



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**NANOTECNOLOGIA EM MEDICINA DENTÁRIA: INTEGRAÇÃO
DE NANOPARTÍCULAS REMINERALIZANTES EM ADESIVOS
DENTÁRIOS**

Trabalho submetido por

Khail Agoune

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Abril de 2025



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

NANOTECNOLOGIA EM MEDICINA DENTÁRIA: INTEGRAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS REMINERALIZANTES EM ADESIVOS DENTÁRIOS

Trabalho submetido por

Khail Agoune

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof.Doutor Alexandra Pinto

e coorientado por

Prof.Doutor Joao Botelho

Prof.Doutor António Delgado

Abril de 2025

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Alexandra Pinto, obrigado por ter dedicado o seu tempo e por toda a paciência que teve para me corrigir. A sua ajuda foi preciosa.

À mon père, qui m'a transmis bien plus qu'un nom ou une éducation.
C'est lui qui m'a à persévérer malgré les obstacles, et à garder en tête que rien n'est impossible quand on s'en donne les moyens.

À ma mère, qui m'a donné tout l'amour du monde, même en m'élevant dans des situations loin d'être faciles. Tu as su tout me donner, souvent sans rien attendre en retour. C'est grâce à elle, à son amour et à ses qualités, que je suis devenu la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour tout maman.

À mes frères, Aylan et Alès, les trésors de ma vie. Vous êtes ma plus grande fierté.
Beaucoup de choses à dire, mais je suis limité par les caractères d'un tweet. On aura toute une vie pour en profiter.

À ma chérie, Manon, merci pour ta patience infinie et ton aide précieuse. Je ne suis pas toujours facile à vivre, mais tu m'as pris tel que je suis, avec mes défauts et mes qualités. Merci d'être restée à mes côtés et d'avoir cru en moi jusqu'au bout.

À mon grand-père, qui lutte contre l'oubli, même si ta mémoire te joue des tours, sache que je n'oublierai jamais tout ce que tu as été pour moi.

À tout le reste de ma famille, tantes, oncles, cousins, cousines, grands-parents : je vous aime ! Je vais enfin pouvoir vous khalass.

À JC, merci infiniment pour ton temps, ta disponibilité et ton soutien. Tes précieux conseils et tes encouragements m'ont énormément apporté tout au long de ce périple.

À Cathy, petit rayon de soleil avec le cœur sur la main, merci à toi aussi pour ton soutien constant, aussi bien physique que moral.

Aux ploucos, vous avez tous réussi à travailler avant moi, même si Ben a dix ans de moins...

À Bioxo, Tom, Bib, Engue, Gu, Koko, H et Axel, vous faites partie de la famille.

À ma future fille, que mon parcours soit pour toi une source d'inspiration. Crois toujours en tes rêves et ne baisse jamais les bras.

RESUMO

A nanotecnologia na medicina dentária constitui uma área em pleno desenvolvimento, destacando-se a integração de nanopartículas remineralizantes em adesivos dentários. Estas nanopartículas têm demonstrado potencial na promoção da remineralização do esmalte e da dentina, contribuindo para a reparação de áreas desmineralizadas e para o reforço da estrutura dentária. A incorporação destas nanopartículas em adesivos dentários pode melhorar a adesão dos materiais restauradores aos tecidos dentários, além de auxiliar na prevenção da progressão de patologias como a cárie dentária.

Os avanços nas tecnologias à escala nanométrica têm permitido o desenvolvimento de materiais dentários mais eficazes e duráveis. As nanopartículas, devido ao seu tamanho reduzido, podem interagir de forma mais eficiente com a estrutura dentária, contribuindo para a melhoria das propriedades mecânicas e funcionais dos materiais de restauração. Adicionalmente, algumas nanopartículas introduzidas nos adesivos, apresentam propriedades antibacterianas, podendo contribuir para a redução da atividade bacteriana na cavidade oral e para a manutenção de um microbioma oral equilibrado, prevenindo infeções dentárias e gengivais.

O objetivo desta revisão narrativa é explorar a integração de nanopartículas remineralizantes em adesivos dentários, bem como a sua influência na saúde oral. Em particular, examinámos o seu potencial impacto na prevenção e tratamento de patologias orais comuns, como a cárie dentária. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science entre 2007 e 2024.

