui características mais flexíveis, pode transferir as tensões para as partículas de carga, que são mais rígidas (Anusavice, 2005).

Os agentes de união são compostos que promovem a adesão entre a matriz resinosa e as partículas de carga inorgânica. As resinas são hidrofóbicas e as partículas de carga inorgânica são hidrofílicas. As partículas inorgânicas são pré-tratadas quimicamente com um agente de ligação de modo a serem dispersas no conteúdo resinoso hidrofóbico e a permitir a adesão da superfície das partículas à matriz de resina. O agente de união mais comum é o γ -metacriloxipropiltrimetoxisilano (γ -MPTS), designado comumente por silano. Os compostos de silano possuem grupos vinilo ($\text{CH}_2=\text{CHR}$) que reagem com a

matriz da resina e os grupos metoxi (-OCH₃) são hidrolisados em grupamentos silanóis (-Si-OH) que podem unir-se com outros silanos na superfície da partícula através da formação de uma ligação silânica (-Si-O-Si-) (Anusavice, 2005; Narayan, 2012; Vinagre, 2014).

A silanização é imprescindível para a obtenção de propriedades físicas e mecânicas adequadas das resinas compostas, sendo mesmo um dos fatores determinantes da durabilidade ou longevidade das restaurações em resina composta, uma vez que atrasa os processos de degradação, protege a superfície das partículas da fratura e permite a distribuição e transmissão de tensões da matriz de resina para as mais fortes e rígidas partículas inorgânicas.

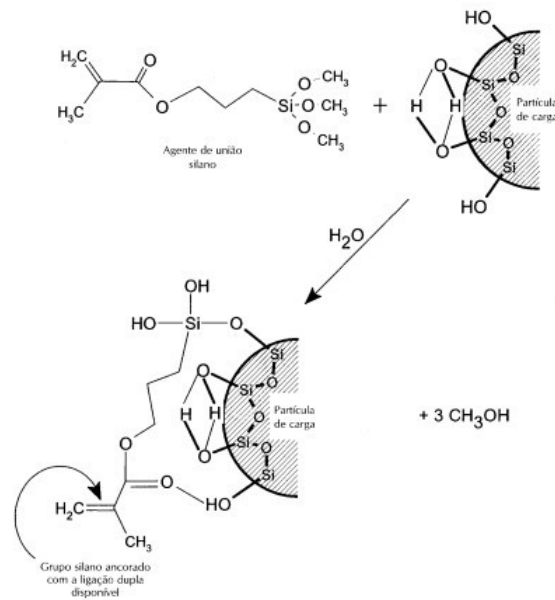


Ilustração 4 - Esquema da estrutura química do γ -MPTS hidrolisado e da sua união à superfície das partículas (Adaptado de Anusavice, 2005).

4.1.4. Sistema ativador-iniciador de polimerização

Este sistema permite a conversão da resina plástica e modelável numa restauração dura e durável (Anusavice, 2005).

Os monómeros polimerizam-se por uma reação de adição iniciada por radicais livres. Os radicais livres são gerados por um processo térmico, químico ou fotoquímico, sendo que a polimerização fotoquímica ou seja, a fotopolimerização, é a mais utilizada.

O peróxido benzoílo é o agente iniciador mais utilizado na polimerização química e a canforoquinona é o agente iniciador mais utilizado na fotopolimerização. A adição de uma amina orgânica tem o papel de acelerador.

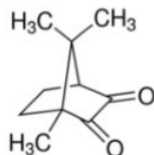


Ilustração 5 - Estrutura química da canforoquinona
(Adaptado de Langhorst et al., 2009).

Na polimerização química, quando o peróxido se junta com a amina, ocorre uma reação e formam-se radicais livres.

Na fotopolimerização é utilizada uma luz visível com um comprimento de onda entre os 460-470 nm. A canforoquinona (agente iniciador) é excitada e aceita elétrons da amina (agente acelerador), gerando radicais livres que reagem com as ligações duplas insaturadas dos monómeros, numa reação de adição. Este processo pode ter como desvantagem a não uniformidade da polimerização, podendo haver cerca de 25 a 60% de grupos metacrilato por reagir.

Muito do sucesso clínico das resinas compostas passa pela completa polimerização de toda a resina. A polimerização é um processo complexo que, para ser mais eficaz, depende de fotoiniciadores contidos no material de restauração que recebem exposição luminosa suficiente com o comprimento de onda correto (de Oliveira et al., 2016).

4.1.5. Agentes inibidores de polimerização

A sua função é aumentar o tempo de vida útil do material e também o tempo de trabalho nas resinas quimicamente ativadas ao prevenir a polimerização prematura (Anusavice, 2005).

Estes compostos, como é o caso do hidroxitolueno butilado, são muito reativos aos radicais livres. Caso ocorra uma breve exposição à luz e haja formação de um radical livre, os inibidores vão reagir com os radicais livres e evitam a propagação do processo de polimerização.

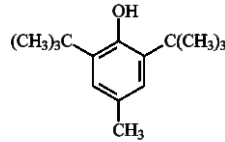


Ilustração 6 - Estrutura química do hidroxitolueno butilado.
(Adaptado de Sengun et al., 2006).

4.1.6. Modificadores óticos

Para que a restauração dentária com resinas compostas tenha como resultado uma aparência natural, é necessário ter em consideração a coloração e a translucidez da resina (Anusavice, 2005).

A coloração desejada é alcançada com a adição de pigmentos em pequenas quantidades, como é o caso dos óxidos metálicos.

A translucidez e a opacidade ideal simulam a dentina e o esmalte. Diminuindo muito a opacidade da resina, esta parecerá muito translúcida e parecerá escura. Pelo contrário, caso a resina seja muito opaca, a sua aparência será muito branca. Aqui, os modificadores óticos utilizados são o dióxido de titânio e óxido de alumínio.

4.2. Classificação

A classificação das resinas compostas é baseada no tamanho das partículas de carga inorgânica e na sua distribuição por tamanho, podendo ainda existir subgrupos. Ao longo dos anos, as partículas incorporadas na resina têm diminuído de tamanho continuamente de forma a melhorar as suas propriedades físicas e mecânicas (Anusavice, 2005).

4.2.1. Resinas compostas tradicionais

As resinas compostas tradicionais possuem partículas de carga inorgânica com tamanho superior ao das outras categorias. As partículas mais comumente utilizadas são a sílica amorfa finamente moída e o quartzo. O seu tamanho varia entre 8 a 12 μm , mas

podem estar presentes partículas com 50 μm . As resinas compostas tradicionais têm o seu volume ocupado em cerca de 60 a 70% por estas partículas (Anusavice, 2005).

Estas resinas têm como desvantagem a rugosidade superficial, uma vez que o desgaste da matriz de resina deixa expostas as partículas, que são mais resistentes.

4.2.2. Resinas compostas com micropartículas

Nestas resinas, as partículas utilizadas são de sílica coloidal com um tamanho aproximadamente de 0,04 μm e ocupam entre 20 a 60 % do volume da resina (Anusavice, 2005).

As suas propriedades físicas e mecânicas são inferiores às das resinas tradicionais. A grande quantidade de resina comparada à carga inorgânica resulta numa grande sorção de água, um elevado coeficiente de expansão térmica e redução no módulo de elasticidade. No entanto, as resinas compostas microparticuladas são bastante resistentes ao desgaste. O polimento da resina resulta numa superfície com pouca rugosidade.

4.2.3. Resinas compostas híbridas

Estas resinas combinam partículas de tamanhos diferentes. As resinas mais modernas empregam cargas de sílica coloidal e partículas de vidro contendo metais pesados com um tamanho médio de cerca de 0,4 a 1,0 μm , perfazendo um conteúdo de carga de aproximadamente 75% a 80% em peso. As partículas de vidro conferem boas propriedades físicas e a partículas de sílica conferem um bom polimento (Anusavice, 2005; Gedik, Hürnüzlü, Coskun, Bektas, & Özdemir, 2005).

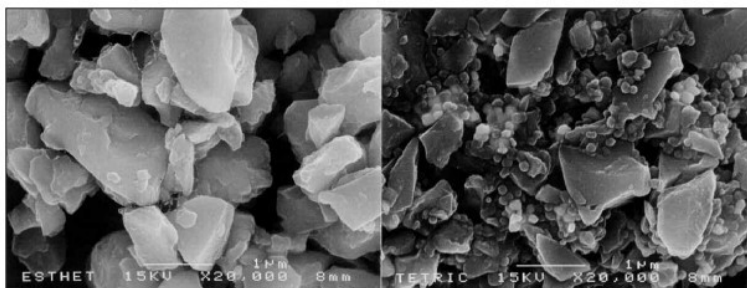


Ilustração 7 - Imagem de partículas inorgânicas híbridas. (Adaptado de Lu et al., 2006).

4.2.4. Resinas compostas com nanopartículas

As partículas possuem um tamanho entre 5 a 100 nm mas, pode ser superior no caso de aglomerados de nanopartículas. O tamanho reduzido destas partículas permite aumentar a quantidade de partículas adicionadas, podendo chegar a 90-95% do peso da resina. Contudo, com o aumento da quantidade de partículas há também um aumento da sua área de superfície, limitando a quantidade máxima de partículas adicionadas devido à sua molhabilidade. O aumento da absorção de água pelas partículas potencia a degradação da interface partícula/matriz, afetando negativamente as propriedades mecânicas da resina. Verifica-se um aumento da força de flexão, dureza de superfície e da resistência à fratura. As nanopartículas têm ainda a vantagem de melhorarem as propriedades óticas da resina (Chen, 2010; Ilie & Hickel, 2011; Narayan, 2012).

4.3. Propriedades desejáveis das resinas dentárias

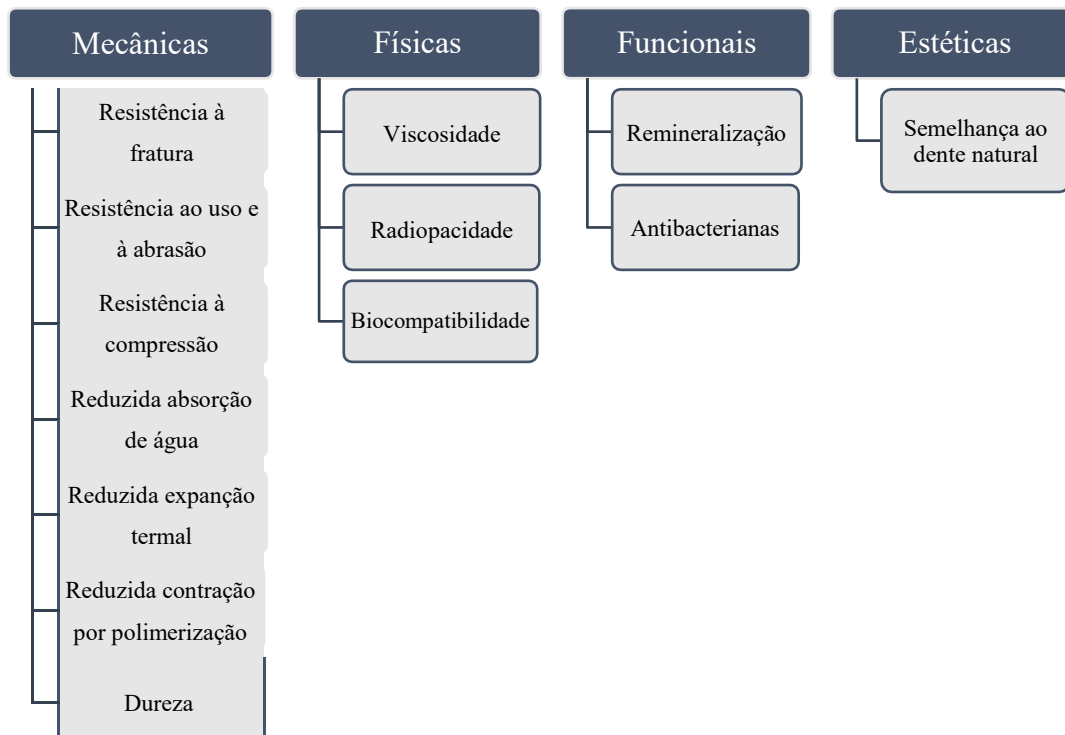


Ilustração 8 - Resumo das principais propriedades desejáveis das resinas dentárias.

5. Sistemas adesivos

A utilização de sistemas adesivos permite promover a adesão entre os tecidos duros do dente, como o esmalte e a dentina, e os materiais de restauração. A adesão entre estas duas estruturas permite compensar o encolhimento por polimerização, melhora a retenção da restauração e sela as suas margens. Desta forma, é possível prevenir a entrada de fluidos e bactérias até à raiz, prevenindo a sensibilidade pós-operatória e as cáries recorrentes, mantendo a saúde da raiz e aumentando a longevidade da restauração (Narayan, 2012; Schneider et al., 2010).

Após a extração da lesão cáriosa, a superfície do esmalte é tratada de forma química com compostos ácidos, promovendo a desmineralização e permitindo que esta fique mais recetiva à infiltração monomérica subsequente. Depois, é aplicado um *primer* formulado por monómeros hidrofílicos que se ligam à dentina e por monómeros de metacrilato hidrofóbicos que se ligam ao adesivo. Por fim, é colocada uma resina adesiva constituída por monómeros hidrofóbicos. Após polimerização *in situ*, os monómeros ficam micro-mecanicamente interligados constituindo o principal mecanismo de adesão à estrutura dentária. Os monómeros da resina adesiva permitem a ligação ao material de restauração colocado subsequentemente.

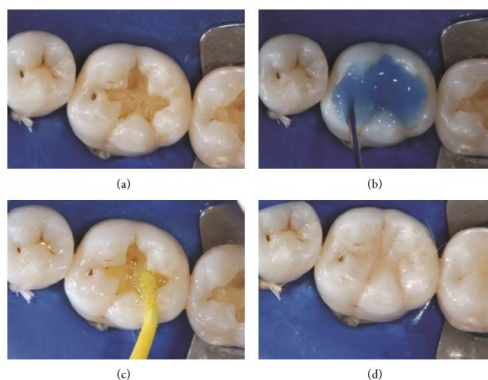


Ilustração 9 – (a) Após a remoção da cárie, a cavidade é preparada. (b) Tratamento com ácido fosfórico. (c) Aplicação do sistema adesivo. (d) Restauração concluída após a polimerização da resina (Adaptado de Schneider et al., 2010).

6. Problemas das resinas compostas e o aparecimento de cáries secundárias

Apesar das resinas compostas serem o material de restauração mais utilizado, também apresentam algumas desvantagens. O insucesso dos materiais de restauração está muito presente na prática clínica, sendo que cerca de 60 % do trabalho realizado pelos dentistas está relacionado com a colocação e substituição de restaurações (Angeletaki, Gkogkos, Papazoglou, & Kloukos, 2016).

A incompleta polimerização da resina, especialmente nas camadas mais profundas, pode diminuir a longevidade da restauração. A eluição de monómeros não polimerizados, os produtos de decomposição, as moléculas por reagir ou as impurezas podem apresentar um potencial risco de efeitos secundários (Bowen & Marjenhoff, 1992).

As restaurações por resinas compostas apresentam um menor longevidade e uma maior taxa de insucesso comparativamente com as restaurações por amálgama de prata. Uma das principais razões deste insucesso são as cáries secundárias ou recorrentes (Nedeljkovic et al., 2015).

Para além disso, atualmente defende-se uma remoção de cáries mais conservadora e menos invasiva, havendo uma maior preservação da estrutura do dente. Contudo, com esta abordagem, é mantido mais tecido afetado, possibilitando a permanência de bactérias residuais, o que pode levar ao fracasso das restaurações. As bactérias residuais podem desenvolver cáries secundárias, resultando numa maior perda da estrutura do dente. O aparecimento de cáries secundárias extensivas em junção com intervenções de restauração repetitivas podem levar à perda prematura do dente (Farrugia & Camilleri, 2015; Nedeljkovic et al., 2015).

Apesar de não ser possível apontar a razão exata para o aparecimento de cáries junto às restaurações, as resinas compostas apresentam algumas particularidades que podem influenciar o desenvolvimento de cáries secundárias. A formação de micro falhas, as propriedades da superfície da resina, assim como a ausência de atividade antibacteriana das resinas compostas são algumas dessas propriedades (Nedeljkovic et al., 2015).

O aparecimento de micro falhas entre a restauração e o dente origina micro infiltrações, permitindo a entrada de bactérias e os seus metabolitos, assim como outros

compostos dos fluidos orais. Estes microrganismos são responsáveis pela desmineralização do esmalte adjacente e da dentina. Os fatores que motivam o aparecimento de falhas são: (1) A habilidade do operador durante o processo da aplicação do adesivo e da resina; (2) A contração do volume da resina durante a polimerização: durante a polimerização, a formação de uma rede polimérica leva à redução das distâncias intermoleculares devido à formação de ligações covalentes entre os monómeros. Esta mudança de volume afeta a adaptação da restauração à cavidade dentária, conduzindo ao aparecimento de micro falhas. Este é o principal fator responsável pela formação de falhas na interface dente/restauração; (3) Biodegradação da interface dente-restauração devido a degradação enzimática e hidrolítica; (4) Degradação mecânica da interface devido ao *stress* gerado durante a mastigação e também devido ao *stress* térmico gerado pelas mudanças de temperatura na cavidade oral, uma vez que as resinas compostas e os adesivos possuem um coeficiente termal de contração/expansão superior aos dentes (Arends, Dijkman, & Dijkman, 1995; Nedeljkovic et al., 2015).

As resinas compostas parecem acumular mais placa na sua superfície comparativamente a outros materiais de restauração ou até mesmo com o esmalte. A formação de biofilme degrada o material, provoca cáries secundárias e pode causar infecções da raiz. Uma das principais características da superfície da resina que tem influência na adesão bacteriana é a sua rugosidade: quanto mais rugosa a superfície, maior a adesão bacteriana. A rugosidade tem impacto na formação de biofilme devido à proteção oferecida contra as forças de cisalhamento. Outros fatores associados à rugosidade e que facilitam a formação de biofilme são o aumento da área de superfície da resina e a dificuldade de limpeza. A hidrofobicidade pode diminuir a adesão bacteriana, ainda que alguns estudos não demonstrem esta correlação (Cazzaniga, Ottobelli, Ionescu, Garcia-Godoy, & Brambilla, 2015; Nedeljkovic et al., 2015; Z. Wang, Shen, & Haapasalo, 2014).

Outro fator é a composição da superfície da resina. A ausência de atividade antibacteriana das resinas compostas leva a que estas apresentem uma maior acumulação de biofilme e uma degradação mais fácil do que as restaurações realizadas com cerâmica ou cimentos de ionómeros de vidro (Cocco et al., 2015).

Os materiais de restauração disponíveis comercialmente apresentam consideráveis diferenças nas suas propriedades antibacterianas e, materiais semelhantes mas com

distintas formulações, também podem apresentar diferenças entre si (Farrugia & Camilleri, 2015).

No caso das resinas comerciais e os seus constituintes, estes têm sido avaliados em relação às suas propriedades antibacterianas maioritariamente, através de testes de difusão em agar. As placas de agar são inoculadas com bactérias comensais da cavidade oral como *Streptococcus* ou *Lactobacillus*, onde as amostras de resinas polimerizadas são colocadas. Os estudos demonstram que não há libertação de nenhum componente antibacteriano da resina de modo a formar um halo de inibição. Deste modo, não foi demonstrada a eluição de quantidades adequadas de componentes antibacterianos das resinas comerciais que inibam crescimento bacteriano (Satoshi Imazato, 2003).

Estes resultados estão de acordo com as propriedades dos componentes individuais das resinas: as partículas de carga inorgânica ou os iões como o zircónio, adicionados para proporcionar radiopacidade não possuem propriedades antibacterianas. Dos monómeros, apenas o metacrilato possui alguma atividade antibacteriana, ao contrário dos outros monómeros mais utilizados como o Bis-GMA, o TEGDMA ou o UDMA (Satoshi Imazato, 2003).

As características referidas das resinas permitem uma rápida colonização bacteriana, ao contrário da amálgama, que por libertar iões metálicos tais como a prata, o cobre e estanho, possui alguma atividade antibacteriana ou cimentos com ionómeros de vidro que libertam fluoreto (Satoshi Imazato, 2003).

No caso das cerâmicas, as características pouco adesivas da sua superfície apenas permitem a formação de uma camada de biofilme fina. Comparando com o ouro e a amálgama, estes materiais permitem uma acumulação de uma camada mais espessa de biofilme do que a cerâmica (Z. Wang et al., 2014).

Deste modo, é fácil perceber a importância e as vantagens da incorporação de fármacos, principalmente antibacterianos, às resinas dentárias. A redução e a inativação das bactérias cariogénicas é uma estratégia direta na eliminação da causa das cáries dentárias (Satoshi Imazato, 2003).

7. Resinas compostas antibacterianas

A incorporação de agentes antibacterianos em resinas dentárias com o intuito de inibir a ligação de bactérias à superfície do material e impedir ou reduzir a formação de uma placa bacteriana tem sido estudada (Namba et al., 2009).

As alterações dos materiais de restauração com o objetivo de lhes conferir propriedades antibacterianas pode ser realizada através de modificações na matriz da resina ou ao nível das suas partículas. Os fármacos adicionados à resina podem então ser libertados ao longo do tempo ou ficar imobilizados e exercer a sua atividade antibacteriana por contacto com os microrganismos (Beyth et al., 2013).

O método de incorporação de fármacos que se libertam da resina com o tempo, tem-se focado na libertação de moléculas antibacterianas de baixo peso molecular incorporadas nestes materiais, como os antibióticos, iões de zinco, iões de prata, clorhexidina, fluoreto e compostos de amónio quaternário (Weng et al., 2012).

Esta forma de incorporação tem como desvantagens a sua reduzida eficácia a longo prazo devido à dificuldade em controlar a sua cinética de libertação e possível toxicidade nos tecidos adjacentes, havendo ainda o risco de o aparecimento de estirpes resistentes. Além disso, a libertação destes compostos produz poros na estrutura do material, e as propriedades mecânicas dos materiais restauradores diminuem com o passar do tempo. Consequentemente, esta abordagem talvez seja mais adequada não para restaurações permanentes, mas sim para materiais que sejam substituídos com alguma frequência (Satoshi Imazato, 2003; Lino, Paulo, Vale, Vaz, & Ferreira, 2013; Namba et al., 2009).

As desvantagens da incorporação de fármacos que se libertam da resina levou ao desenvolvimento de outras opções como a imobilização de componentes antibacterianos na matriz das resinas, como os sais de amónio quaternário modificados. Estes compostos imobilizados não são libertados da resina e atuam por inibição do crescimento das bactérias que contactam com a sua superfície (Farrugia & Camilleri, 2015; Satoshi Imazato, 2003).

A eficácia destes fármacos imobilizados na resina ainda não é consensual, porque aqui, apresentam uma eficácia inferior comparativamente aos fármacos libertados pela resina (Namba et al., 2009).

Independentemente do fármaco adicionado à resina e da sua forma de libertação, para além da sua eficácia, é igualmente importante que este não degrade as propriedades mecânicas e físicas do material de restauração (Namba et al., 2009).

7.1. Antibacterianos solúveis

7.1.1. Clorohexidina

A clorohexidina demonstra ter muitos potenciais devido ao seu amplo espectro antibacteriano e baixa citotoxicidade, sendo utilizada em dentífricos, soluções, géis e vernizes (Ribeiro, Hashizume, & Maltz, 2007; J. F. Zhang et al., 2014).

A clorohexidina afeta a atividade metabólica das bactérias porque em baixas concentrações é bacteriostática e leva a alterações no funcionamento da membrana celular, assim como o vazamento dos constituintes intracelulares. Em altas concentrações, atua com bactericida promovendo a precipitação irreversível do conteúdo celular. Inibe a enzima glicosiltransferase, responsável pela acumulação bacteriana na superfície dentária e atua no transporte do açúcar e na produção de ácido pelas bactérias da cavidade oral. Devido ao seu potencial uso odontológico, há um crescente interesse em investigar métodos de transporte e libertação da clorohexidina na cavidade oral (Ribeiro et al., 2007; Wilson & Wilson, 1993).

A taxa de libertação da clorohexidina é influenciada por vários fatores. De modo a que a clorohexidina seja eluída da resina, é necessário que a resina absorva água para que esta possa solubilizar a clorohexidina. No seu estudo, Hiraishia N., Yiu C.K.Y., Kinga N.M., Tayb F.R. e Pashley D.H. (2008) verificaram que a taxa de libertação podia ser controlada através do controlo da sorção de água, que por sua vez é proporcional à hidrofiliabilidade da resina. As resinas com características hidrofílicas apresentam uma elevada taxa de libertação porque a sua absorção de água é maior (Anusavice, Zhang, & Shen, 2006; Hiraishi, Yiu, King, Tay, & Pashley, 2008).

O perfil de libertação da clorohexidina nas resinas geralmente inicia-se pela libertação de uma grande quantidade de fármaco durante um curto espaço de tempo,

seguida por um período de liberação contínuo mas em decrescente quantidade. Esta explosão inicial pode ser explicada pela presença de fármaco na superfície externa da resina (Hiraishi et al., 2008).

A clorhexidina tem sido incorporada sob diversas formas. Segundo o estudo de Jedrychowski J. R., Caputo A. A. e Kerper S. (1983), a incorporação de gluconato de clorhexidina permite a inibição de mais bactérias *in vitro* comparativamente à incorporação de dicloridrato de clorhexidina. Também foi verificado que o aumento da concentração do agente antibacteriano não aumenta proporcionalmente a inibição do crescimento dos microrganismos (Hiraishi et al., 2008; Jedrychowski, Caputo, & Kerper, 1983).

Relativamente às propriedades mecânicas, a incorporação de gluconato de clorhexidina com concentrações mais elevadas levou à deterioração das propriedades e a incorporação de dicloridrato de clorhexidina manteve as mesmas propriedades quer em concentrações reduzidas ou elevadas. Assim, a incorporação de clorhexidina em baixas concentrações inibe o crescimento bacteriano sem comprometer as propriedades mecânicas da resina (Jedrychowski et al., 1983).

A incorporação deste composto nas resinas dentárias tem como desvantagem levar ao detrimento de algumas características físicas e mecânicas da resina: diminuição da força, aparecimento de uma superfície porosa e sorção de água, consequência da imiscibilidade da clorhexidina com os monómeros. O fato de a clorhexidina ser imiscível com os monómeros da resina, origina a formação de agregados que, após a sua dissolução, leva ao aparecimento de uma superfície porosa, com pouca resistência. Este processo aumenta o potencial para o aparecimento de manchas e acumulação de biofilme. Assim, desta perspectiva, a incorporação de clorhexidina com as resinas dentárias origina um material com uma qualidade inferior (J. F. Zhang et al., 2014).

De modo a tornar a liberação de clorhexidina mais sustentável sem comprometer as propriedades físicas e mecânicas da resina Zhang J.F., Wu R., Fan Y., Liao S., Wang Y., Wen Z.T. e Xu X. (2014) encapsularam a clorhexidina em nanopartículas de sílica mesoporosa que se caracterizam por terem um elevado volume de poros e uma elevada área de superfície. Relativamente aos efeitos antibacterianos, a liberação de

cloro-hexidina a partir destas nanopartículas permite que seja libertada uma quantidade consistente deste composto por um longo período de tempo, inibindo a formação de biofilme. Este método tem como vantagem a possibilidade de a resina absorver a cloro-hexidina através de um elixir ou de um verniz que contenha este agente antimicrobiano e assim, ser possível uma libertação contínua sustentada do agente antibacteriano. A abordagem utilizada pelos autores permite encapsular, recarregar e libertar de forma sustentável os agentes antimicrobianos, sem que se comprometam as propriedades mecânicas, a estética ou a integridade da resina (J. F. Zhang et al., 2014).

As resinas dentárias podem apresentar múltiplas utilidades em simultâneo. É possível adicionar cloro-hexidina e nanopartículas de fosfato de cálcio (CaP) e fluoreto de cálcio (CaF₂) a uma resina, para que esta apresentasse efeitos de remineralização e antibacterianos. Este estudo resultou numa resina com potencial, apresentando boas propriedades mecânicas (Lei Cheng, Weir, Xu, Kraigsley, et al., 2012).

7.1.2. Cloreto de cetilpiridínio

O cloreto de cetilpiridínio é um composto de amónio quaternário e possui um poder antibacteriano de elevado espetro. É frequentemente utilizado em dentífricos e elixires por reduzir eficientemente a placa bacteriana, apesar de poder levar ao aparecimento de alguns efeitos secundários, como irritação transitória das gengivas, ligeira pigmentação dos dentes e coloração da língua (Regis et al., 2012; Santos, Dibb, Corona, Catirse, & Garcia, 2003).

O seu mecanismo de ação é atribuído ao seu grupo piridínico de carga positiva. Este grupo atrai a membrana celular bacteriana carregada negativamente, fazendo a célula perder o seu equilíbrio elétrico e levando à bacteriólise (Namba et al., 2009).

A incorporação de fármacos solúveis nas resinas resulta na sua libertação e o seu efeito antibacteriano é transitório e diminui com o passar do tempo. No entanto, é possível preparar uma resina com a capacidade de adsorver o cloreto de cetilpiridínio novamente para a resina, através do mecanismo de troca de iões. Esta resina é preparada pela adição de um ácido metacrílico (MAA) que pode ser utilizado como monómero da resina e como permutador de catiões. Este monómero é adicionado ao fármaco antibacteriano catiónico – o cloreto de cetilpiridínio e ao TEGDMA (Ehara, Torii, Imazato, & Ebisu, 2000).

Esta resina tem a capacidade de desorver e adsorver o fármaco catiónico. A desorção ocorre quando a resina se encontra numa solução acídica e a adsorção acontece quando a resina é colocada numa solução com a substância catiónica em elevadas concentrações. Se um fármaco antibacteriano catiónico fosse incorporado na resina permutadora de catiões, este permaneceria aqui até a resina o desorver em condições ácidas, como é o caso da produção de ácidos pelas bactérias responsáveis pelo aparecimento de cáries. Depois, a resina conseguiria readsorver o fármaco antibacteriano estando exposta a uma solução deste fármaco em elevadas concentrações, mantendo as suas propriedades antibacterianas (Ehara et al., 2000).

A desorção de cloreto de cetilpiridínio aumenta com o decréscimo do pH e só existe libertação a $\text{pH} \leq 6.0$, sendo que quando o pH é neutro, a libertação cessa. A imersão da resina numa solução com uma elevada concentração do fármaco, permite a readsorção deste pela resina, e é maior quanto maior for a concentração da solução (Ehara et al., 2000).

O crescimento bacteriano e a viabilidade de *S.mutans* na superfície da resina é inibido. Na cavidade oral, a formação de películas de saliva nos materiais de restauração ou no esmalte é comum e, estas películas podem diminuir o efeito antibacteriano da resina. No entanto, as proteínas da saliva não influenciam o efeito antibacteriano da resina *in vitro*. Contudo, *in vivo* a composição e a estrutura das proteínas da saliva é mais complexa (Ehara et al., 2000).

Os fármacos immobilizados na matriz da resina ou os fármacos insolúveis em água possuem um efeito inibitório contra o crescimento de *S.mutans* e a acumulação de placa bacteriana na superfície da resina, mesmo sem haver libertação de fármaco. A resina referida, em condições de pH neutro ou básico não liberta cloreto de cetilpiridínio e poderá demonstrar um efeito antibacteriano contra as bactérias que entrem em contato com a sua superfície, através de mecanismos semelhantes aos dos fármacos immobilizados na resina (Ehara et al., 2000).

7.1.3. Cloreto de benzalcónio

O cloreto de benzalcónio é utilizado como conservante em soluções de lentes de contato oftálmicas e em produtos nasais e é também utilizado em soluções de desinfecção de mãos (Saito, Hayakawa, Kawabata, Meguro, & Kasai, 2009).

Têm sido desenvolvidos vários estudos com o cloreto de benzalcónio e as resinas dentárias. O cloreto de benzalcónio é muito solúvel em água. A sua solubilidade afeta a libertação e o consequente efeito antibacteriano. Deste modo, quando é adicionado a resinas dentárias e colocado em ambientes aquosos, a sua libertação verifica-se durante longos períodos de tempo, desde 15 dias podendo chegar a 180 ou 240 dias, consoante a sua concentração (Othman, Wu, Evans, Drummond, & Matasa, 2002; Saito et al., 2009; Sehgal et al., 2007).

As resinas que possuem cloreto de benzalcónio na sua composição com concentrações de 0,1% até 2,5% apresentam propriedades antibacterianas. O aumento da concentração de fármaco na resina permite diminuir a aderência de *S.mutans* na sua superfície. Com uma concentração de 1,25% de cloreto de benzalcónio, é possível inibir 50% de *S.mutans* e quando a concentração aumenta para 2,5%, a inibição chega a 90%. Como apresenta uma elevada solubilidade, a libertação deste fármaco facilmente ultrapassa a sua CMI. Saito K., Hayakawab T., Kawabatac R., Megurod D. e Kasai K. (2008) confirmou também atividade antibacteriana da resina contra *S.sobrinus* (Othman et al., 2002; Saito et al., 2009).

Geralmente, uma elevada atividade antibacteriana é acompanhada por um elevado grau de citotoxicidade. No entanto, resinas que não excedam uma concentração de cloreto de benzalcónio de 0,75% terão uma citotoxicidade semelhante à das resinas sem o fármaco (Saito et al., 2009).

7.1.4. Triclosan

O triclosan é um agente antibacteriano de largo espectro mas, com um maior efeito sobre bactérias gram-positivas, e não iónico. É utilizado em vários produtos de cuidado pessoal, como sabonetes desodorizantes, desodorizantes, gel de banho e produtos para limpeza de mãos. É também utilizado na limpeza da cavidade oral na forma de elixires ou pastas dentífricas. Estudos a longo prazo têm demonstrado que a utilização de triclosan

nas pastas dentífricas reduz a quantidade de placa dentária e melhora a saúde das gengivas. No entanto, outros estudos parecem indicar que a utilização de produtos orais com triclosan não produzem qualquer efeito antibacteriano. Estas disparidades poderão dever-se a diferenças no desenvolvimento e aplicação dos estudos (Lefebvre, Wataha, Cibirka, Schuster, & Parr, 2001; Loveren, Buijs, & Cate, 2000; Rathke, Staude, Muche, & Haller, 2010).

O seu mecanismo de atividade antibacteriana baseia-se na interação com um enzima específico envolvido na biossíntese lipídica bacteriana. O triclosan atua na membrana celular bacteriana e altera a sua integridade estrutural, inibindo processos dependentes da membrana, como a transdução de sinal e o transporte de eletrões (Rathke et al., 2010).

A incorporação de 0,3% de triclosan numa resina dentária demonstrou vários graus de ação antibacteriana nas espécies bacterianas *Streptococcus mutans*, *Actinomyces viscosus* e *Lactobacillus casei*. A resina teve um maior efeito inibitório sobre *S.mutans*, que aconteceu em 12h, tendo sido a bactéria mais sensível a esta resina. O decréscimo de *A.viscosus* ocorreu após 24h de incubação. Só foi visível uma pequena redução de *L.casei* após 48 horas de incubação, tendo sido a bactéria mais resistente a esta resina (Rathke et al., 2010).

Imazato S., Torii M., Tsuchitani Y. (1995) na sua investigação verificaram que quando as bactérias contactavam com a superfície da resina com 1% de triclosan, as moléculas de triclosan atuavam na parede celular das bactérias, levando à sua morte ou inativação. O triclosan é pouco solúvel em água e é como que um fármaco imobilizado na resina, que exerce o seu efeito antibacteriano sem ser libertado desta (Satoshi Imazato, Torii, & Tsuchitani, 1995).

A remoção conservadora de cáries permite uma maior conservação da estrutura do dente. No entanto, este método implica que algumas bactérias poderão permanecer na cavidade e voltar a formar uma cárie (Wicht, Haak, Kneist, & Noack, 2005).

No estudo de Wichta M. J., Haaka R., Kneistb S. e Noack M. J. (2005), a remoção incompleta da cárie e o fecho da cavidade com uma resina com triclosan sem qualquer tratamento da dentina não levou à eliminação dos microrganismos presentes na cavidade, mas sim, a uma pequena redução. A resina com triclosan eliminou as espécies de *Lactobacilli* durante um período de 6 semanas mas não se verificou um declínio da flora

anaeróbica total, incluindo as espécies responsáveis pela formação de cáries (Wicht et al., 2005).

A utilização de uma resina com triclosan como material de restauração, poderá trazer problemas de resistência, se apenas eliminar as bactérias mais sensíveis, como verificado no estudo de Rathke A. et al. (2010). Deste modo, as bactérias mais resistente seriam predominantes, levando a falhas na terapêutica em caso de doenças infecciosas (Rathke et al., 2010).

7.2. Antibacterianos imobilizados na resina

Os fármacos solúveis adicionados à matriz da resina, quando colocados em locais aquosos têm tendência a ser libertados dos materiais restaurativos para o ambiente circundante. Durante alguns dias, a libertação é feita em grandes quantidades, seguida por uma diminuição da sua concentração no material. Ou seja, o método de dispersão do fármaco na matriz da resina, não permite controlar a cinética de libertação do mesmo. Existem outros problemas como a deterioração das propriedades mecânicas da resina ou a possibilidade de toxicidade dos tecidos adjacentes no caso da libertação excessiva do fármaco (Beyth, Yudovin-Farber, Bahir, Domb, & Weiss, 2006; Satoshi Imazato, 2003).

Para contornar os problemas da adição de fármacos solúveis às resinas, surgiu o termo ‘‘bactericida imobilizado’’, com a síntese do monómero *12-methacryloyloxydodecylpyridinium bromide* (MDPB). Este termo significa que uma molécula com propriedades antibacterianas é polimerizada à matriz da resina através de ligações covalentes. Estas moléculas são constituídas por uma metade responsável pelo efeito antibacteriano e por outra metade que se liga à matriz da resina. Uma vez imobilizada, esta molécula não é libertada da resina e o seu efeito antibacteriano acontece por contacto direto com as bactérias. Desta forma, os efeitos antibacterianos são mantidos por mais tempo e as propriedades mecânicas da resina não se deterioram (Satoshi Imazato et al., 2012).

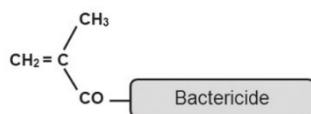


Ilustração 10 - Monómero antibacteriano com um grupo polimerizável e um grupo bactericida. (Adaptado de Satoshi Imazato, 2009).

Desde então, vários monómeros com grupos de amónio quaternário foram sintetizados: *2-dimethyl-2-dodecyl-1-methacryloxyethyl ammonium iodine* (DDMAI); *2-methacryloyloxyethyl dimethylammonium* (IDMA-1); *2,2-bis(methacryloyloxyethyl dimethylammonium)* (IDMA-2); *dimethyl amino dodecylmethacrylate* (DMADDM) e *methacryloxyethylcetyldimethylammonium chloride* (DMAE-CB) (Cocco et al., 2015).