Esta pesquisa permitiu-nos compreender o funcionamento das nanopartículas e os seus benefícios no domínio da adesão dentária.

Palavras-chaves: nanotecnologia; adesivos dentários; cárie dentária; nanopartículas remineralizantes

RESUMO

Nanotechnology in dentistry is a rapidly developing field, particularly with the integration of remineralizing nanoparticles into dental adhesives. These nanoparticles have shown potential in promoting the remineralization of enamel and dentin, contributing to the repair of demineralized areas and strengthening the dental structure. The incorporation of these nanoparticles into dental adhesives can improve the adhesion of restorative materials to dental tissues, as well as help prevent the progression of pathologies such as dental caries.

Advances in nanometric-scale technologies have enabled the development of more effective and durable dental materials. Nanoparticles, due to their small size, can interact more efficiently with the dental structure, contributing to the improvement of the mechanical and functional properties of restorative materials. Additionally, some nanoparticles exhibit antibacterial properties, which may help reduce bacterial activity in the oral cavity and maintain a balanced oral microbiome, preventing dental and gingival infections.

The objective of this narrative review is to explore the integration of remineralizing nanoparticles into dental adhesives, as well as their influence on oral health. In particular, we examined their potential impact on the prevention and treatment of common oral pathologies, such as dental caries. A bibliographic search was conducted in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases between 2007 and 2024.

This research has enabled us to understand how nanoparticles work and their benefits in the field of dentistry.

Keywords: nanotechnology; dental adhesives; dental caries; remineralizing nanoparticles.

Índice Geral

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO OBJETO DA TESE.....	13
1.1.1. Contexto Geral.....	13
1.1.2. Estado Atual e Limitações.....	13
1.1.3. Introdução às Nanopartículas	14
1.2. PROBLEMÁTICA.....	16
2. DESENVOLVIMENTO	19
2.1. SISTEMAS ADESIVOS.....	19
2.1.1. Adesão.....	19
2.1.1.1. Adesão ao esmalte.....	19
2.1.1.2. Adesão à dentina.....	20
2.1.2. Composição dos adesivos.....	20
2.1.3. Propriedades dos sistemas adesivos.....	21
2.1.4. Classificação dos adesivos.....	21
2.1.4.1. Geração atual	22
2.1.4.1.1. Sistemas adesivos <i>Etch & Rinse</i>	23
2.1.4.1.2. Sistemas adesivos <i>Self Etch</i>	23
2.1.4.2. Adesivos Universais ou “Multi-modo”.....	24
2.1.5. A adesão na atualidade	24
2.1.5.1. Degradação hidrolítica	25
2.1.5.1.1. Por absorção de água	25
2.1.5.1.2. Por proteases endógenas / Degradação enzimática.....	26
2.1.6. Limitações e necessidade de inovação	27
2.2. NANOPARTÍCULAS.....	27
2.2.1. Introdução às Nanopartículas.....	27
2.2.2. Nanociência e Nanotecnologia.....	28
2.2.3. Concepção e síntese.....	29
2.2.3.1. Síntese química.....	29
2.2.3.2. Síntese física.....	30
2.2.3.3. Métodos biológicos.....	30
2.2.4. Propriedades físico-químicas.....	30

2.2.5. Interações com os adesivos.....	32
2.2.6. Aplicações clínicas dos nanomateriais.....	33
2.3. NANOPARTÍCULAS REMINERALIZANTES.....	34
2.3.1. Tipos de nanopartículas remineralizantes utilizadas em medicina dentária.....	34
2.3.1.1. Nanopartículas de Hidroxiapatite (HA)	34
2.3.1.2. Nanopartículas de Fosfato de Cálcio Amorfo (NACP)	36
2.3.1.3. Nanopartículas de Fluoreto de Cálcio (CaF ₂).....	37
2.3.1.4. Nanopartículas de Biovidro	37
2.3.2. Mecanismos de remineralização dos diferentes tipos de nanopartículas.....	38
2.3.3. Aplicações clínicas e benefícios.....	42
2.3.4. Perspectivas e inovações.....	46
3. CONCLUSÕES.....	49
4. BIBLIOGRAFIA.....	51