Os mecanismos de ação destes monómeros ainda não estão definidos na totalidade. Um mecanismo proposto indica a introdução da estrutura disponível de amónio quaternário na membrana da bactéria, danificando a sua membrana e levando à sua morte. Para este mecanismo, existem quatro processos para que ocorra a morte da bactéria: (1) adsorção da superfície celular bacteriana carregada negativamente; (2) difusão pela parede celular; (3) ligação à membrana plasmática; e (4) rutura da membrana citoplasmática e libertação dos constituintes celulares, levando à morte celular. Os últimos dois passos podem ser promovidos quando a cadeia do grupo alquilo aumenta. Outro mecanismo proposto refere que os compostos de amónio quaternário possuem uma carga positiva e podem ligar-se à membrana celular das bactérias, que possuem carga negativa. A membrana celular torna-se descompensada, aumentando a pressão osmótica e ocorre a sua lise. Esta carga da superfície é um componente crítico e é independente do comprimento da cadeia. Possivelmente, estes mecanismos podem ser aplicados a diferentes cenários, dependendo da apresentação do grupo de amónio quaternário (Joseph M. Antonucci et al., 2012; J. He, Söderling, Österblad, Vallittu, & Lassila, 2011; Namba et al., 2009).

7.2.1. MDPB

O monómero MDPB foi desenvolvido pela junção de um grupo de amónio quaternário, responsável pela atividade antibacteriana e com um largo espetro de ação (*hydroxydodecylpyridinium bromide*), e um grupo metacrilato (S Imazato, Torii, Tsuchitani, McCabe, & Russell, 1994).

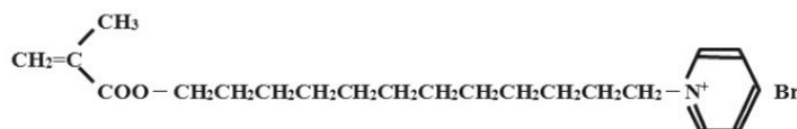


Ilustração 11 - Estrutura do monómero MDPB. (Adaptado de Satoshi Imazato et al., 2014).

Esta molécula apresenta a possibilidade de copolimerizar com os outros monómeros da matriz da resina, e o grupo antibacteriano permanece ligado covalentemente à estrutura polimérica. O agente antibacteriano imobilizado não é libertado da resina, estendendo o seu efeito ao longo do tempo e exerce a sua atividade através do contacto das bactérias com a superfície da resina (Thomé, Mayer, Imazato, Geraldo-Martins, & Marques, 2009).

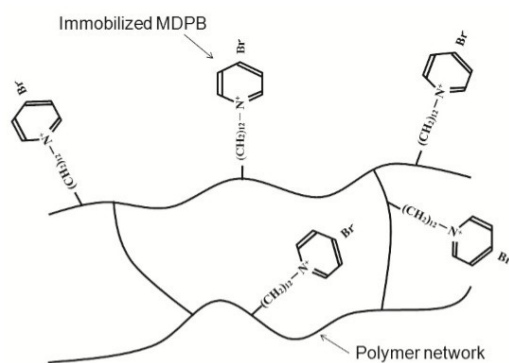


Ilustração 12 - Imobilização do componente antibacteriano através da polimerização do MDPB. (Adaptado de Satoshi Imazato, 2009).

Os compostos de amónio quaternário causam a lise das bactérias através dos mecanismos já descritos. O MDPB é agente antibacteriano derivado dos compostos de amónio quaternário e como tal, é expectável que o seu efeito antibacteriano seja semelhante à destes compostos (Satoshi Imazato et al., 1999).

A sua CMI de *S. mutans* é 15,6 µg/ml e a sua CMB é 62,5 µg/ml. Comparando com outros compostos de amónio quaternário, a CMB do cloreto de cetilpiridínio contra *S. mutans* é 1-8 µg/ml. A solubilidade do monómero MDPB não é tão boa como a do cloreto de cetilpiridínio e o grupo metacrilato parece influenciar a hidrofobicidade do MDPB, resultando numa menor interação com a parede celular e uma atividade antibacteriana inferior (S Imazato et al., 1994; Satoshi Imazato et al., 1999).

Após a polimerização, a resina possui efeito antibacteriano, inibindo o crescimento de *S. mutans* na sua superfície. O efeito antibacteriano do monómero MDPB 0,2 % na resina parece durar até 3 meses, sem decréscimo da atividade antibacteriana (S Imazato et al., 1994).

A incorporação de novos fármacos por vezes compromete as propriedades mecânicas da resina. A adição do monómero MDPB na resina resulta num material de restauração

com propriedades mecânicas semelhantes à resina sem adição do monômero, mesmo após 3 meses de imersão em água. Uma vez que o monômero MDPB possui apenas um grupo metacrilato de metilo, a sua incorporação em elevadas concentrações pode degradar as propriedades físicas da resina. No entanto, a adição até 0,5% não alterou adversamente as características mecânicas (S Imazato & McCabe, 1994; S Imazato et al., 1994)

Apesar do efeito antibacteriano conferido à resina quando o monômero MDPB é adicionado a esta, a quantidade adicionada deve ser inferior a 0,5%, devido à possibilidade da conversão incompleta durante a polimerização e consequente eluição do monômero. Um outro método que permite a incorporação de uma maior concentração de MDPB é através da utilização do MDPB pré polimerizado como partículas da resina. Após a síntese do monômero MDPB, este é polimerizado e aquecido a elevadas temperaturas, seguido da sua pulverização. Deste modo, é possível incorporar e imobilizar uma maior quantidade de MDPB, do que quando o MDPB é adicionado à matriz da resina. A resina obtida permite inibir o crescimento de *S.mutans* pelo contato com o bactericida imobilizado na sua superfície, conduzindo à supressão da síntese da matriz extracelular. Após o tratamento da resina com saliva, o efeito foi atenuado mas ainda mantinha efeito inibitório na formação de placa bacteriana. Uma vez que não houve eluição dos compostos da resina com MDPB em partículas pré polimerizadas, a inibição do crescimento bacteriano deve-se à interação dos compostos de amónio quaternário imobilizados na superfície da resina com as bactérias, mecanismo semelhante ao das outras resinas com agentes antibacterianos imobilizados (Ebi, Imazato, Noiri, & Ebisu, 2001).

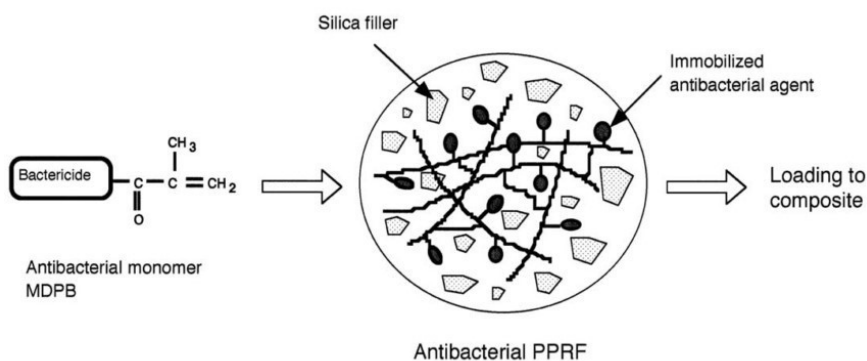


Ilustração 13 - Utilização do monômero antibacteriano MDPB na produção de MDPB pré polimerizado. (Adaptado de Satoshi Imazato, 2003).

A síntese deste monómero parece diminuir a incidência de cáries secundárias nas restaurações, trazendo muitas vantagens à sua utilização. Contudo, a resina com MDPB demonstra pouca estabilidade de coloração quando polimerizado, apresentando rápida descoloração. Outra desvantagem é a redução do efeito antibacteriano da resina, devido à adsorção das proteínas da saliva na superfície da resina. Sendo o efeito deste composto exercido por contacto direto com as bactérias na sua superfície, a existência de proteínas que comprometem este contato, diminui a sua eficácia (Satoshi Imazato, 2003; Thomé et al., 2009).

7.2.2. DMAE-CB

A combinação de um grupo metacrilato com grupos de amónio quaternário alifático levou à síntese de *methacryloxyethyl cetyl dimethyl ammoniumchloride* (DMAE-CB) entre outros, mas que possuem propriedades antibacterianas inferiores (Satoshi Imazato et al., 2012).

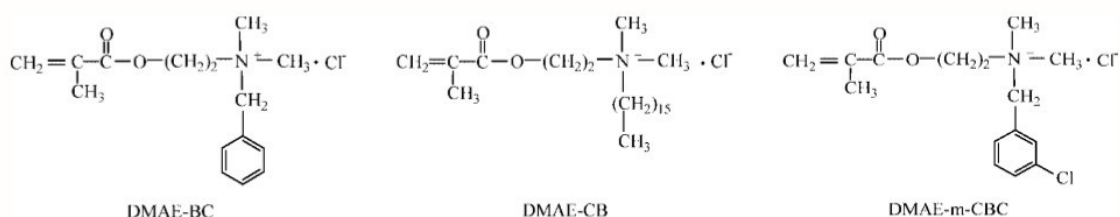


Ilustração 14 - Estruturas de sais de amónio quaternário: DMAE-BC, DMAE-CBE DMAE-m-CBC. (Adaptado de Xiao et al., 2008).

Previamente à sua polimerização, o DMAE-CB apresenta uma CMB contra *S.mutans* de 4,8 µg/mL. Com uma concentração de 19,2 µg/mL (4 vezes superior à CMB), DMAE-CB matou *S.mutans* em 10 minutos de contato. O número de átomos de carbono de DMAE-CB é superior ao MDPB, e assim, DMAE-CB deverá ter uma maior capacidade para matar bactérias da cavidade oral. Os autores utilizaram a clorohexidina como termo de comparação da potência antibacteriana e verificaram que a atividade antibacteriana destes dois é semelhante. No entanto, a clorohexidina não possui a vantagem de poder ser imobilizada na resina e exercer efeito antibacteriano ao longo do tempo (Xiao et al., 2008).

7.2.3. DDMAI

Para além das propriedades antibacterianas, os materiais de restauração com propriedades de radiopacidade também apresentam alguma relevância, uma vez que permitem uma avaliação da qualidade do tratamento de restauração, sem haver necessidade de recorrer a métodos invasivos e destrutivos. A constituição da resina permite incorporar partículas com propriedades de radiopacidade, contudo a adição de uma quantidade muito grande de partículas provocaria um desequilíbrio na resina, condicionando as suas propriedades mecânicas. Assim, a incorporação de um composto com estas características na matriz da resina seria preferível (J. He, Söderling, Lassila, & Vallittu, 2014).

He J. et al. (2011) sintetizaram um monómero de metacrilato associado a uma estrutura de amónio quaternário (*2-dimethyl-2-dodecyl-1-methacryloxyethyl ammonium iodine* (DDMAI)), pela reação de uma amina polimerizável (*dimethylaminoethyl methacrylate* (DMAEMA)) com diferentes iodetos de alquilo através da reação de Menshutkin. A estrutura tem como contra-íão o iodo, um átomo com elevada densidade eletrónica, conferindo-lhe propriedades de radiocontraste (J. He et al., 2011).

A reação de Menshutkin é uma reação de adição entre uma amina terciária e halogéneos e permite obter facilmente uma grande variedade de monómeros antibacterianos com pouca necessidade de purificação (Joseph M Antonucci, Fowler, Zeiger, Lin, & Lin-Gibson, n.d.; Lei Cheng et al., 2015).

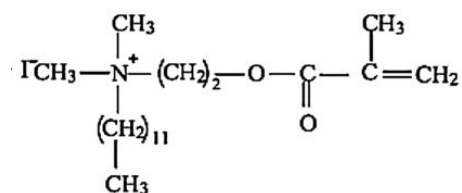


Ilustração 16 - Estrutura química do monómero DDMAI.
(Adaptado de Cocco et al., 2015).

A formação de uma resina Bis-GMA/TEGDMA (50:50) e com DDMAI com concentrações superiores a 5 %, não permite uma completa miscibilidade dos constituintes, devido à imiscibilidade com o dimetacrilato hidrofóbico TEGDMA. A

baixa concentração de DDMAI não permite obter os resultados esperados de radiopacidade e efeito antibacteriano. Mas, alterando os constituintes da resina para Bis-GMA/MMA (80:20), esta permite adicionar uma maior concentração DDMAI (até 25 %) sem que se verifiquem problemas de miscibilidade, uma vez que ambos são semelhantes em relação à sua solubilidade (J. He, Söderling, Vallittu, & Lassila, 2013b).

A adição de concentrações até 5 % deste composto a uma resina não demonstrou efeitos negativos na polimerização da resina e as longas cadeias dos grupos alquilo podem ter ajudado a reforçar as propriedades mecânicas da resina. Contudo, a adição de DDMAI em concentrações superiores a 15 %, leva a que a resina Bis-GMA/MMA sofra um detrimento das suas propriedades mecânicas (J. He, Söderling, Vallittu, & Lassila, 2013a).

A incorporação de 25 % de DDMAI confere efetivamente uma maior radiopacidade à resina, no entanto, não é suficientemente adequada para ser usada clinicamente (J. He et al., 2013b)

A inibição do biofilme de *S.mutans* na superfície da resina com 5% de DDMAI não foi muito eficaz. No entanto, com uma concentração de 25% apresenta um elevado poder antibacteriano, inibindo a adesão à resina e causando a morte das bactérias que contactaram com a sua superfície (J. He, Söderling, Lassila, & Vallittu, 2012; J. He et al., 2013b).

7.2.4. DMADDM

O monómero *dimethylaminoethyl methacrylate* (DMADDM) foi sintetizado a partir reação de Menshutkin. Este monómero de amónio quaternário possui um comprimento da cadeia alquilo com 12 carbonos, potenciando o seu efeito antibacteriano (Lei Cheng et al., 2013).

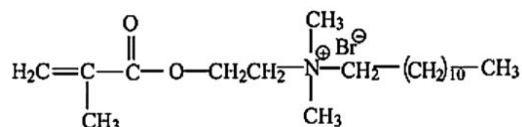


Ilustração 17 - Estrutura química do monómero DMADDM. (Adaptado de Cocco et al., 2015).

O DMADDM possui uma longa cadeia alquila e como tal, uma eficácia antibacteriana superior. Comparando a CMI e a CMB de *S.mutans* entre o DMADDM que apresenta 6,1 µg/mL e 12,21 µg/mL, respectivamente e o MDPB que possui uma CMI 15,6 µg/mL e CMB 62,5 µg/mL, o monómero DMADDM é efetivamente mais eficaz a combater o principal microrganismo responsável pela formação de cáries dentárias. Ainda assim, a sua atividade contra *S.mutans* não é superior à da clorohexidina que apresenta uma CMI de 1,95 µg/mL e CMB de 3,91 µg/mL. Apesar da superior eficácia, a clorohexidina é um fármaco solúvel que se liberta ao longo do tempo e não permanece na matriz da resina após a polimerização, como é o caso dos monómeros de amónio quaternário (Zhou, Li, Weir, & Xu, 2013).

O monómero de amónio quaternário DMADDM é eficaz contra a atividade de pelo menos oito espécies bacterianas. As espécies *Lactobacillus acidophilus*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* foram as espécies mais resistentes ao composto e *Streptococcus sanguinis* foi a espécie mais sensível. *Actinomyces viscosus*, *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella melaninogenica* foram as outras espécies testadas (Fang Li, Weir, Fouad, & Xu, 2013).

De entre estas oito espécies, *S. mutans*, *S. sanguinis*, *L. acidophilus* e *A. viscosus* estão envolvidas no desenvolvimento de cáries dentárias. *P. gingivalis* e *P. melaninogenica* predominam na periodontite e nas infeções endodônticas primárias. *S. aureus* está associado à *peri-implantite*. *E. faecalis* é uma espécie frequentemente isolada da periodontite apical. E *S. sanguinis* é também um dos agentes mais comuns da endocardite infecciosa (Fang Li et al., 2013).

Como já foi referido, a presença de proteínas da saliva na superfície da resina pode diminuir a eficácia das moléculas imobilizadas. O mecanismo da morte bacteriana por contacto implica que quando uma película de proteínas da saliva separa a superfície da resina antibacteriana do biofilme, o efeito antibacteriano é diminuído. A adsorção de proteínas na superfície da resina é uma desvantagem em antibacterianos imobilizados. A incorporação do monómero DMADDM conjuntamente com nanopartículas de prata, parece ser uma forma de contornar este problema, já que a resina obtida reduz o crescimento de biofilme na sua superfície, indicando uma utilização promissora em ambientes com saliva (Fang Li, Weir, Fouad, & Xu, 2014).

Tem sido realizada uma grande pesquisa relativa à toxicidade dos monómeros utilizados em materiais dentários. Estudos fazem uma classificação da citotoxicidade dos monómeros em Bis-GMA > UDMA > TEGDMA > HEMA. A Concentração Letal Média (CL₅₀) do monómero DMADDM para os fibroblastos gengivais situa-se entre 20 - 40 mg/mL enquanto que para Bis-GMA se situa entre 1 – 2 mg/mL (Fang Li et al., 2013).

7.2.5. IDMA-1 e IDMA-2

Através da reação de Menschutkin adaptada, foram sintetizados dois monómeros de dimetacrilato iônicos que contêm grupos de amónio quaternário, conferindo-lhes poder antibacteriano e que são compatíveis com os monómeros de metacrilato da resina, possibilitando a copolimerização. A maioria dos monómeros como MDPB, DMAE-CB e o DMADDM são monometacrilatos mas, o monómero IDMA é um dimetacrilato e como tal, possui grupos reativos em ambas as pontas da molécula que polimerizam com a matriz da resina e que se ligam covalentemente, resultando numa menor eluição de monómeros não polimerizados. O monómero IDMA-1 possui um grupo de amónio quaternário e o monómero IDMA-2 possui dois grupos de amónio quaternário e uma estrutura bifenilo (Joseph M. Antonucci et al., 2012; Lei Cheng et al., 2015).

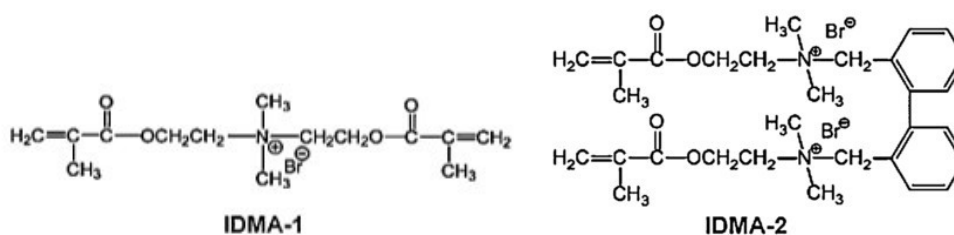


Ilustração 18 - Estrutura química dos monómeros IDMA-1 e IDMA-2
(Adaptado de Cocco et al., 2015).

A estrutura dos monómeros foi pensada para melhorar a sua compatibilidade com a resina, incluindo a semelhança de solubilidade, que permite que o IDMA-1 seja miscível com a resina Bis-GMA/TEGDMA e é expectável que também o seja com os outros dimetacrilatos (Joseph M. Antonucci et al., 2012).

A adição do monómero teve pouca influência na mudança de viscosidade da resina. A viscosidade de uma resina é importante, permitindo um melhor manuseamento e uma

maior incorporação de partículas se esta apresentar valores reduzidos. O elevado número grupos vinil ($\text{CH}_2=\text{CHR}$) permite uma rede de polímeros mais apertada e forte, diminuindo a quantidade de monómeros não polimerizados e eluídos da resina, aumentando a sua durabilidade (Joseph M. Antonucci et al., 2012).

Este composto parece ter uma elevada atividade antibacteriana. As amostras com 10% de IDMA-1 e que não possuem níveis detetáveis de cargas catiónicas na superfície da resina, reduziram a cobertura bacteriana na sua superfície sem afetar a viabilidade ou a atividade metabólica dos macrófagos. Concentrações superiores de IDMA-1 (30%) resultam em efeitos bacteriostáticos mas também reduziram significativamente a densidade dos macrófagos, a sua viabilidade e atividade metabólica (Joseph M. Antonucci et al., 2012)

7.2.6. MAE-DB

O monómero polimerizável *2-methacryloxyethyl dodecyl methyl ammonium bromide* (MAE-DB) possui na sua molécula duas ligações duplas que permitem a sua polimerização com a matriz da resina e com outros monómeros mais facilmente, formando um polímero com elevado peso molecular (Huang et al., 2011).

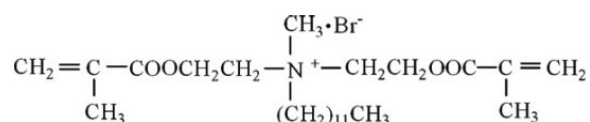


Ilustração 19 - Estrutura química MAE-DB.
(Adaptado de Huang et al., 2012).

Os seus valores de CMI e CMB são superiores aos da clorhexidina mas inferiores aos do monómero DMAE-CB. Com a concentração de 48.8 $\mu\text{g/mL}$ (4 vezes a CMB), o MAE-DB mata 99,98% de *S. mutans* em 1 minuto e após 10 minutos não se verificam bactérias viáveis. O monómero de amónio quaternário pode ser adicionado à resina em elevadas concentrações (10%) e possui um elevado poder antibacteriano contra as bactérias que contactam com a sua superfície (Huang et al., 2011, 2012).

Agentes bactericidas com uma elevada atividade demonstram elevados efeitos citotóxicos. O monómero MAE-DB possui valores de CL_{50} para fibroblastos gengivais entre 10 e 20 $\mu\text{g/ml}$. Embora sejam valores elevados, as concentrações adicionadas à resina são inferiores (Huang et al., 2011).

7.2.7. QAPEI

O composto QAPEI (*quaternary ammonium polyethylenimine*) é um polímero catiónico com grupos de amónio quaternário. A imobilização de nanopartículas insolúveis de QAPEI com baixas concentrações (2%) durante a polimerização, confere efeito bactericida à resina, resultando na ausência de bactérias vivas na sua superfície (Beyth et al., 2008, 2006).

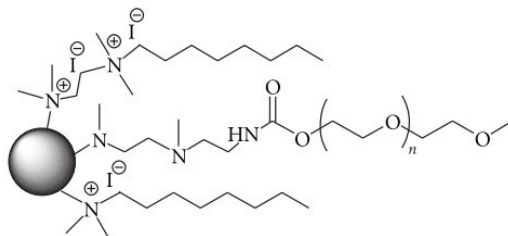


Ilustração 20 - Estrutura química do QAPEI.
(Adaptado de Domb et al., 2010).

O efeito antibacteriano que existe quando ocorre contato direto das bactérias com a superfície da resina, pode ser desencadeado pela interação com e desregulação da membrana celular bacteriana, seguida de libertação de iões K^+ e outros constituintes citoplasmáticos, levando ao aumento da permeabilidade e perturbação da membrana bacteriana. A utilização de nanopartículas permite um maior efeito antibacteriano, devido à sua maior área de superfície e, para além disso, a estrutura deste composto que contém um elevado número de locais antibacterianos proporciona uma maior atividade antibacteriana, embora apenas seja adicionada à resina uma pequena concentração de partículas. Para além disso, o desenvolvimento de resistência bacteriana a polímeros catiónicos não parece ser provável devido ao seu mecanismo de ação pouco específico. A resina alterada manteve as suas propriedades antibacterianas durante, pelo menos seis meses (Beyth, Pilo, & Weiss, 2012; Domb et al., 2010).

Estudos *in vivo* demonstram que a atividade antibacteriana da resina com nanopartículas de QAPEI é igualmente satisfatória. Após quatro horas na cavidade oral, as bactérias na sua superfície não são viáveis, apresentavam um biofilme mais espesso e a morfologia do biofilme revelava apenas algumas bactérias com membranas celulares (Beyth, Yudovin-Farber, Perez-Davidi, Domb, & Weiss, 2010).

A biocompatibilidade de novos materiais utilizados *in vivo* é sempre de grande importância. No caso das resinas dentárias, os componentes das resinas podem ser libertados para o ambiente oral, como a dentina, e difundir-se para os tubos dentinários, alcançando polpa dentária. Aqui, a presença de odontoblastos, fibroblastos, macrófagos e os monócitos podem desencadear uma resposta inflamatória ao contactar com estes componentes, sendo que a resposta dos macrófagos é imediata. Em relação à biocompatibilidade da resina incorporada com nanopartículas de QAPEI, a viabilidade dos macrófagos e a secreção de TNF α não foi alterada. A resina também possui biocompatibilidade quando usada *in vivo*, uma vez que esta não levou ao desenvolvimento de nenhuma alergia ou inflamação (Beyth et al., 2008, 2010).

7.3. Metais

A utilização de metais como agentes antibacterianos não é recente. A prata, o cobre, o ouro, o titânio e o zinco possuem diferentes propriedades, assim como espectro de atividade e são utilizados em diversos materiais como o caso de acetato ou citrato de zinco em pastas de dentes para controlo da placa dentária ou o dióxido de titânio também utilizado em pastas de dentes como branqueador (Allaker, 2010).

A crescente resistência bacteriana aos antibióticos nos últimos anos levou à procura de outros agentes antimicrobianos que não possuíssem resistências, impulsionando a investigação das propriedades antibacterianas dos metais, assim como a sua inclusão em materiais com o objetivo de combater as bactérias e atrasar, reduzir ou inibir a formação de biofilme na sua superfície (Hamouda, 2012).

A probabilidade de criação de resistências bacterianas com a utilização de metais é menor. Isto acontece porque os metais atuam em vários alvos bacterianos e seriam

necessárias várias mutações para adquirirem resistência contra o efeito dos metais (Allaker, 2010).

Nesta área, verifica-se um grande interesse em utilizar metais à escala nano, assegurando que uma maior área de superfície do metal estará em contato com as bactérias. Devido ao seu pequeno tamanho, as nanopartículas também apresentam um maior biocompatibilidade com o organismo (Hamouda, 2012).

Os óxidos metálicos como óxido de zinco (ZnO) ou o óxido de cobre (CuO) sob a forma de nanopartículas têm particular interesse como agentes antimicrobianos, devido à sua grande área de superfície e morfologia pouco usual com arestas, cantos e locais potencialmente reativos. Estudos recentes demonstram que as nanopartículas de óxidos metálicos possuem boas propriedades antibacterianas (Allaker, 2010; Hamouda, 2012).

A incorporação destes metais na resina é semelhante à dos outros compostos - por espatulação com a matriz da resina, e no caso das nanopartículas, estas também podem ser geradas *in situ* na matriz. O seu efeito é exercido por libertação de iões para o ambiente ou por contato direto com os microrganismos (Hamouda, 2012).

7.3.1. Prata

A prata possui um elevado poder antibacteriano quando comparada com outros metais. O seu efeito citotóxico é exercido em fungos, protozoários, vírus, bactérias gram-negativas e gram-positivas como por exemplo *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (Kasraei et al., 2014).

As suas características permitiram uma diversificada utilização como na purificação de água, em pastas de dentes, champô, tecidos, desodorizantes, utensílios de cozinha ou brinquedos (García-Contreras et al., 2011).

Os iões de prata libertados das resinas numa solução aquosa, ligam-se à membrana bacteriana e conseguem penetrar no biofilme. Causam inativação bacteriana e impedem a replicação através da sua ligação ao ADN e aos grupos sulfidrilo das enzimas metabólicas na cadeia transportadora de eletrões (Z. Wang et al., 2014).

A prata interage com os grupos sulfidrilo das proteínas e com o ADN, alterando as ligações de hidrogénio, os processos respiratórios, o desenrolamento do ADN, a síntese

da parede celular e a sua divisão. A prata induz a desnaturação da parede celular, levando à rotura dos organelos e à morte celular (García-Contreras et al., 2011).

Vários tipos de materiais como os zeólitos, gel de sílica, ou fosfato de zircónio foram utilizados para incorporar iões de prata e a sua libertação é controlada pela escolha o material e pela quantidade de iões de prata incorporados (Satoshi Imazato, 2003).

Partículas de SiO₂ com iões de prata

A incorporação de iões de prata em partículas de dióxido de silício (SiO₂) produz uma resina com poder antibacteriano contra streptococci da cavidade oral: *S. sanguis*, *S. mitior*, e *S. oralis* foram mortos por contato com a resina no espaço de 12 horas e o número de *S. salivarius* foi reduzido para metade por contato com a resina. A libertação do ião de prata é feita num ambiente aquoso, à semelhança da incorporação de antimicrobianos solúveis na matriz (Satoshi Imazato, 2003; Yamamoto et al., 1996).

Vidro de sílica com prata

Os pós de vidro de sílica com prata exibem uma aparência incolor e possuem uma libertação lenta de iões de prata. Os iões de prata libertaram-se através da troca com hidroxónio (H₃O⁺) presente na água envolvente. Quando incorporadas nas resinas, todas as bactérias de uma suspensão bacteriana foram mortas, demonstrando uma poderosa atividade antibacteriana (Kawashita et al., 2000).

Apatite constituída por prata

Numa simulação *in vitro* do ambiente da cavidade oral, as resinas com partículas de apatite constituídas por prata, que foram utilizadas na restauração de amostras de dentes, foram eficazes em inibir o progresso das lesões cavitárias e inibiram o aparecimento de cáries na interface das restaurações. Os seus efeitos antibacterianos dependem da libertação lenta dos iões e a sua duração será superior à dos materiais onde a prata é misturada na matriz. No entanto, este método traz desvantagens às propriedades mecânicas da resina (Syafiuddin et al., 1997).

Zeólitos de prata

Os zeólitos são um material cristalino de aluminossilicato de sódio hidratado. A prata apresenta uma grande afinidade para com os zeólitos e sendo este um material poroso, o ião preenche os espaços, podendo ligar-se até 40% da estrutura dos zeólitos. Uma vez incorporada nos zeólitos, sofre trocas com outros catiões presentes no ambiente (Casemiro, Martins, Pires-De-Souza, & Panzeri, 2008; Monteiro et al., 2009)

Os zeólitos de prata possuem características como a atividade antimicrobiana prolongada, baixa toxicidade, ausência de odor e sabor, que permitem uma utilização variada (Allaker, 2010; Casemiro et al., 2008).

Demonstraram inibir espécies gram-negativas (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), que foram mais suscetíveis do que as espécies gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* e *Actinomyces viscosus*) e *Candida albicans* (Allaker, 2010; Ekworapoj, Promajaree, Boonyarit, & Sritulanon, 2014)

A incorporação de percentagens elevadas de zeólitos de prata (10-20% do peso da resina) afetou negativamente a força de compressão da resina mas não alterou a sua dureza (Ekworapoj et al., 2014).

No entanto, as resinas com percentagens mais baixas de zeólitos de prata (2%) demonstraram características físicas e mecânicas semelhantes às resinas sem adição dos mesmos (Ekworapoj, 2013).

Nanopartículas de prata

As nanopartículas são partículas insolúveis com tamanho inferior a 100 nm. A redução do tamanho da partícula beneficia a sua eficácia. Quando a prata é convertida em nanopartícula, a sua área de superfície torna-se maior, sendo necessária uma menor concentração de partículas para obter a mesma eficácia. No caso da incorporação de resinas dentárias com nanopartículas de prata, permite manter as propriedades antibacterianas sem comprometer a sua coloração e as suas propriedades mecânicas (Lei

Cheng, Weir, Xu, Antonucci, Kraigsley, et al., 2012; Kasraei et al., 2014; Monteiro et al., 2009).

Para além do tamanho, a forma da nanopartícula parece influenciar a atividade antimicrobiana. As nanopartículas com formas triangulares possuem uma maior atividade comparativamente a nanopartículas esféricas ou de forma alongada (Pal, Tak, & Song, 2007).

É expectável que a duração do efeito antibacteriano destas resinas seja superior às resinas que apenas beneficiem da incorporação de iões. As nanopartículas são aprisionadas na matriz de dimetacrilato onde não se poderão soltar facilmente da estrutura. Aqui, são como que um reservatório de iões cuja libertação é feita de forma prolongada a uma taxa contínua (Y.-J. Cheng et al., 2011).

A incorporação direta de nanopartículas nas matrizes poliméricas das resinas é a estratégia mais comum. Contudo, a sua síntese e dispersão são dificultadas pela sua tendência em agregarem-se (Y.-J. Cheng et al., 2011).

A síntese de nanopartículas pode ser realizada através da redução química de iões de prata em soluções aquosas com ou sem agentes estabilizantes; por decomposição térmica em solventes orgânicos; por redução química e por fotoredução em micelas invertidas; ou por radiação e redução química. No entanto, nenhum destes métodos permite a criação de dispersões de partículas, dificultando a sua homogeneização na resina (Fan et al., 2011).

Como estratégia alternativa é possível sintetizar nanopartículas de prata *in situ* utilizando a matriz polimérica como agente estabilizante (Y.-J. Cheng et al., 2011).

Fan C. et al. (2011), sintetizaram nanopartículas de prata *in situ* em resinas dentárias a partir de benzoato de prata, através da polimerização química e/ou fotopolimerização. Desta forma, foram mais bem-sucedidos em homogeneizar os iões de prata na matriz da resina. Contudo, constataram que a utilização de concentrações elevadas de benzoato de prata não permite polimerizar a resina de uma forma tão eficaz assim como também torna a resina mais escura, apesar de o número de nanopartículas obtidas ser maior (Fan et al., 2011).

Outra síntese de nanopartículas de prata *in situ* foi concretizada por Cheng Y. et al. (2011). As nanopartículas de prata foram incorporadas no polímero através da

fotopolimerização dos dimetacrilatos em simultâneo com a redução de um sal de prata. A resina obtida apresenta um predomínio de nanopartículas cristalinas com 3 nm homogeneamente distribuídas, mas também agregados de partículas de pouca densidade. Sendo que, nas resinas com baixa concentração de sais de prata, a agregação é menor (Y.-J. Cheng et al., 2011).

A resina demonstra reduzir a colonização bacteriana e, a adição de sais de prata para além da sua saturação não levou a um maior efeito antibacteriano. Isto acontece porque a elevada concentração de sais de prata origina um aumento da agregação de nanopartículas, reduzindo a sua área de superfície disponível, não sendo tão eficaz em libertar iões de prata como acontece com concentrações mais reduzidas. Os efeitos nas propriedades mecânicas desta resina foram quase nulos (Y.-J. Cheng et al., 2011).

As nanosferas e nanotubos de sílica ocos apresentam uma grande área de superfície e sendo ocos, tornam-se promissores veículos de compostos como a prata. Para além disso, a incorporação de prata em veículos porosos retarda a libertação dos seus iões. A incorporação foi feita através da adição de um precursor da prata, o $\text{Ag}[(\text{NH}_3)_2]\text{NO}_3$ e, com tratamento térmico, foi feita a sua redução. Ambos os materiais demonstraram bons efeitos antibacterianos contra *E.coli*, *S.aureus* e *bacillus* (J. X. Wang, Wen, Wang, & Chen, 2006).

A prata pode ser utilizada sozinha na resina, ou em conjunto com outros compostos ativos, para que se obtenham as características desejadas. Recentemente, as nanopartículas de prata foram combinadas com nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo, para que se beneficiasse das propriedades antibacterianas e remineralizantes em simultâneo (Lei Cheng, Weir, Xu, Antonucci, Lin, et al., 2012).

As propriedades desejáveis foram alcançadas: a adição de prata na concentração de 0.042% permitiu reduzir a viabilidade do biofilme, a atividade metabólica, contagem de UFC e a produção de ácido láctico. De modo a manter a estética da resina e as forças mecânicas, não deverá ser utilizada uma concentração superior à referida, uma vez que, acima desta concentração a resina adquire uma coloração acastanhada. As resinas com nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo libertam grandes quantidades de Ca^{2+} e PO_4^{3-} e neutralizam soluções ácidas. Assim, foi possível combinar três benefícios: remineralização, neutralização ácida e propriedades antibacterianas (Lei Cheng, Weir, Xu, Antonucci, Lin, et al., 2012).

As nanopartículas de prata também podem ser combinadas com monómeros de amónio quaternário de modo a aumentar as suas propriedades antibacterianas (Lei Cheng et al., 2015).

A incorporação de prata no desenvolvimento de resinas com efeitos antibacterianos poderá afetar negativamente as propriedades das resinas. Foi descrito que nesta junção de compostos, a polimerização é mais demorada, indiciando que a prata interfere com o grau de conversão dos monómeros. O grau de conversão indica a percentagem de grupos metacrilato polimerizados. Se o grau de conversão dos monómeros for baixo, maior será a eluição de monómeros residuais. A eluição de monómeros residuais é de extrema importância, uma vez que afeta a biocompatibilidade e toxicidade do material. Durnera J., Stojanovica M., Urcana E., Hickelb R. e Reichl F. (2011) verificaram que os compostos TEGDMA, BisEMA e a CQ foram eluídos da resina após a sua polimerização e que quanto maior a concentração de nanopartículas de prata na resina, maior é a eluição destes compostos. Apesar de efetivamente terem sido libertadas substâncias da resina após a polimerização, que podem ser prejudiciais para o organismo, as concentrações detetadas ficaram aquém das concentrações consideradas nocivas (Anusavice, 2005; Durner, Stojanovic, Urcan, Hickel, & Reichl, 2011)

7.3.2. Zinco

De todos os compostos metálicos com efeito antibacteriano, a prata é a que melhor inibe *S.mutans*. Contudo, a sua maior desvantagem nos materiais de restauração são as mudanças na coloração das resinas dentárias. Assim, surgiu o interesse em estudar o comportamento das resinas com outros metais que também usufríssem de efeitos antibacterianos como o zinco (Tavassoli Hojati et al., 2013).

Embora os metais e os óxidos metálicos como o ZnO sejam considerados tóxicos para as células humanas em elevadas concentrações, em baixas concentrações não parecem ter o mesmo efeito tóxico (Kasraei et al., 2014).

Um dos mecanismos principais que explicam o efeito antibacteriano das nanopartículas é a produção de espécies de oxigénio ativas como o peróxido de hidrogénio (H₂O₂) que reagem com o envelope celular ou com os iões da célula formando radicais hidroxilo, inibindo o crescimento dos microrganismos. Outro mecanismo relativo

às nanopartículas pode ser atribuído à interação destas com as bactérias provocada pelas forças eletrostáticas que são promovidas pela exposição à luz. Os íons Zn^{2+} libertados também têm um papel, uma vez que interferem com o sistema enzimático do biofilme pela troca com íons de Mg^{2+} que são essenciais para a atividade enzimática da placa dentária. O zinco também atua na redução da produção de ácido pelo *S. mutans* através da inibição da atividade do enzima glicosil transferase (Tavassoli Hojati et al., 2013).

No entanto, como desvantagem, a opacidade das partículas de ZnO contra a luz visível pode afetar adversamente a polimerização e conseqüentemente, as propriedades mecânicas do compósito (Tavassoli Hojati et al., 2013).