Índice de Figuras

Figura 1 - Escala métrica de um nanomaterial.....	15
Figura 2 - Mecanismo das nanopartículas para a esterilização.....	16
Figura 3 - Classificação dos sistemas adesivos.....	22
Figura 4 - Evolução do número de artigos sobre medicina dentária e nanotecnologias.....	28
Figura 5 - Ilustração esquemática da agregação/aglomeração de nanopartículas em nanocompósitos poliméricos.....	31
Figura 6 - Representação esquemática de uma nanopartícula rígida em contacto com superfícies de gel.....	33
Figura 7 - Processo de formação da apatite a partir de nanocristais de hidroxiapatite e fosfato de cálcio amorfo (ACP)	39
Figura 8 - Eficácia remineralizadora do adesivo contendo nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo em cáries iniciais artificiais do esmalte, num ambiente desafiado por biofilme	43
Figura 9 - Profundidade das lesões nos blocos de esmalte em quatro grupos.....	43
Figura 10 - Gráfico que compara três grupos e a sua libertação de iões fluoreto.....	44
Figura 11 - Efeito das nanopartículas de hidroxiapatite no esmalte.....	45

Índice de Tabela

Tabela 1: Síntese das partículas remineralizantes	41
--	----

Lista de Abreviaturas

ACP - Fosfato de cálcio amorfo

ATP - Adenosina-trifosfato

C – Cálcio

CaF₂ - Fluoreto de Cálcio

CPP - Fosfopeptídeo de caseína

CPP-ACFP - CPP-ACP + Flúor

CPP-ACP - Fosfopeptídeo de caseína-fosfato de cálcio amorfo

DMADDH - Dimetacrilato

DMADDM - Dimetilaminododecil metacrilato

DMAE - Dimetilaminoetanol

DME - Dimetoxietano

DNA - Ácido desoxirribonucleico

ER - *Etch-and-Rinse*

F – Flúor

HA - Hidroxiapatite

HEMA - Hidroxietil metacrilato

MDP - Metacriloxilo-dodecil dihidrogeno fosfato

MDPB - Metacriloxil-dodecilpiridínio brometo

MMP - Metaloprotease

NACP - Nanopartícula de fosfato de cálcio amorfo

NPs - Nanopartículas

SE - *Self-Etch*

1. INTRODUÇÃO

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO OBJETO DA TESE

1.1.1.Contexto Geral

Os adesivos dentários são materiais de ligação que desempenham um papel essencial na restauração de dentes danificados e na prevenção de lesões de cárie secundária. Eles permitem garantir a adesão dos materiais de restauração, como as resinas compostas, aos tecidos dentários, tais como o esmalte e a dentina. O desempenho de um adesivo dentário é crucial para a longevidade e a eficácia das restaurações dentárias (Cadenaro et al., 2023). O mercado de adesivos dentários evoluiu consideravelmente nas últimas décadas, introduzindo produtos cada vez mais sofisticados. No entanto, apesar destes avanços, algumas limitações persistem (Cadenaro et al., 2023).

Os adesivos dentários atuais devem cumprir vários critérios para serem considerados eficazes. Eles devem não só garantir uma forte adesão, mas também proporcionar uma boa selamento para evitar infiltrações bacterianas e, assim, prevenir lesões de cárie secundária, ao mesmo tempo que permanecem biocompatíveis com os tecidos orais circundantes. Além disso, devem ser capazes de resistir ao desgaste mecânico devido à mastigação e às agressões químicas, como as variações de pH na boca ou a presença de compostos ácidos na alimentação. Estas exigências fazem dos adesivos dentários materiais complexos, que necessitam de formulações químicas avançadas para responder a estas necessidades específicas (Besinis et al., 2015).