Estrelas de ZnO com uma estrutura de tetrápode

Como já foi referido, a adição de compostos com o objetivo de conferir propriedades antibacterianas, resulta frequentemente no detrimento das propriedades mecânicas da resina. As estrelas de ZnO com forma de tetrápode são compostos inorgânicos com boas propriedades antibacterianas, baixa decomposição, com boa durabilidade, não descoloram, seguras e de baixo custo. A estrutura de tetrápode apresenta quatro braços provenientes de um núcleo central, o ângulo entre cada braço é idêntico, levando a uma forma côncava no espaço. A sua incorporação em resinas dentárias, em vez de partículas com forma esférica, confere melhores propriedades mecânicas (Jin et al., 2014; Niu et al., 2010; Wille et al., 2016)

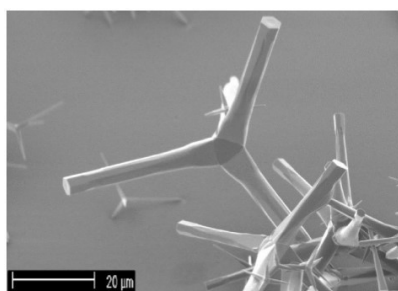


Ilustração 21 – Estrelas de ZnO com forma de tetrápode.
(Adaptado de Wille et al., 2016).

As resinas com estas estrelas apresentam propriedades antibacterianas quando são colocadas em contato com uma suspensão bacteriana de *S. mutans*. Verifica-se que o aumento da concentração de ZnO tem um efeito proporcional nas propriedades antibacterianas. Esta proporcionalidade não se verifica em resinas envelhecidas em

saliva: o seu efeito antibacteriano diminuiu e a resina com a maior concentração de ZnO (10%) demonstrou resultados semelhantes à resina com 5% de óxido de zinco. A diminuição da atividade antibacteriana deve-se à libertação de óxido de zinco durante o processo de envelhecimento. O excesso de estrelas pode ter levado à sua aglomeração e não permitiu uma adesão completa à matriz, levando à formação de bolhas e falhas na resina, facilitando a entrada de água e conseqüentemente, uma maior libertação de íons de zinco (Niu et al., 2010).

O mecanismo antibacteriano das estrelas de óxido de zinco ainda não foi esclarecido. Mas segundo Niu L.N. et al. (2010), uma vez que o componente principal destas partículas é o óxido de zinco, o seu mecanismo também poderá ser aplicado a estas partículas (Niu et al., 2010).

Como referido, a incorporação de estrelas com forma de tetrápode de ZnO melhora as propriedades mecânicas da resina. No estudo de Niu L.N. et al. (2010), a incorporação de 5% deste composto reforçou significativamente a resina. Willea S., Hölkenb I., Haidarschinb G., Adelungb R. e Kern M. (2015) também utilizaram estrelas de ZnO e verificaram que quando o conteúdo de partículas na resina era 60 % do peso da resina, esta mudança na forma da partícula, melhorava efetivamente a resistência à flexão (Niu et al., 2010; Wille et al., 2016).

As razões pelas quais as propriedades mecânicas beneficiaram com a adição destas partículas foram: o aumento da variedade do diâmetro das partículas, resultando numa diminuição da porosidade e aumento da força; a estrutura tridimensional destas partículas contribuiu para a sua dispersão uniforme na resina, beneficiando a dispersão do *stress*; devido aos seus braços dispostos em diferentes posições, as estrelas possuem uma maior capacidade em ligar-se à matriz, beneficiando, novamente, a dispersão do *stress* e melhorando assim, as propriedades mecânicas (Niu et al., 2010; Wille et al., 2016).

Nanopartículas ZnO

Sevinç, B. A. e Hanley L. (2010) investigaram o comportamento antibacteriano das resinas com adição de nanopartículas de ZnO. A incorporação de nanopartículas de ZnO apenas inibiu moderadamente o crescimento bacteriano de *S. sobrinus*. A resina com a concentração mais alta foi a que inibiu mais bactérias, mas a sua eficácia diminuiu com o tempo. Mesmo a resina com a concentração mais elevada de ZnO (10%) não foi tão eficaz em inibir o crescimento de biofilme como a resina com nanopartículas de prata. O

efeito das nanopartículas de ZnO apenas foi exercido por contato com as bactérias, uma vez que este metal não é solúvel e a sua difusão para o ambiente não é suficiente para existir efeito antibacteriano observável (Sevinç & Hanley, 2010).

Hojati S.T. et al. (2013) investigaram os efeitos das nanopartículas de ZnO na resina ao nível dos efeitos mecânicos e físicos. Nanopartículas com 20 nm e com uma estrutura cristalina hexagonal foram adicionados à resina. Verificaram que à semelhança do estudo de Sevinç B. A. e Hanley L. (2010), quanto maior a concentração do composto, maior o efeito antibacteriano e que as resinas inibem bactérias por contacto porque as nanopartículas de ZnO são insolúveis e Zn²⁺ libertado não é suficiente para ser eficaz. Os resultados obtidos pelos autores sugerem que a eficácia antibacteriana de resinas com nanopartículas de zinco em ambientes aquosos com o decorrer do tempo é questionável. Relativamente aos efeitos das propriedades físicas e mecânicas verificaram que as partículas de ZnO são opacas contra a luz visível e esta particularidade afeta a polimerização: quanto maior a concentração das partículas, menor é o alcance em profundidade da luz polimerizante. Assim, as resinas com elevadas concentrações de nanopartículas possuem propriedades mecânicas inferiores. Salienta-se que as resinas com baixa concentração (1%) de nanopartículas apresentaram força compressiva superior à resina do controlo devido à sua homogênea distribuição pela resina (Tavassoli Hojati et al., 2013).

7.3.3. Dióxido de titânio

O dióxido de titânio (TiO₂) apresenta muitas propriedades: é atóxico, quimicamente estável, possui efeito fotocatalítico e é pouco dispendioso por ser o quarto metal mais abundante na terra. Possui potencial como material com auto-limpeza e auto-desinfecção, já tendo sido utilizado na indústria por exemplo em vidros com auto-limpeza e azulejos antibacterianos. Tem sido escolhido como partícula a ser incorporada em resinas, devido à sua rigidez conferida pela sua natureza cristalina, assim como pelo efeito fotocatalítico, que poderá ser utilizado para a remoção periódica de biofilme (Shirai et al., 2016; Sun et al., 2011; Velhal, Kulakrni, & Jaybhaye, 2014; Xia, Zhang, Xie, & Gu, 2008).

A atividade antimicrobiana das nanopartículas de dióxido de titânio depende da presença de luz, da concentração de TiO_2 e do tamanho das nanopartículas. A sua atividade antibacteriana deve-se à constante formação e libertação de radicais hidroxilo e iões superóxido, quando se encontra exposto à luz ultra violeta, que decompõem a membrana bacteriana, causando a sua morte. As nanopartículas de dióxido de titânio (TiO_2) demonstraram possuir atividade antimicrobiana contra *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*, sendo que a forma anatase (umas das três formas minerais do dióxido de titânio; as outras são o rutilo e a brookite) apresenta maior atividade antimicrobiana (Priyanka, Sukirtha, Balakrishna, & Varghese, 2016).

A adição de nanopartículas de TiO_2 na concentração de 1% a uma resina, foi eficaz em inibir o crescimento bacteriano de *Streptococcus mutans*, sem comprometer as propriedades físicas da resina (Poosti et al., 2013).

A mudança de materiais de restauração como a amálgama de prata para as resinas dentárias deve-se principalmente a motivos estéticos. A cor, a translucidez, a fluorescência e a opalescência são propriedades óticas que conferem ao dente a sua aparência natural. A translucidez é um estado entre a completa opacidade e a transparência do dente. A fluorescência e a opalescência são propriedades óticas mais subtis, mas que também conferem o aspeto natural do dente. A fluorescência é o fenómeno pelo qual a energia absorvida pelo dente é convertida em luz (Yu, Ahn, Lim, & Lee, 2009).

Yu B., Ahn J., Lim J. I., Lee Y. (2009) analisaram os efeitos de várias concentrações de nanopartículas de TiO_2 na aparência da resina. A opalescência é significativamente influenciada pela concentração de nanopartículas de TiO_2 : quanto maior a concentração, maior é a opalescência. As diferentes concentrações de TiO_2 também influenciam a cor da resina devido à absorção seletiva e reflexão da luz pelas nanopartículas. Relativamente à translucidez, a incorporação de TiO_2 com concentrações até 0,25% produz resinas com elevada translucidez e quando a concentração é superior a 0,5% a translucidez é baixa. Assim, a concentração de TiO_2 adicionada, de modo a simular a translucidez do dente natural, deverá ser inferior a 0,25%. E, a fluorescência da resina é pouco influenciada pelo TiO_2 (Yu et al., 2009).

8. Resinas compostas remineralizantes

O esmalte é constituído por cristais de apatite sob a forma de agulhas, organizados de forma empacotada que confere ao dente a sua força mecânica e proteção biológica. As proteínas amelogeninas e ameloblastinas estão presentes no início da formação da apatite do esmalte. Mas, durante a maturação do esmalte, estas proteínas que regulam a cristalização da apatite, são degradadas. O esmalte é constituído em grande escala por apatite e, como uma estrutura não viva, a sua reparação é quase escassa (Arcís et al., 2002).

Cada vez que nos alimentamos, as bactérias fermentam os hidratos de carbono e produzem ácidos orgânicos (como o ácido láctico), levando a uma descida do pH da cavidade oral. A descida do pH leva à desmineralização pela dissolução dos minerais do esmalte. A desmineralização por longos períodos de tempo leva a uma excessiva perda de minerais, resultando na perda da estrutura do esmalte e formação de cáries. Quando o pH regressa a valores mais altos, os minerais voltam a depositar-se na estrutura dentária. Na remineralização, o cálcio, o fosfato e o fluoreto depositam-se na forma de fluorapatite. Uma possível estratégia para prevenir o aparecimento de cáries, é a utilização de fármacos remineralizantes de modo a melhorar o processo de remineralização (L. Li et al., 2008).

A promoção da remineralização de lesões cariosas iniciais pode ser atingida com o aumento da concentração de fosfato de cálcio no local da lesão, para valores acima dos existentes nos fluidos orais ou seguindo o exemplo do fluoreto, que possui a capacidade de acelerar a substituição do mineral perdido (Skrtic, Hailer, Takagi, Antonucci, & Eanes, 1996).

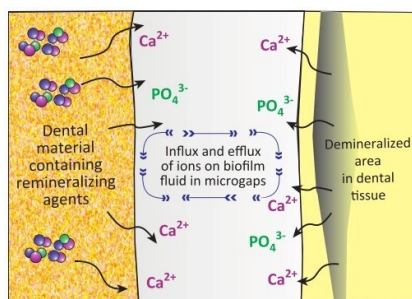


Ilustração 22 – Remineralização por fosfatos de cálcio.
(Adaptado de Melo et al., 2013).

8.1. Fosfatos de cálcio

Vários fosfatos de cálcio como a hidroxiapatite, o fosfato de cálcio amorfo, o fosfato de tetracálcio, e fosfato mono e dicálcico têm sido estudados na forma de partículas, na tentativa de produzir resinas com liberação de Ca^{2+} e PO_4^{3-} .

Muita da hidroxiapatite criada não tem sido eficaz na reparação do esmalte e na remineralização e por essa razão, é apenas utilizada como reforço da resina sob a forma de partículas (L. Li et al., 2008).

De entre os fosfatos de cálcio com capacidade de serem incorporados nas resinas e libertarem os seus iões, o fosfato de cálcio amorfo é um importante intermediário na formação da hidroxiapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, sendo que precede o aparecimento da desta. A hidroxiapatite cristalina é o produto final da precipitação de iões de Ca^{2+} e PO_4^{3-} a partir de soluções neutras ou básicas (J. M. Antonucci & Skrtic, 2005; Skrtic, Antonucci, & Eanes, 2003).

As maiores vantagens da utilização de fosfato de cálcio amorfo é a sua fácil formulação e a sua biocompatibilidade com os tecidos moles e duros, à semelhança da hidroxiapatite e outros fosfatos de cálcio (Skrtic, Antonucci, & Eanes, 1996).

A sua elevada solubilidade e rápida conversão para hidroxiapatite em ambientes aquosos, é uma das limitações da sua utilização onde a estabilidade química e estrutural é desejada. Contudo, estas mesmas propriedades tornam o fosfato de cálcio amorfo adequado como agente mineralizante (Skrtic, Antonucci, & Eanes, 2001).

O fosfato de cálcio amorfo, assim como os outros fosfatos de cálcio, é incorporado na matriz da resina sob a forma de partículas, onde liberta iões de Ca^{2+} e PO_4^{3-} em quantidades suficientes para a formação de hidroxiapatite. Embora a saliva contenha iões de Ca^{2+} e PO_4^{3-} , a remineralização das lesões cavitárias pode ser promovida pelo aumento destes iões para além das concentrações naturais nestes fluidos. As resinas com partículas de fosfato de cálcio amorfo demonstraram ser eficazes na remineralização de cáries induzidas artificialmente em incisivos extraídos de bovinos. A remineralização resultou da migração e reposição de iões provenientes do fosfato de cálcio amorfo e ocorreu em toda a profundidade da lesão e não só nas regiões próximas da superfície (Skrtic, Hailer, et al., 1996; Hockin H.K. Xu, Moreau, Sun, & Chow, 2011).

A liberação de íons a partir das partículas de fosfato de cálcio amorfo pode ser afetada pela estrutura química e composição da matriz da resina. A cinética de liberação é determinada pelos seguintes fatores: a permeabilidade do polímero à água, a estrutura da rede do polímero (sendo que aqui é necessário ter em conta o grau de polimerização da matriz, a densidade da rede, o tipo, a abundância e a localização de grupos hidrofílicos), o pH interno e a cinética da conversão interna do fosfato de cálcio amorfo em hidroxiapatite (Skrtec et al., 2001).

Os estudos de Skrtec D., Antonucci J. M. e Eanes E. D. (2001) indicam que ocorre uma maior liberação de íons a partir da matriz da resina UDMA/HEMA. Por outro lado, as resinas TEGMA/PMGDMA possuem uma menor capacidade de remineralização. Isso acontece porque o monómero PMGDMA possui grupos hidroxilo (-COOH) cuja afinidade pelos íons Ca^{2+} resulta na reincorporação destes após a sua liberação. Deste modo, uma estratégia para promover a liberação elevada e sustentada de íons seria a utilização de matrizes hidrofílicas com HEMA (Skrtec et al., 2001).

As partículas de fosfato de cálcio amorfo em matrizes poliméricas, libertam íons de Ca^{2+} e de PO_4^{3-} e criam o estado de supersaturação que conduz à formação de hidroxiapatite. Contudo, uma das desvantagens da utilização de partículas de fosfato de cálcio amorfo, assim como os outros fosfatos de cálcio, é a sua incapacidade em reforçar a matriz da resina como as partículas de vidro silanizadas comumente usadas. As partículas de fosfato de cálcio também são mais hidrofílicas em comparação com as partículas de vidro silanizadas. Consequentemente, as resinas com partículas de fosfato de cálcio possuem propriedades inferiores como a força e a sorção de água. Outro aspeto, é a reduzida interação interfacial entre as partículas de fosfato de cálcio com a matriz da resina, devido à aglomeração das partículas e a sua distribuição irregular pela resina (Joseph M. Antonucci & Skrtec, 2010; Skrtec, Antonucci, et al., 1996).

A melhoria das propriedades interfaciais entre as partículas e a matriz da resina pode ser alcançada através do controlo da aglomeração e distribuição das partículas através da modificação da sua superfície. Também podem ser feitas mudanças ao nível da matriz da resina. Desta forma, as propriedades mecânicas do material de restauração são melhoradas, sem comprometer a sua capacidade de remineralização (Joseph M. Antonucci & Skrtec, 2010).

Quando as partículas de fosfato de cálcio amorfo são incorporadas na resina e estas são colocadas num ambiente aquoso, os iões difundem-se do material. Esta perda dos iões pode não resultar necessariamente na deterioração das propriedades mecânicas da resina, em particular a força de compressão e a força de flexão. Sabe-se que as resinas com hidroxiapatite são mais fortes do que as resinas incorporadas com fosfato de cálcio amorfo. Assim, a manutenção da força da resina, apesar das perdas, poderá envolver a conversão de algum fosfato de cálcio amorfo em hidroxiapatite ainda dentro da resina. Apesar da conversão interna destes minerais, ainda permanece na resina fosfato de cálcio amorfo suficiente para haver libertação de iões de Ca^{2+} e PO_4^{3-} (Park, Eanes, Antonucci, & Skrtic, 1998).

A estabilização do fosfato de cálcio por iões como o pirofosfato ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$), permite retardar a conversão em hidroxiapatite dentro da resina e obter uma libertação sustentada de iões de Ca^{2+} e PO_4^{3-} a partir da resina por maiores períodos de tempo (Skrtic, Hailer, et al., 1996).

Como referido, a utilização de partículas de fosfato de cálcio amorfo não permite reforçar a resina da mesma forma que as partículas de vidro silanizadas, resultando no deterioramento das propriedades mecânicas da resina. Contudo, através da modificação das partículas durante a sua síntese com zircónio ou sílica, é possível melhorar as propriedades mecânicas da resina (Skrtic, Antonucci, et al., 1996).

Uma resina com 40 % de partículas de fosfato de cálcio amorfo modificadas com zircónio e com sílica imersas numa solução, libertam quantidades de iões de Ca^{2+} e de PO_4^{3-} suficientes para uma possível remineralização. Mesmo após 664 horas de imersão, não houve redução do fosfato de cálcio amorfo até ao nível onde a sua dissolução não poderia manter a supersaturação para a formação de hidroxiapatite. O zircónio e a sílica aumentaram a estabilidade do fosfato de cálcio amorfo, inibindo assim a sua cristalização para hidroxiapatite. Após a polimerização, as resinas com partículas modificadas apresentavam melhores propriedades mecânicas em relação às resinas com partículas não modificadas. Ainda assim, estes valores não eram adequados para a restauração de locais sujeitos a forças de compressão elevadas. A modificação das partículas possivelmente modificou a sua morfologia ou a sua dureza intrínseca, de forma a diminuir o espaço entre as partículas e a matriz, resultando num aperfeiçoamento das propriedades mecânicas da resina (Skrtic, Antonucci, et al., 1996).

O desenvolvimento de resinas com libertação de íons de Ca^{2+} e PO_4^{3-} permite remineralizar o esmalte, no entanto, a reduzida resistência destas resinas, não permite a sua utilização em cavidades sujeitas a pressão. À semelhança das resinas com incorporação de ZnO, a utilização de estrelas com forma de tetrápode permite melhorar a força e a resistência à fratura das resinas com partículas de fosfato dicálcico anidro. A incorporação de estrelas numa resina com nanopartículas de fosfato dicálcico anidro permitiu obter uma resina com uma resistência à flexão semelhante a resinas comerciais sem libertação de íons. Estas estrelas possuem uma resistência à tração e à fratura superiores às das partículas de vidro, são mais eficazes a resistir a quebras e fraturas e é menos provável que se quebrem pelas fraturas, comparativamente às partículas de vidro (H H K Xu et al., 2006).

As nanopartículas de sílica podem ser fundidas com as estrelas de modo a minimizar o entrelaçamento destas e para aumentar a retenção de estrelas na matriz através do aumento da sua rugosidade ao nível da sua superfície (Hockin H. K. Xu et al., 2007).

As resinas dentárias com nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo conseguem neutralizar soluções ácidas, libertando íons de Ca^{2+} e PO_4^{3-} e mantêm as propriedades mecânicas (Moreau, Sun, Chow, & Xu, 2011).