1.1.2. Estado Atual e Limitações

Os adesivos dentários tradicionais, embora eficazes em grande medida, apresentam, no entanto, limitações que podem afetar a sua longevidade e o seu desempenho em ambientes orais complexos. Entre estas limitações, encontra-se uma adesão limitada a certos tipos de tecidos dentários, em particular a dentina. De facto, a estrutura hidrofílica da dentina e a sua permeabilidade podem dificultar a adesão duradoura, especialmente em áreas onde os materiais não podem adaptar-se perfeitamente às superfícies dentárias (Cao e Dobrynin, 2016).

Os adesivos convencionais são por vezes sujeitos a degradações prematuras, frequentemente causadas por interações químicas na cavidade oral. Por exemplo, a exposição contínua à humidade, às variações de temperatura e aos ataques ácidos reduz a sua capacidade adesiva ao longo do tempo, aumentando assim o risco de recorrência de cárie (cárie secundária) ou descolamento das restaurações dentárias (Cao e Dobrynin, 2016). Estes problemas de estanqueidade e durabilidade reduzem significativamente a vida útil das restaurações e frequentemente exigem intervenções repetidas, o que pode ser uma desvantagem tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde.

Os adesivos enfrentam, em particular, problemas de biocompatibilidade. Alguns compostos químicos utilizados nos adesivos dentários podem induzir reações inflamatórias ou irritações dos tecidos moles adjacentes, o que exige uma avaliação cuidadosa da sua segurança a longo prazo (Mok et al., 2020). Em resumo, os adesivos dentários atuais oferecem um desempenho aceitável, mas a sua melhoria continua a ser essencial para colmatar estas limitações em termos de adesão, durabilidade e biocompatibilidade (Mok et al., 2020).

1.1.3. Introdução às Nanopartículas

É neste contexto que a utilização de nanopartículas (NPs) em medicina dentária desperta um interesse crescente. As nanopartículas, definidas como partículas de matéria cuja dimensão está geralmente compreendida entre 1 e 100 nanómetros (Figura 1), apresentam uma superfície específica elevada. Esta propriedade confere às NPs capacidades de reatividade e de interação acrescidas. Estas características dão-lhes um potencial de aplicação em diversos domínios, incluindo a medicina dentária (Ibrahim Khan et al., 2022).

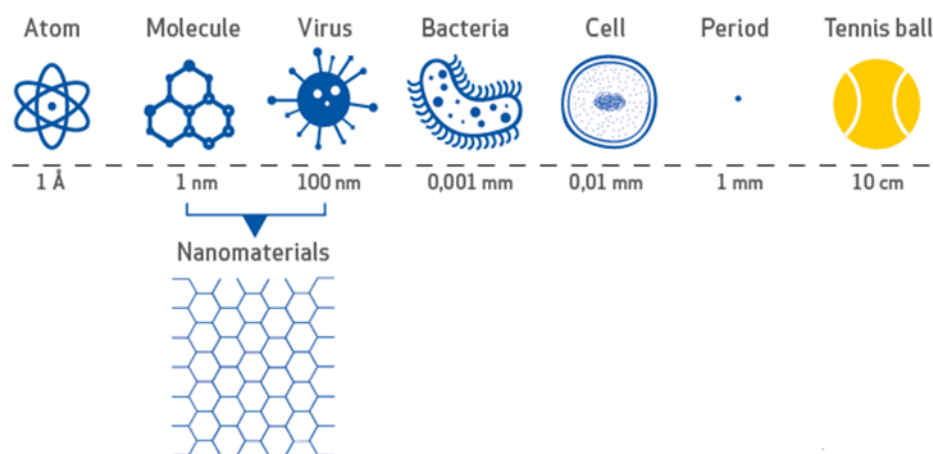


Figura 1 - Escala métrica de um nanomaterial (Retirado de Agência Europeia dos Produtos Químicos, 2016)

A incorporação de nanopartículas nos sistemas adesivos dentários é considerada uma tecnologia promissora para melhorar o desempenho dos materiais de restauração. Por exemplo, a adição de nanopartículas remineralizantes, como a nano-hidroxiapatite (nHA), permite não só reforçar as estruturas dentárias desmineralizadas, mas também promover a remineralização ativa do esmalte e da dentina (Izzetti et al., 2022). Estas nanopartículas de nHA são capazes de libertar iões essenciais, como o cálcio e o fosfato, que desempenham um papel fundamental no processo de reparação dos tecidos dentários danificados (Ding et al., 2020).