As bactérias acidogénicas fermentam os hidratos de carbono e produzem ácidos que incluem o láctico, fórmico, acético e propiónico. Como resultado, o pH da cavidade oral decresce para 4,5 ou 4. Sabe-se que a desmineralização acontece com valores de pH inferiores a 5,5 aproximadamente, levando à dissolução do mineral do esmalte. A resina obtida com a incorporação de nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo, aumentou o pH de uma solução com pH 4. A sua capacidade de neutralização do ácido foi proporcional ao aumento da concentração das nanopartículas. A repetida acidificação da placa dentária pode levar à predominância de bactérias acidogénicas e acidúricas como *S. mutans*. A presença de uma resina com capacidade de elevar o pH pode favorecer a sobrevivência de bactérias pertencentes à flora oral, que podem promover a proteção do dente ao prevenir a dominância de bactérias cariogénicas (Moreau et al., 2011).

Para além do efeito da neutralização ácida na desmineralização, outra estratégia na prevenção de cáries é o possível efeito antibacteriano da resina, que elimina a causa da acidez e com ela, as cáries. Embora no estudo de Moreau J. L., Sun L., Chow L. C. e Xuas H. H. K. (2011), a resina com nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo apresentasse

menos bactérias na sua superfície em relação a outras resinas, as bactérias *S.mutans* não demonstravam danos na membrana celular, indicando a inexistência de efeito antibacteriano da resina (Moreau et al., 2011).

Após a alimentação, o pH da cavidade oral diminui para valores favoráveis à formação de cáries. O ideal seria o desenvolvimento de resinas cuja libertação de iões de Ca^{2+} e PO_4^{3-} fosse superior quando o pH diminui. A libertação de iões despoletada pelo pH local poderia prevenir a desmineralização nas estruturas contíguas a estas resinas. As resinas com partículas de fosfato de tetracálcio e com estrelas libertam iões de cálcio e fosfato para prevenção de cáries, enquanto que as estrelas são responsáveis por melhorar as propriedades mecânicas da resina. Estas resinas apresentam forças duas vezes superiores às resinas com partículas de fosfato de tetracálcio e sem estrelas, mesmo após imersão em soluções com diferente pH. Relativamente à libertação de iões das resinas com partículas de fosfato de tetracálcio, a descida do pH neutro até ao pH 4 aumentou a libertação dos iões Ca^{2+} e PO_4^{3-} em seis vezes (Hockin H K Xu, Weir, & Sun, 2009).

Para a prevenção de cáries secundárias a melhor estratégia seria a criação de resinas com propriedades antibacterianas, assim como remineralizantes. Embora os estudos de Moreau J. L. et al. (2011) indicassem a presença de menos bactérias na superfície da resina com partículas de fosfato de cálcio amorfo, esta resina não possui propriedades antibacterianas. Os monómeros de amónio quaternário quando incorporados na resina, ficam imobilizados e aqui, exercem a sua atividade bactericida através do contacto com as bactérias. Desta forma, a incorporação de nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo e um monómero de amónio quaternário permite obter uma resina com boas propriedades antibacterianas, reduziu a viabilidade um biofilme de *S.mutans*, a contagem de UFC e a produção de ácido láctico. Após a imersão numa solução aquosa durante 180 dias, as propriedades mecânicas da resina mantiveram-se, uma vez a utilização de nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo permitiu a utilização conjunta com partículas de vidro, como descrito anteriormente (L Cheng et al., 2012).

As resinas podem ainda possuir nanopartículas de prata e nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo numa matriz com um monómero de amónio quaternário. A resina obtida permitiu reduzir as UFC, atividade metabólica e a produção de ácido láctico de biofilmes de *S. mutans*. As propriedades mecânicas são semelhantes às resinas comerciais. A atividade antibacteriana da resina com duas fontes antibacterianas resultou numa atividade antibacteriana superior à dos fármacos sozinhos. A libertação de iões foi igual

à de estudos onde se estudou a remineralização (Lei Cheng, Weir, Xu, Antonucci, Kraigsley, et al., 2012).

Devido às fracas propriedades mecânicas das resinas com propriedades remineralizantes, o seu uso seria mais apropriado em materiais que requerem menos exigências físicas. A sua utilização seria mais indicada em selantes, em adesivos para braquetes ortodônticas, onde se sabe que a desmineralização é elevada, ou em agentes de revestimento e bases, onde poderia promover a reparação da dentina, recuperar uma raiz danificada ou proteger a raiz contra agentes químicos e térmicos. Poderiam também ter possuir outras aplicações, como no tratamento de cáries onde a sua remoção está contra indicada ou em situações onde o seu aparecimento é mais provável, assim como em pacientes com um elevado risco de desenvolverem cáries dentárias (doentes a fazer tratamentos com radiação ou que sofram de xerostomia) (Park et al., 1998) (Dunn, 2007)(H. H. Xu et al., 2010).

8.2. Fluoreto

O fluoreto é o único agente terapêutico conhecido que controla o progresso das cáries através da redução da desmineralização e favorecimento da remineralização do esmalte e da dentina (Cury, de Oliveira, dos Santos, & Tenuta, 2015).

Este processo acontece cada vez que há ingestão de hidratos de carbono e o pH do biofilme baixa devido à produção de ácidos pelas bactérias ao fermentarem esses hidratos de carbono. A acidez do meio provoca a dissolução dos minerais dentários. Se o fluoreto estiver presente, verifica-se uma redução do mineral dissolvido porque parte do Ca^{2+} e do PO_4^{3-} perdido como hidroxiapatite voltam para o dente na forma de fluorapatite. Quando a ingestão de açúcar cessa, o pH volta a aumentar e o fluoreto presente nos fluidos orais favorece a remineralização natural do dente (Cury et al., 2015).

O fluoreto possui efeitos antibacterianos através da interferência na formação de placa, no crescimento e no metabolismo bacteriano. Os iões de fluoreto inibem o enzima enolase, que converte 2-P-glicerato em P-enolpiruvato na via glicolítica do metabolismo dos hidratos de carbono, impossibilitando o crescimento bacteriano. Mas sabe-se que, para que este tenha efeitos antimicrobianos, as concentrações de fluoreto são superiores às necessárias para os seus efeitos na remineralização. Assim, a intervenção do fluoreto

nos microrganismos não é tao importante como o seu efeito na prevenção de cáries através da remineralização (Wiegand, Buchalla, & Attin, 2007; Yap, Khor, & Foo, 1999).

Os materiais de restauração com libertação de fluoreto são uma vantagem porque permitem que o ião esteja sempre presente próximo do local onde é necessário, sempre que é necessário (quando há ingestão de açúcar) e em concentrações suficientes. Para além disso, a utilização destes materiais de restauração é passiva, não dependendo do utilizador (Cury et al., 2015).

Os cimentos com ionómeros de vidro e cimentos de ionómeros de vidro modificados por resina são os materiais de restauração que detêm uma maior libertação de fluoreto. Apresentam proteção contra a formação de cáries por remineralizarem precocemente a cárie. No entanto, à semelhança dos outros materiais, a maior quantidade de fluoreto libertado ocorre nos primeiros dias após a restauração. Para além do referido, possuem como vantagem a possibilidade de poderem ser recarregados com fluoreto, através da exposição a dentífricos ou elixires, possibilitando uma libertação continuada. Contudo, a utilização dos materiais referidos requer uma mistura prévia e os cimentos com ionómeros de vidro têm pouca resistência à fratura, estando a sua utilização condicionada (Glasspoole, Erickson, & Davidson, 2001; Preston, Agalamanyi, Higham, & Mair, 2003).

As resinas compostas são os materiais de restauração que possuem a menor libertação de fluoreto e ao contrário dos cimentos de ionómeros de vidro e dos cimentos de ionómeros de vidro modificados por resina, não é possível recarregá-los tão eficazmente com fluoreto. A recarga dos materiais está relacionada com a sua permeabilidade: quanto mais permeável, maior será a absorção e subsequente libertação de fluoreto, sendo que as resinas compostas possuem relativamente pouca permeabilidade. Por estas razões, o ideal seria um material como as resinas, que detêm as propriedades físicas adequadas e não é necessária uma mistura prévia de componentes, mas seria necessário acrescentar uma libertação de fluoreto semelhante aos iónomeros de vidro (Glasspoole et al., 2001; Preston et al., 2003).

O desenvolvimento de resinas compostas que libertem fluoretos tem sido realizado através da incorporação de sais de fluoreto solúveis em água misturados na matriz; compostos de fluoreto ligados à matriz; e utilização de partículas que libertem fluoreto (Arends et al., 1995).

8.2.1. Dispersão de compostos solúveis em água

A dispersão de sais de fluoreto como fluoreto de sódio (NaF) e fluoreto de estanho (SnF₂) na matriz, permite a difusão destes sais através da resina à medida que a água do ambiente se difunde na resina. Tem sido referido que a incorporação destes sais inorgânicos não permite uma dispersão homogênea e deixam poros na estrutura, comprometendo as propriedades mecânicas do material. Uma das características da libertação destes compostos é que esta aumenta com a hidrofilicidade e com a acidez da matriz (Arends et al., 1995; Wiegand et al., 2007; Xiaoming Xu, Ling, Wang, & Burgess, 2006).

8.2.2. Dispersão de compostos pouco solúveis em água

As partículas incorporadas na resina incluem compostos pouco solúveis como fluoreto de itérbio (YbF₃), fluoreto de estrôncio (SrF₂) e partículas de vidro. Nestas resinas, a água proveniente do ambiente difunde-se na resina, levando à libertação de iões de fluoreto das partículas. A difusão dos iões é feita para o local onde a sua concentração é menor (Arends et al., 1995; Wiegand et al., 2007).

Devido à sua baixa solubilidade, a libertação de fluoreto é muito reduzida, não havendo o risco de formação de poros e conseqüente deterioração das propriedades mecânicas. Atualmente, as resinas libertadoras de fluoreto utilizam este método. É de notar que, apesar das resinas disponíveis, ainda nenhuma conseguiu contornar o detrimento das suas propriedades físicas com a adição de fluoreto (Glasspoole et al., 2001; Nicholson & Czarnecka, 2007).

E, embora tenham sido desenvolvidos vários métodos de forma a incorporar fluoreto nas resinas, até à data, ainda não se sabe se os materiais de restauração com libertação de fluoreto reduzem o aparecimento de cáries em relação aos materiais que não libertam fluoreto. Não estão disponíveis estudos *in vivo*, mas os estudos *in vitro* e *in situ* demonstram que são eficazes nesse aspeto (Cury et al., 2015).

Também se desconhece a concentração mínima de fluoreto necessária para que a desmineralização seja inibida devido ao processo de formação de cáries. Os efeitos cariostáticos serão mais eficazes se houver uma libertação continuada de baixos níveis de

fluoreto. Assim, materiais de restauração com grandes taxas de libertação não são necessariamente sinónimo de uma maior eficácia (Preston et al., 2003).

8.2.3. Compostos imobilizados na matriz

Amina BF₃ acrílica

Nos anos 80 foi sintetizado um monómero polimerizável que pode ser incorporado na resina. Este composto é constituído por um ácido de Lewis (BF₃ - trifluoreto de boro) e uma base de Lewis - metacrilato dietilaminoetil (DEAEMA). A libertação ocorre quando o BF₃ se separa do complexo da amina e é hidrolisado para formar F⁻. Posteriormente, o ião fluoreto difunde-se para fora da resina (Rawls, 1991).

MF-MMA

Foi sintetizado o *methacryloyl fluoride-methyl methacrylate copolymer* (MF-MMA), onde a hidrólise de grupos de fluoreto na forma ácida permite a libertação de iões de fluoreto. Contudo, este composto não é muito estável na resina dentária (Kadoma, Masuhara, & Anderson, 1982; X Xu, Ling, Ding, & Burgess, 2004).

t-BAEM/HF E MEM/HF

Nos anos 80, foram estudados monómeros que possuem na sua estrutura um permutador de aniões como *t-butylaminoethyl methacrylate hydrogen fluoride* (t-BAEMA:HF) ou *morpholinoethyl methacrylate hydrofluoride* (MEM:HF). A libertação de iões de fluoreto é feita pela troca entre o ião fluoreto e um anião proveniente dos fluidos circundantes (Glasspoole et al., 2001).

Estes monómeros apresentam uma libertação sustentada de fluoreto, é possível recarregá-los, a deterioração mecânica das resinas não é significativa mas possuem pouco tempo de vida uma vez que HF está fracamente ligado à estrutura da molécula. O monómero MEM:HF proporciona uma taxa de libertação de fluoreto superior ao

monómero t-BAEMA:HF, assim com uma maior dureza da resina (Glasspoole et al., 2001; Xiaoming Xu et al., 2006).

TBATFB

Glasspoole E.A., Erickson R.L. e Davidson C.L. (2001) desenvolveram uma resina com *tetrabutylammonium tetrafluoroborate* (TBATFB) como fonte de fluoreto orgânico. Os autores utilizaram uma resina constituída da por um sistema de monómeros hidrofílicos (BisGMA/HEMA) que permite incorporar mais fluoreto orgânico. Com a exceção dos períodos iniciais, onde os materiais com ionómeros de vidro libertam uma grande quantidade de fluoreto, a quantidade libertada de fluoreto por esta resina é semelhante ou excede os materiais com ionómeros de vidro e apresenta uma taxa de libertação linear, o que lhe confere uma libertação muito prolongada. No entanto, houve uma recessão das propriedades físicas até ao nível dos ionómeros de vidro, tornando sua utilização mais adequada na aderência de braquetes ortodônticas de modo a prevenir a desmineralização em redor destas (Glasspoole et al., 2001).

Quelatos ternários de fluoreto de zircónio

Alguns metais pesados como o zircónio formam facilmente complexos com o fluoreto. Foram sintetizados monómeros com libertação de fluoreto que possuem as seguintes características: contêm quelatos de metais pesados que libertam e recarregam fluoreto; são parcialmente miscíveis e podem ser copolimerizados com os monómeros comumente usados na formulação de resinas; possuem uma estrutura de suporte rígida semelhante ao BisGMA e formam uma rede de polímeros, melhorando as propriedades mecânicas e reduzindo a diminuição de volume devido à polimerização; o seu grupo orgânico leva a que tenham uma hidrofílicidade moderada; e, por serem constituídos por metais pesados, possuem uma maior radiopacidade que é favorável ao seu diagnóstico. O fluoreto presente neste complexo é libertado através de trocas com OH⁻ da água. Embora muitos metais pudessem formar quelatos, o zircónio é incolor e de baixo custo, possui pouca toxicidade e uma valência alta, conferindo-lhe uma maior capacidade de troca de fluoreto em relação a outros iões metálicos com valências mais baixas (X Xu et al., 2004; Xiaoming Xu et al., 2006).

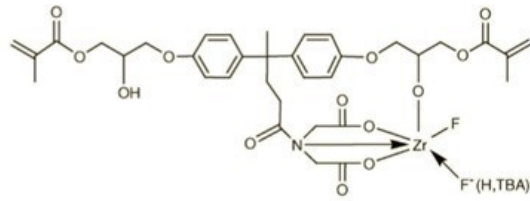


Ilustração 23 - Estrutura química de quelatos ternários de fluoreto de zircônio. (Adaptado de Xiaoming Xu et al., 2005).

A resina constituída por uma matriz polimérica com quelatos ternários de fluoreto de zircônio permitiu uma libertação de fluoreto maior comparativamente às resinas comerciais libertadoras de fluoreto. No entanto, foi menor do que a dos ionómeros de vidro e cimentos de ionómeros de vidro modificados por resina. Após a recarga com um gel tópico, a libertação foi superior à das outras amostras de materiais de restauração comerciais acima mencionados. Os materiais de restauração com uma grande capacidade de recarga e consequente libertação são muito desejáveis porque permitem manter o seu efeito anticariogénico por mais tempo através da aplicação de um agente tópico ou de um dentífrico. A alta libertação de fluoreto deve-se à presença de quelatos de metais pesados que são mais eficazes na troca iónica de fluoreto do que resinas convencionais. Relativamente às suas características mecânicas e físicas, estas foram melhores do que as das resinas com adição de sais orgânicos de fluoreto (Xiaoming Xu et al., 2006).

9. Propriedades mecânicas

9.1. Reforço das resinas com nanotubos de carbono

As propriedades mecânicas são de extrema importância nas restaurações dentárias, devido à tensão a que estão sujeitas diariamente. As resinas dentárias possuem propriedades relativas à sua resistência ao desgaste, dureza e um comportamento de redução de volume que restringe a sua utilização a certos locais. Para além das suas propriedades originais, a incorporação de fármacos tem um efeito negativo nas suas propriedades mecânicas. A incorporação de nanotubos de carbono poderá ser a estratégia adequada para contornar estes problemas, uma vez que este material exibe propriedades mecânicas excepcionais, sendo considerado o material mais forte e rígido na Terra (F. Zhang, Xia, Xu, & Gu, 2008).

Os nanotubos de carbono são alótropos de carbono com uma estrutura cilíndrica. Consoante o processo de fabrico, os nanotubos de carbono podem ser distinguidos entre nanotubos de carbono com parede simples e nanotubos de carbonos com paredes múltiplas. Os nanotubos de carbono com parede simples consistem em apenas uma camada de grafite enrolada na forma de um cilindro com um diâmetro nanométrico, e os nanotubos de carbono com paredes múltiplas são constituídos por duas ou mais camadas de grafite concêntricas enroladas na forma de cilindro (Ma, Siddiqui, Marom, & Kim, 2010)(H. He et al., 2013)

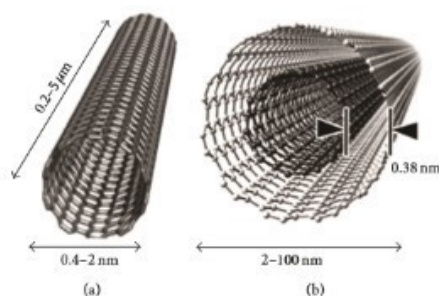


Ilustração 24 - (a) Nanotubos de carbono com parede simples. (b) Nanotubos de carbono com paredes múltiplas. (Adaptado de H. He et al., 2013).

Contudo, a melhoria das propriedades mecânicas dos polímeros com a adição de nanotubos de carbono é limitada, devido à fraca interação interfacial com a matriz e a

aglomeração dos nanotubos de carbono, o que limita a sua solubilidade e dificulta a dispersão na matriz do polímero. O possível mecanismo de endurecimento depende da dispersão dos nanotubos de carbono. Estas limitações podem ser ultrapassadas através da funcionalização da superfície dos nanotubos com organosilanos. Deste modo, a dispersão dos nanotubos de carbono com parede simples na resina foi bem conseguida, resultando na melhoria da resistência à flexão das resinas dentárias com a adição de nanotubos de carbono modificados. Porém, a resina obtida com a adição de nanotubos de carbono apresenta uma coloração cinzenta, não sendo adequada do ponto de vista estético, para a restaurações dentárias, nestas condições (F. Zhang et al., 2008).

10. Conclusão

A necessidade de contornar alguns problemas que advêm das restaurações dentárias, levou à incorporação de fármacos em resinas dentárias, permitindo atribuir uma nova utilidade a este material de restauração.

A incorporação de fármacos antibacterianos e metais em resinas dentárias parece, efetivamente, reduzir o número de bactérias envolvidas na formação de cáries, quer ao nível sua superfície como em suspensões bacterianas. Ainda que a falta de uniformidade nos estudos de análise da eficácia destas resinas, dificulte a comparação entre fármacos. No entanto, a ausência de estudos *in vivo* que demonstrem a sua eficácia em reduzir a incidência de cáries na cavidade oral, não permite afirmar com confiança que cumprem o seu propósito, uma vez que a cavidade oral impõe novas dificuldades a estas resinas modificadas.

O mesmo se passa com as resinas com propriedades remineralizantes. Sabe-se que a libertação de iões de fosfato de cálcio e fluoreto a partir das resinas dentárias permite a deposição destes na estrutura dentária, resultando num efeito remineralizante. No entanto, a cavidade oral apresenta novos desafios e desconhecem-se as concentrações necessárias destes fármacos, para reverter a desmineralização, assim como também não se sabe qual a taxa de libertação de iões necessária.

O grande desafio destas novas resinas parece ser a conservação das suas propriedades mecânicas, já que esta é a característica que mais se altera com a adição de fármacos e é também a característica com maior peso quando se trata de restaurações dentárias. A adição de partículas com forma de tetrápode ou a adição de nanotubos de carbono são métodos que demonstram conferir às resinas dentárias, propriedades mecânicas adequadas à sua utilização.

As tendências parecem ser a utilização de antimicrobianos na forma de nanopartículas, uma vez que, devido à sua maior superfície de área, permitem adicionar quantidades inferiores de nanopartículas, mantendo as suas propriedades antimicrobianas e conservando as propriedades mecânicas das resinas. A incorporação monómeros antibacterianos na estrutura da resina, cujo impacto nas propriedades mecânicas é diminuto e com forte poder antibacteriano após contato e que não desvanece com o tempo é promissora, no entanto, a possibilidade do aparecimento de espécies bacterianas

resistentes levantam muitas preocupações, conferindo às resinas com fármacos remineralizantes alguma vantagem.

Ainda que estudos nesta área sejam elevados, há ainda alguns obstáculos a ultrapassar até à comercialização de resinas que permitem evitar o aparecimento de cáries secundárias e aumentar a longevidade das restaurações.

11. Bibliografía

- Aljehani, Y. A., Baskaradoss, J. K., Geevarghese, A., & Alshehry, M. A. (2014). Current Trends in Aesthetic Dentistry. *Health*, 6(15), 1941–1949. <http://doi.org/10.4236/health.2014.615227>
- Allaker, R. P. (2010). The Use of Nanoparticles to Control Oral Biofilm Formation. *Journal of Dental Research*, 89(11), 1175–1186. <http://doi.org/10.1177/0022034510377794>
- Angeletaki, F., Gkogkos, A., Papazoglou, E., & Kloukos, D. (2016). Direct versus indirect inlay/onlay composite restorations in posterior teeth. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 53, 12–21. <http://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.07.011>
- Antonucci, J. M., Fowler, B. O., Zeiger, D. N., Lin, N. J., & Lin-Gibson, S. (n.d.). Synthesis, characterization and evaluation of novel, anti-bacterial monomers for dental and biomedical applications.
- Antonucci, J. M., & Skrtic, D. (2005). Matrix resin effects on selected physicochemical properties of amorphous calcium phosphate composites. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 20(1), 29–49. <http://doi.org/10.1177/0883911505050082>
- Antonucci, J. M., & Skrtic, D. (2010). Fine-tuning of polymeric resins and their interfaces with amorphous calcium phosphate. A strategy for designing effective remineralizing dental composites. *Polymers*, 2(4), 378–392. <http://doi.org/10.3390/polym2040378>
- Antonucci, J. M., Zeiger, D. N., Tang, K., Lin-Gibson, S., Fowler, B. O., & Lin, N. J. (2012). Synthesis and characterization of dimethacrylates containing quaternary ammonium functionalities for dental applications. *Dental Materials*, 28(2), 219–228. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2011.10.004>
- Anusavice, K. J. (2005). *Phillips materiais dentários* (11th ed.). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Anusavice, K. J., Zhang, N.-Z., & Shen, C. (2006). Controlled release of chlorhexidine from UDMA-TEGDMA resin. *Journal of Dental Research*, 85(10), 950–954. <http://doi.org/10.1177/154405910608501016>
- Arcís, R. W., López-Macipe, A., Toledano, M., Osorio, E., Rodríguez-Clemente, R.,

- Murtra, J., ... Pascual, C. D. (2002). Mechanical properties of visible light-cured resins reinforced with hydroxyapatite for dental restoration. *Dental Materials*, 18(1), 49–57. [http://doi.org/10.1016/S0109-5641\(01\)00019-7](http://doi.org/10.1016/S0109-5641(01)00019-7)
- Arends, J., Dijkman, G. E. H. M., & Dijkman, A. G. (1995). Review of Fluoride Release and Secondary Caries Reduction by Fluoridating Composites. *Advances in Dental Research*, 9(4), 367–376. <http://doi.org/10.1177/08959374950090040501>
- Beyth, N., Farah, S., Domb, A. J., & Weiss, E. I. (2013). Antibacterial dental resin composites. *Reactive and Functional Polymers*, 75, 81–88. <http://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2013.11.011>
- Beyth, N., Hourri-Haddad, Y., Baraness-Hadar, L., Yudovin-Farber, I., Domb, A. J., & Weiss, E. I. (2008). Surface antimicrobial activity and biocompatibility of incorporated polyethylenimine nanoparticles. *Biomaterials*, 29(31), 4157–4163. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.07.003>
- Beyth, N., Pilo, R., & Weiss, E. I. (2012). Antibacterial activity of dental cements containing quaternary ammonium polyethylenimine nanoparticles. *Journal of Nanomaterials*. <http://doi.org/10.1155/2012/814763>
- Beyth, N., Yudovin-Farber, I., Bahir, R., Domb, A. J., & Weiss, E. I. (2006). Antibacterial activity of dental composites containing quaternary ammonium polyethylenimine nanoparticles against *Streptococcus mutans*. *Biomaterials*, 27(21), 3995–4002. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.03.003>
- Beyth, N., Yudovin-Farber, I., Perez-Davidi, M., Domb, A. J., & Weiss, E. I. (2010). Polyethylenimine nanoparticles incorporated into resin composite cause cell death and trigger biofilm stress in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(51), 22038–43. <http://doi.org/10.1073/pnas.1010341107>
- Bowen, R. L., & Marjenhoff, W. A. (1992). Dental composites/glass ionomers: the materials. *Advances in Dental Research*, 6, 44–49. <http://doi.org/10.1177/08959374920060011601>
- Casemiro, L. A., Martins, C. H. G., Pires-De-Souza, F. D. C. P., & Panzeri, H. (2008). Antimicrobial and mechanical properties of acrylic resins with incorporated silver-zinc zeolite - Part I. *Gerodontology*, 25(3), 187–194. <http://doi.org/10.1111/j.1741->

2358.2007.00198.x

- Cazzaniga, G., Ottobelli, M., Ionescu, A., Garcia-Godoy, F., & Brambilla, E. (2015). Surface properties of resin-based composite materials and biofilm formation : A review of the current literature. *American Journal of Dentistry*, 28(6), 311–320.
- Chen, M.-H. (2010). Update on dental nanocomposites. *Journal of Dental Research*, 89(6), 549–560. <http://doi.org/10.1177/0022034510363765>
- Cheng, L., Weir, M. D., Xu, H. H. K., Antonucci, J. M., Kraigsley, A. M., Lin, N. J., ... Zhou, X. (2012). Antibacterial amorphous calcium phosphate nanocomposites with a quaternary ammonium dimethacrylate and silver nanoparticles. *Dental Materials*, 28(5), 561–572. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2012.01.005>
- Cheng, L., Weir, M. D., Xu, H. H. K., Antonucci, J. M., Lin, N. J., Lin-Gibson, S., ... Zhou, X. (2012). Effect of amorphous calcium phosphate and silver nanocomposites on dental plaque microcosm biofilms. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 100B(5), 1378–1386. <http://doi.org/10.1002/jbm.b.32709>
- Cheng, L., Weir, M. D., Xu, H. H. K., Kraigsley, A. M., Lin, N. J., Lin-Gibson, S., & Zhou, X. (2012). Antibacterial and physical properties of calcium-phosphate and calcium-fluoride nanocomposites with chlorhexidine. *Dental Materials*, 28(5), 573–583. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2012.01.006>
- Cheng, L., Weir, M. D., Zhang, K., Arola, D. D., Zhou, X., & Xu, H. H. K. (2013). Dental primer and adhesive containing a new antibacterial quaternary ammonium monomer dimethylaminododecyl methacrylate. *Journal of Dentistry*, 41(4), 345–355. <http://doi.org/10.1016/j.jdent.2013.01.004>
- Cheng, L., Weir, M. D., Zhang, K., Xu, S. M., Chen, Q., Zhou, X., & Xu, H. H. K. (2012). Antibacterial nanocomposite with calcium phosphate and quaternary ammonium. *Journal of Dental Research*, 91(5), 460–466. <http://doi.org/10.1177/0022034512440579>
- Cheng, L., Zhang, K., Weir, M. D., Melo, M. A. S., Zhou, X., & Xu, H. H. K. (2015). Nanotechnology strategies for antibacterial and remineralizing composites and adhesives to tackle dental caries. *Nanomedicine*, 10(4), 627–641. <http://doi.org/10.2217/nmm.14.191>

- Cheng, Y.-J., Zeiger, D. N., Howarter, J. a, Zhang, X., Lin, N. J., Antonucci, J. M., & Lin-Gibson, S. (2011). In situ formation of silver nanoparticles in photocrosslinking polymers. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 97B(1), 124–131. <http://doi.org/10.1002/jbm.b.31793>
- Cocco, A. R., De Oliveira Da Rosa, W. L., Da Silva, A. F., Lund, R. G., & Piva, E. (2015). A systematic review about antibacterial monomers used in dental adhesive systems: Current status and further prospects. *Dental Materials*, 31(11), 1345–1362. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2015.08.155>
- Cury, J. A., de Oliveira, B. H., dos Santos, A. P. P., & Tenuta, L. M. A. (2015). Are fluoride releasing dental materials clinically effective on caries control? *Dental Materials*, 32(3), 323–333. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2015.12.002>
- de Oliveira, D. C. R. S., Rocha, M. G., Correa, I. C., Correr, A. B., Ferracane, J. L., & Sinhorette, M. A. C. (2016). The effect of combining photoinitiator systems on the color and curing profile of resin-based composites. *Dental Materials*, 32(10), 1209–1217. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2016.06.010>
- Domb, A. J., Yudovin-Farber, I., Golenser, J., Beyth, N., & Weiss, E. I. (2010). Quaternary ammonium polyethyleneimine: Antibacterial activity. *Journal of Nanomaterials*. <http://doi.org/10.1155/2010/826343>
- Dunn, W. J. (2007). Shear bond strength of an amorphous calcium-phosphate-containing orthodontic resin cement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(2), 243–247. <http://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.04.046>
- Durner, J., Stojanovic, M., Urcan, E., Hickel, R., & Reichl, F. X. (2011). Influence of silver nano-particles on monomer elution from light-cured composites. *Dental Materials*, 27(7), 631–636. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2011.03.003>
- Ebi, N., Imazato, S., Noiri, Y., & Ebisu, S. (2001). Inhibitory effects of resin composite containing bactericide-immobilized filler on plaque accumulation. *Dental Materials*, 17(6), 485–491. [http://doi.org/10.1016/S0109-5641\(01\)00006-9](http://doi.org/10.1016/S0109-5641(01)00006-9)
- Ehara, A., Torii, M., Imazato, S., & Ebisu, S. (2000). Antibacterial activities and release kinetics of a newly developed recoverable controlled agent-release system. *Journal of Dental Research*, 79(3), 824–828.

- <http://doi.org/10.1177/00220345000790030701>
- Ekworapoj, P. (2013). The mechanical properties of dental composite resin incorporated silver zeolites. *Dental Materials*, *29S1*, e39–e40.
<http://doi.org/10.1016/j.dental.2013.08.082>
- Ekworapoj, P., Promajaree, P., Boonyarit, K., & Sritulanon, T. (2014). Antibacterial and mechanical properties of silver zeolite blended dental composite. *Dental Materials*, *30S1*, e132. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2014.08.272>
- Fan, C., Chu, L., Rawls, H. R., Norling, B. K., Cardenas, H. L., & Whang, K. (2011). Development of an antimicrobial resin - A pilot study. *Dental Materials*, *27*(4), 322–328. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2010.11.008>
- Farrugia, C., & Camilleri, J. (2015). Antimicrobial properties of conventional restorative filling materials and advances in antimicrobial properties of composite resins and glass ionomer cements - A literature review. *Dental Materials*, *31*(4), e89–e99. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2014.12.005>
- Ferracane, J. L. (1995). Current trends in dental composites. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, *6*(4), 302–318.
<http://doi.org/10.1177/10454411950060040301>
- García-Contreras, R., Argueta-Figueroa, L., Mejía-Rubalcava, C., Jiménez-Martínez, R., Cuevas-Guajardo, S., Sánchez-Reyna, P. A., & Mendieta-Zeron, H. (2011). Perspectives for the use of silver nanoparticles in dental practice. *International Dental Journal*, *61*(6), 297–301. <http://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2011.00072.x>
- Gedik, R., Hürnüzlü, F., Coskun, A., Bektas, Ö. Ö., & Özdemir, A. K. (2005). Surface roughness of new microhybrid resin-based composites. *American Dental Association*, *136*(8), 1106–1112.
<http://doi.org/http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2005.0314>
- Glasspoole, E. A., Erickson, R. L., & Davidson, C. L. (2001). A fluoride-releasing composite for dental applications. *Dental Materials*, *17*(2), 127–133.
[http://doi.org/10.1016/S0109-5641\(00\)00051-8](http://doi.org/10.1016/S0109-5641(00)00051-8)
- Hamouda, I. M. (2012). Current perspectives of nanoparticles in medical and dental biomaterials. *Journal of Biomedical Research*, *26*(3), 143–51.
<http://doi.org/10.7555/JBR.26.20120027>

- He, H., Pham-Huy, L. A., Dramou, P., Xiao, D., Zuo, P., & Pham-Huy, C. (2013). Carbon nanotubes: Applications in pharmacy and medicine. *BioMed Research International*. <http://doi.org/10.1155/2013/578290>
- He, J., Söderling, E., Lassila, L. V. J., & Vallittu, P. K. (2012). Incorporation of an antibacterial and radiopaque monomer in to dental resin system. *Dental Materials*, 28(8), e110–e117. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2012.04.026>
- He, J., Söderling, E., Lassila, L. V. J., & Vallittu, P. K. (2014). Synthesis of antibacterial and radio-opaque dimethacrylate monomers and their potential application in dental resin. *Dental Materials*, 30(9), 968–976. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2014.05.013>
- He, J., Söderling, E., Österblad, M., Vallittu, P. K., & Lassila, L. V. J. (2011). Synthesis of methacrylate monomers with antibacterial effects against *S. mutans*. *Molecules*, 16(11), 9755–9763. <http://doi.org/10.3390/molecules16119755>
- He, J., Söderling, E., Vallittu, P. K., & Lassila, L. V. J. (2013a). Investigation of double bond conversion, mechanical properties, and antibacterial activity of dental resins with different alkyl chain length quaternary ammonium methacrylate monomers (QAM). *Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition*, 24(5), 565–573. <http://doi.org/10.1080/09205063.2012.699709>
- He, J., Söderling, E., Vallittu, P. K., & Lassila, L. V. J. (2013b). Preparation and evaluation of dental resin with antibacterial and radio-opaque functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(3), 5445–5460. <http://doi.org/10.3390/ijms14035445>
- Hiraishi, N., Yiu, C. K. Y., King, N. M., Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2008). Chlorhexidine release and water sorption characteristics of chlorhexidine-incorporated hydrophobic/hydrophilic resins. *Dental Materials*, 24(10), 1391–1399. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2008.03.011>
- Huang, L., Sun, X., Xiao, Y. H., Dong, Y., Tong, Z. C., Xing, X. D., ... Chen, J. H. (2012). Antibacterial effect of a resin incorporating a novel polymerizable quaternary ammonium salt MAE-DB against *Streptococcus mutans*. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 100B(5), 1353–1358. <http://doi.org/10.1002/jbm.b.32703>

- Huang, L., Xiao, Y. H., Xing, X. D., Li, F., Ma, S., Qi, L. L., & Chen, J. H. (2011). Antibacterial activity and cytotoxicity of two novel cross-linking antibacterial monomers on oral pathogens. *Archives of Oral Biology*, *56*(4), 367–373. <http://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.10.011>
- Ilie, N., & Hickel, R. (2011). Resin composite restorative materials. *Australian Dental Journal*, *56*(S1), 59–66. <http://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01296.x>
- Imazato, S. (2003). Antibacterial properties of resin composites and dentin bonding systems. *Dental Materials*, *19*(6), 449–457. [http://doi.org/10.1016/S0109-5641\(02\)00102-1](http://doi.org/10.1016/S0109-5641(02)00102-1)
- Imazato, S. (2009). Bio-active restorative materials with antibacterial effects: new dimension of innovation in restorative dentistry. *Dental Materials Journal*, *28*(1), 11–19. <http://doi.org/10.4012/dmj.28.11>
- Imazato, S., Chen, J. hua, Ma, S., Izutani, N., & Li, F. (2012). Antibacterial resin monomers based on quaternary ammonium and their benefits in restorative dentistry. *Japanese Dental Science Review*, *48*(2), 115–125. <http://doi.org/10.1016/j.jdsr.2012.02.003>
- Imazato, S., Ebi, N., Tarumi, H., Russell, R. R. B., Kaneko, T., & Ebisu, S. (1999). Bactericidal activity and cytotoxicity of antibacterial monomer MDPB. *Biomaterials*, *20*(9), 899–903. [http://doi.org/10.1016/S0142-9612\(98\)00247-6](http://doi.org/10.1016/S0142-9612(98)00247-6)
- Imazato, S., Ma, S., Chen, J. H., & Xu, H. H. K. (2014). Therapeutic polymers for dental adhesives: Loading resins with bio-active components. *Dental Materials*, *30*(1), 97–104. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2013.06.003>
- Imazato, S., & McCabe, J. F. (1994). Influence of incorporation of antibacterial monomer on curing behavior of a dental composite. *Journal of Dental Research*, *73*(10), 1641–1645. <http://doi.org/10.1177/00220345940730100901>
- Imazato, S., Torii, M., & Tsuchitani, Y. (1995). Antibacterial effect of composite incorporating Triclosan against *Streptococcus mutans*. *The Journal of Osaka University Dental School*, *35*, 5–11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9206462>
- Imazato, S., Torii, M., Tsuchitani, Y., McCabe, J. F., & Russell, R. R. B. (1994). Incorporation of bacterial inhibitor into resin composite. *Journal of Dental*

- Research*, 73(8), 1437–1443. <http://doi.org/10.1177/00220345940730080701>
- Jedrychowski, J. R., Caputo, A. A., & Kerper, S. (1983). Antibacterial and mechanical properties of restorative materials combined with chlorhexidines. *Journal of Oral Rehabilitation*, 10(5), 373–381. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2842.1983.tb00133.x>
- Jin, X., Deng, M., Kaps, S., Zhu, X., Holken, I., Mess, K., ... Mishra, Y. K. (2014). Study of tetrapodal zno-pdms composites: A comparison of fillers shapes in stiffness and hydrophobicity improvements. *PLoS ONE*, 9(9), e106991. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0106991>
- Kadoma, Y., Masuhara, E., & Anderson, J. M. (1982). Controlled release of fluoride ions from methacryloyl fluoride-methyl methacrylate copolymers. Solution hydrolysis and release of fluoride ions. *Macromolecules*, 15(4), 1119–1123. <http://doi.org/10.1021/ma00232a032>
- Kasraei, S., Sami, L., Hendi, S., Alikhani, M.-Y., Rezaei-Soufi, L., & Khamverdi, Z. (2014). Antibacterial properties of composite resins incorporating silver and zinc oxide nanoparticles on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus*. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 39(2), 109–114. <http://doi.org/10.5395/rde.2014.39.2.109>
- Kawashita, M., Tsuneyama, S., Miyaji, F., Kokubo, T., Kozuka, H., & Yamamoto, K. (2000). Antibacterial silver-containing silica glass prepared by sol-gel method. *Biomaterials*, 21(4), 393–398. [http://doi.org/10.1016/S0142-9612\(99\)00201-X](http://doi.org/10.1016/S0142-9612(99)00201-X)
- Langhorst, S. E., O'Donnell, J. N. R., & Skrtic, D. (2009). In vitro remineralization of enamel by polymeric amorphous calcium phosphate composite: Quantitative microradiographic study. *Dental Materials*, 25(7), 884–891. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2009.01.094>
- Lefebvre, C. A., Wataha, J. C., Cibirka, R. M., Schuster, G. S., & Parr, G. R. (2001). Effects of triclosan on the cytotoxicity and fungal growth on a soft denture liner. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(4), 352–356. <http://doi.org/10.1067/mpr.2001.115249>
- Li, F., Weir, M. D., Fouad, A. F., & Xu, H. H. K. (2013). Time-kill behaviour against eight bacterial species and cytotoxicity of antibacterial monomers. *Journal of Dentistry*, 41(10), 881–891. <http://doi.org/10.1016/j.jdent.2013.07.006>

- Li, F., Weir, M. D., Fouad, A. F., & Xu, H. H. K. (2014). Effect of salivary pellicle on antibacterial activity of novel antibacterial dental adhesives using a dental plaque microcosm biofilm model. *Dental Materials*, 30(2), 182–191. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2013.11.004>
- Li, F., Weir, M. D., & Xu, H. H. K. (2013). Effects of quaternary ammonium chain length on antibacterial bonding agents. *Journal of Dental Research*, 92(10), 932–938. <http://doi.org/10.1177/0022034513502053>
- Li, L., Pan, H., Tao, J., Xu, X., Mao, C., Gu, X., & Tang, R. (2008). Repair of enamel by using hydroxyapatite nanoparticles as the building blocks. *Journal of Materials Chemistry*, 18(34), 4079–4084. <http://doi.org/10.1039/b806090h>
- Lino, M. M., Paulo, C. S. O., Vale, A. C., Vaz, M. F., & Ferreira, L. S. (2013). Antifungal activity of dental resins containing amphotericin B-conjugated nanoparticles. *Dental Materials*, 29(10), e252–e262. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2013.07.023>
- Loveren, C., Buijs, J. F., & Cate, J. M. (2000). The effect of triclosan toothpaste on enamel demineralization in a bacterial demineralization model. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 45(2), 153–158. <http://doi.org/10.1093/jac/45.2.153>
- Lu, H., Lee, Y.-K., Oguri, M., & Powers, J. M. (2006). Properties of a dental resin composite with a spherical inorganic filler. *Operative Dentistry*, 31(6), 734–740. <http://doi.org/10.2341/05-154>
- Ma, P. C., Siddiqui, N. A., Marom, G., & Kim, J. K. (2010). Dispersion and functionalization of carbon nanotubes for polymer-based nanocomposites: A review. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*, 41(10), 1345–1367. <http://doi.org/10.1016/j.compositesa.2010.07.003>
- Melo, M. A. S., Guedes, S. F. F., Xu, H. H. K., & Rodrigues, L. K. A. (2013). Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management. *Trends in Biotechnology*, 31(8), 459–467. <http://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.05.010>
- Monteiro, D. R., Gorup, L. F., Takamiya, A. S., Ruvollo-Filho, A. C., Camargo, E. R. de, & Barbosa, D. B. (2009). The growing importance of materials that prevent microbial adhesion: antimicrobial effect of medical devices containing silver. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 34(2), 103–110.

<http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.01.017>

- Moreau, J. L., Sun, L., Chow, L. C., & Xu, H. H. K. (2011). Mechanical and acid neutralizing properties and bacteria inhibition of amorphous calcium phosphate dental nanocomposite. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 98 B(1), 80–88. <http://doi.org/10.1002/jbm.b.31834>
- Namba, N., Yoshida, Y., Nagaoka, N., Takashima, S., Matsuura-Yoshimoto, K., Maeda, H., ... Takashiba, S. (2009). Antibacterial effect of bactericide immobilized in resin matrix. *Dental Materials*, 25(4), 424–430. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2008.08.012>
- Narayan, R. J. (2012). *ASM Handbook. Materials for Medical Devices* (Vol. 23). Ohio: ASM International.
- Nedeljkovic, I., Teughels, W., De Munck, J., Van Meerbeek, B., & Van Landuyt, K. L. (2015). Is secondary caries with composites a material-based problem? *Dental Materials*, 31(11), e247–e277. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2015.09.001>
- Nicholson, J. W., & Czarnecka, B. (2007). Fluoride-releasing composite resins. *Prace Pogladowe*, 47–51.
- Niu, L. N., Fang, M., Jiao, K., Tang, L. H., Xiao, Y. H., Shen, L. J., & Chen, J. H. (2010). Tetrapod-like zinc oxide whisker enhancement of resin composite. *Journal of Dental Research*, 89(7), 746–750. <http://doi.org/10.1177/0022034510366682>
- Othman, H. F., Wu, C. D., Evans, C. A., Drummond, J. L., & Matasa, C. G. (2002). Evaluation of antimicrobial properties of orthodontic composite resins combined with benzalkonium chloride. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 122(3), 288–294. <http://doi.org/10.1067/mod.2002.123947>
- Pal, S., Tak, Y. K., & Song, J. M. (2007). Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(6), 1712–1720. <http://doi.org/10.1128/AEM.02218-06>
- Park, M. S., Eanes, E. D., Antonucci, J. M., & Skrtic, D. (1998). Mechanical properties of bioactive amorphous calcium phosphate/methacrylate composites. *Dental Materials*, 14(2), 137–141. [http://doi.org/10.1016/S0109-5641\(98\)00020-7](http://doi.org/10.1016/S0109-5641(98)00020-7)
- Poosti, M., Ramazanzadeh, B., Zebarjad, M., Javadzadeh, P., Naderinasab, M., &

- Shakeri, M. T. (2013). Shear bond strength and antibacterial effects of orthodontic composite containing TiO₂ nanoparticles. *European Journal of Orthodontics*, 35(5), 676–679. <http://doi.org/10.1093/ejo/cjs073>
- Preston, A. J., Agalamanyi, E. a, Higham, S. M., & Mair, L. H. (2003). The recharge of esthetic dental restorative materials with fluoride in vitro-two years' results. *Dental Materials*, 19(1), 32–37. [http://doi.org/10.1016/S0109-5641\(02\)00011-8](http://doi.org/10.1016/S0109-5641(02)00011-8)
- Priyanka, K. P., Sukirtha, T. H., Balakrishna, K. M., & Varghese, T. (2016). Microbicidal activity of TiO₂ nanoparticles synthesised by sol-gel method. *IET Nanobiotechnology*, 10(2), 81–86. <http://doi.org/10.1049/iet-nbt.2015.0038>.
- Rathke, A., Staude, R., Mucbe, R., & Haller, B. (2010). Antibacterial activity of a triclosan-containing resin composite matrix against three common oral bacteria. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 21(11), 2971–2977. <http://doi.org/10.1007/s10856-010-4126-1>
- Rawls, H. R. (1991). Preventive dental materials: sustained delivery of fluoride and other therapeutic agents. *Advances in Dental Research*, 5, 50–55. <http://doi.org/10.1177/08959374910050010701>
- Regis, R. R., Vecchia, M. P. Della, Pizzolitto, A. C., Compagnoni, M. A., Souza, P. P. C., & de Souza, R. F. (2012). Antimicrobial Properties and Cytotoxicity of an Antimicrobial Monomer for Application in Prosthodontics. *Journal of Prosthodontics*, 21(4), 283–290. <http://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2011.00815.x>
- Ribeiro, L. G. M., Hashizume, L. N., & Maltz, M. (2007). The effect of different formulations of chlorhexidine in reducing levels of mutans streptococci in the oral cavity: A systematic review of the literature. *Journal of Dentistry*, 35(5), 359–370. <http://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.01.007>
- Saito, K., Hayakawa, T., Kawabata, R., Meguro, D., & Kasai, K. (2009). In vitro antibacterial and cytotoxicity assessments of an orthodontic bonding agent containing benzalkonium chloride. *Angle Orthodontist*, 79(2), 331–337. <http://doi.org/10.2319/120907-578.1>
- Santos, P. A. Dos, Dibb, R. G. P., Corona, S. A. M., Catirse, A. B. E., & Garcia, P. P. N. S. (2003). Influence of fluoride-containing solutions on the translucency of flowable composite resins. *Journal of Materials Science*, 38(18), 3765–3768.

<http://doi.org/10.1023/A:1025928116563>

- Schneider, L. F. J., Cavalcante, L. M., & Silikas, N. (2010). Shrinkage Stresses Generated during Resin-Composite Applications: A Review. *Journal of Dental Biomechanics*. <http://doi.org/10.4061/2010/131630>
- Sehgal, V., Shetty, V. S., Mogra, S., Bhat, G., Eipe, M., Jacob, S., & Prabu, L. (2007). Evaluation of antimicrobial and physical properties of orthodontic composite resin modified by addition of antimicrobial agents-an in-vitro study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(4), 525–529. <http://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.06.033>
- Sengun, A., Buyukbas, S., & Hakki, S. S. (2006). Cytotoxic Effects of Dental Desensitizers on Human Gingival Fibroblasts. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 78B, 131–137. <http://doi.org/10.1002/jbmb>
- Sevinç, B. A., & Hanley, L. (2010). Antibacterial activity of dental composites containing zinc oxide nanoparticles. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 94B(1), 22–31. <http://doi.org/10.1002/jbm.b.31620>
- Shirai, R., Miura, T., Yoshida, A., Yoshino, F., Ito, T., Yoshinari, M., & Yajima, Y. (2016). Antimicrobial effect of titanium dioxide after ultraviolet irradiation against periodontal pathogen. *Dental Materials Journal*, 35(3), 511–516. <http://doi.org/10.4012/dmj.2015-406>
- Skrtic, D., Antonucci, J. M., & Eanes, E. D. (1996). Improved properties of amorphous calcium phosphate fillers in remineralizing resin composites. *Dent Mater*, 12(5), 295–301. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9170997>
- Skrtic, D., Antonucci, J. M., & Eanes, E. D. (2001). Effect of the monomer and filler systems on the remineralizing potential of bioactive dental composites based on amorphous calcium phosphate. *Polymers for Advanced Technologies*, 12(6), 369–379. <http://doi.org/10.1002/pat.119>
- Skrtic, D., Antonucci, J. M., & Eanes, E. D. (2003). Amorphous calcium phosphate-based bioactive polymeric composites for mineralized tissue regeneration. *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*, 108(3), 167–182. <http://doi.org/10.6028/jres.108.017>

- Skrtic, D., Hailer, A. W., Takagi, S., Antonucci, J. M., & Eanes, E. D. (1996). Quantitative assessment of the efficacy of amorphous calcium phosphate/methacrylate composites in remineralizing caries-like lesions artificially produced in bovine enamel. *Journal of Dental Research*, 75(9), 1679–1686. <http://doi.org/10.1177/00220345960750091001>
- Sun, J., Forster, A. M., Johnson, P. M., Eidelman, N., Quinn, G., Schumacher, G., ... Wu, W. L. (2011). Improving performance of dental resins by adding titanium dioxide nanoparticles. *Dental Materials*, 27(10), 972–982. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2011.06.003>
- Syafiuddin, T., Hisamitsu, H., Toko, T., Igarashi, T., Goto, N., Fujishima, A., & Miyazaki, T. (1997). In vitro inhibition of caries around a resin composite restoration containing antibacterial filler. *Biomaterials*, 18(15), 1051–1057. [http://doi.org/10.1016/S0142-9612\(97\)88072-6](http://doi.org/10.1016/S0142-9612(97)88072-6)
- Tavassoli Hojati, S., Alaghemand, H., Hamze, F., Ahmadian Babaki, F., Rajab-Nia, R., Rezvani, M. B., ... Atai, M. (2013). Antibacterial, physical and mechanical properties of flowable resin composites containing zinc oxide nanoparticles. *Dental Materials*, 29(5), 495–505. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2013.03.011>
- Thomé, T., Mayer, M. P. A., Imazato, S., Geraldo-Martins, V. R., & Marques, M. M. (2009). In vitro analysis of inhibitory effects of the antibacterial monomer MDPB-containing restorations on the progression of secondary root caries. *Journal of Dentistry*, 37(9), 705–711. <http://doi.org/10.1016/j.jdent.2009.05.024>
- Velhal, S. G., Kulakrni, S. ., & Jaybhaye, R. . (2014). Research in Chemistry and Environment Titanium Dioxide Nanoparticles for Control of Microorganisms. *Research in Chemistry and Environment*, 4(4), 192–198.
- Vinagre, A. R. R. (2014). *Avaliação Clínica e Laboratorial de Diferentes Sistemas Adesivos em Dentistaria Restauradora* (Tese de Douturamento). Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal.
- Wang, J. X., Wen, L. X., Wang, Z. H., & Chen, J. F. (2006). Immobilization of silver on hollow silica nanospheres and nanotubes and their antibacterial effects. *Materials Chemistry and Physics*, 96(1), 90–97. <http://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2005.06.045>

- Wang, Z., Shen, Y., & Haapasalo, M. (2014). Dental materials with antibiofilm properties. *Dental Materials*, 30(2), e1–e16.
<http://doi.org/10.1016/j.dental.2013.12.001>
- Weng, Y., Howard, L., Guo, X., Chong, V. J., Gregory, R. L., & Xie, D. (2012). A novel antibacterial resin composite for improved dental restoratives. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23(6), 1553–1561.
<http://doi.org/10.1007/s10856-012-4629-z>
- Wicht, M. J., Haak, R., Kneist, S., & Noack, M. J. (2005). A triclosan-containing compomer reduces *Lactobacillus* spp. predominant in advanced carious lesions. *Dental Materials*, 21(9), 831–836. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2004.09.011>
- Wiegand, A., Buchalla, W., & Attin, T. (2007). Review on fluoride-releasing restorative materials-Fluoride release and uptake characteristics, antibacterial activity and influence on caries formation. *Dental Materials*, 23(3), 343–362.
<http://doi.org/10.1016/j.dental.2006.01.022>
- Wille, S., Hölken, I., Haidarschin, G., Adlung, R., & Kern, M. (2016). Biaxial flexural strength of new Bis-GMA/TEGDMA based composites with different fillers for dental applications. *Dental Materials*, 32(9), 1073–1078.
<http://doi.org/10.1016/j.dental.2016.06.009>
- Wilson, S. J., & Wilson, H. J. (1993). The release of chlorhexidine from modified dental acrylic resin. *Journal Oral Rehabilitation*, 20(3), 311–319. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8496737>
- Xia, Y., Zhang, F., Xie, H., & Gu, N. (2008). Nanoparticle-reinforced resin-based dental composites. *Journal of Dentistry*, 36(6), 450–455.
<http://doi.org/10.1016/j.jdent.2008.03.001>
- Xiao, Y.-H., Chen, J.-H., Fang, M., Xing, X.-D., Wang, H., Wang, Y.-J., & Li, F. (2008). Antibacterial effects of three experimental quaternary ammonium salt (QAS) monomers on bacteria associated with oral infections. *Journal of Oral Science*, 50(3), 323–327. <http://doi.org/10.2334/josnusd.50.323>
- Xu, H. H. K., Moreau, J. L., Sun, L., & Chow, L. C. (2011). Nanocomposite containing amorphous calcium phosphate nanoparticles for caries inhibition. *Dental Materials*, 27(8), 762–769. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2011.03.016>

- Xu, H. H. K., Sun, L., Weir, M. D., Antonucci, J. M., Takagi, S., Chow, L. C., & Peltz, M. (2006). Nano DCPA-whisker composites with high strength and Ca and PO(4) release. *Journal of Dental Research*, 85(8), 722–727.
<http://doi.org/10.1177/154405910608500807>
- Xu, H. H. K., Sun, L., Weir, M. D., Takagi, S., Chow, L. C., & Hockey, B. (2007). Effects of Incorporating Nanosized Calcium Phosphate Particles on Properties of Whisker-Reinforced Dental Composites. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 81(1), 116–125.
<http://doi.org/10.1002/jbm.b.30644>
- Xu, H. H. K., Weir, M. D., & Sun, L. (2009). Calcium and phosphate ion releasing composite: Effect of pH on release and mechanical properties. *Dental Materials*, 25(4), 535–542. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2008.10.009>
- Xu, H. H., Weir, M. D., Sun, L., Moreau, J. L., Takagi, S., Chow, L. C., & Antonucci, J. M. (2010). Strong nanocomposites with Ca, PO(4), and F release for caries inhibition. *J Dent Res*, 89(1), 19–28. <http://doi.org/10.1177/0022034509351969>
- Xu, X., Ding, X., Ling, L., & Burgess, J. O. (2005). Synthesis and characterization of novel fluoride-releasing monomers. II. Dimethacrylates containing bis(aminodiacetic acid) and their ternary zirconium fluoride complexes. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 43(14), 3153–3166.
<http://doi.org/10.1002/pola.20787>
- Xu, X., Ling, L., Ding, X., & Burgess, J. O. (2004). Synthesis and characterization of a novel, fluoride-releasing dimethacrylate monomer and its dental composite. *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry*, 42(4), 985–998.
<http://doi.org/10.1002/pola.11037>
- Xu, X., Ling, L., Wang, R., & Burgess, J. O. (2006). Formulation and characterization of a novel fluoride-releasing dental composite. *Dental Materials*, 22(11), 1014–1023. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2005.11.027>
- Yamamoto, K., Ohashi, S., Aono, M., Kokubo, T., Yamada, I., & Yamauchi, J. (1996). Antibacterial activity of silver ions implanted in SiO₂ filler on oral streptococci. *Dental Materials*, 12(4), 227–229. [http://doi.org/10.1016/S0109-5641\(96\)80027-3](http://doi.org/10.1016/S0109-5641(96)80027-3)
- Yap, A. U. J., Khor, E., & Foo, S. H. (1999). Fluoride Release and Antibacterial

- Properties of New-Generation Tooth-colored Restoratives. *Operative Dentistry*, 24(5), 297–305.
- Yu, B., Ahn, J. S., Lim, J. I., & Lee, Y. K. (2009). Influence of TiO₂ nanoparticles on the optical properties of resin composites. *Dental Materials*, 25(9), 1142–1147. <http://doi.org/10.1016/j.dental.2009.03.012>
- Zhang, F., Xia, Y., Xu, L., & Gu, N. (2008). Surface modification and microstructure of single-walled carbon nanotubes for dental resin-based composites. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 86B(1), 90–97. <http://doi.org/10.1002/jbm.b.30991>
- Zhang, J. F., Wu, R., Fan, Y., Liao, S., Wang, Y., Wen, Z. T., & Xu, X. (2014). Antibacterial dental composites with chlorhexidine and mesoporous silica. *Journal of Dental Research*, 93(12), 1283–1289. <http://doi.org/10.1177/0022034514555143>
- Zhang, K., Cheng, L., Weir, M. D., Bai, Y.-X., & Xu, H. H. (2016). Effects of quaternary ammonium chain length on the antibacterial and remineralizing effects of a calcium phosphate nanocomposite. *International Journal of Oral Science*, 8, 45–53. <http://doi.org/10.1038/ijos.2015.33>
- Zhou, H., Li, F., Weir, M. D., & Xu, H. H. K. (2013). Dental plaque microcosm response to bonding agents containing quaternary ammonium methacrylates with different chain lengths and charge densities. *Journal of Dentistry*, 41(11), 1122–1131. <http://doi.org/10.1016/j.jdent.2013.08.003>