Para além das suas propriedades remineralizantes, as nanopartículas podem também melhorar as propriedades mecânicas e antibacterianas dos adesivos dentários. Estudos demonstraram que certas nanopartículas, como as de prata ou de zinco, possuem propriedades antibacterianas naturais que podem inibir o crescimento das bactérias responsáveis pelas lesões cariogénicas e infeções orais, como o *Streptococcus Mutans* (Figura 2) (Padovani et al., 2015). A integração destas partículas nos adesivos dentários pode, assim, não só prolongar a durabilidade das restaurações, mas também oferecer uma proteção adicional contra as lesões cariogénicas secundárias. Desta forma, a utilização de nanopartículas nos adesivos dentários representa um avanço significativo na busca por materiais mais duráveis e eficazes (Besinis et al., 2015).

As nanopartículas oferecem uma melhor adesão aos tecidos dentários, graças à sua capacidade de interagir estreitamente com as superfícies à escala nanométrica. Desta forma, elas criam ligações mais fortes entre o adesivo e o tecido, reduzindo o risco de

descolamento e melhorando a estanqueidade (Cao e Dobrynin, 2016). Estes benefícios levaram os investigadores a explorar vários tipos de nanopartículas, incluindo as à base de sílica, titânio e biovidro, para desenvolver adesivos dentários mais eficazes e duráveis (Cao e Dobrynin, 2016).

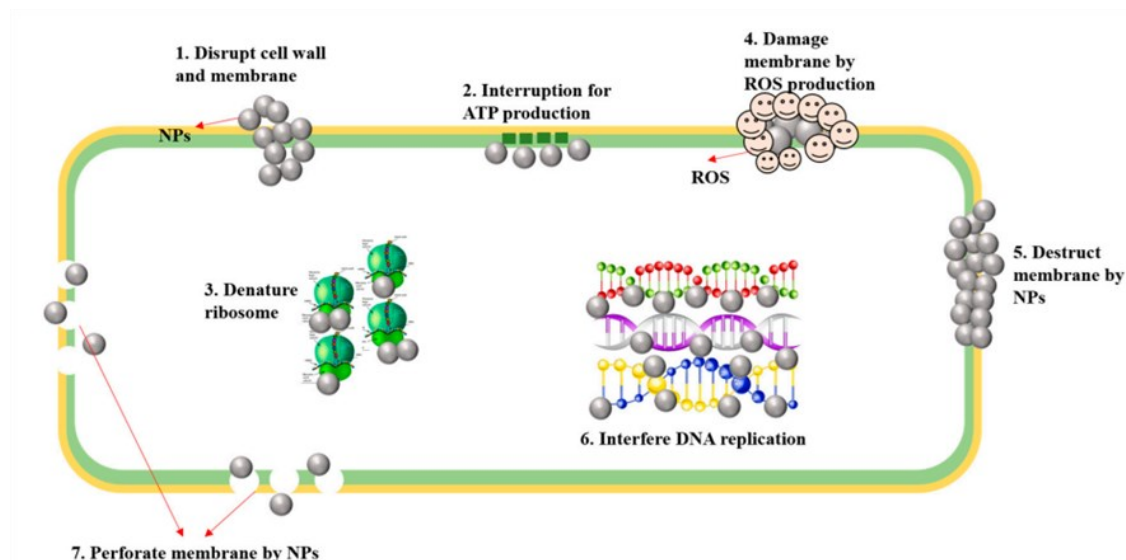


Figura 2 – Mecanismo das nanopartículas para a esterilização em medicina dentária (Retirado de Liu et al., 2021).

1.2. PROBLEMÁTICA

Embora a integração de nanopartículas nos adesivos dentários pareça promissora, várias questões permanecem quanto à sua eficácia real e segurança a longo prazo. Em particular, continua a ser necessário determinar qual combinação de nanopartículas oferece o melhor desempenho em termos de adesão, durabilidade e biocompatibilidade. Os estudos *in vivo* sobre o uso de nanopartículas em ambientes orais complexos ainda são limitados, o que dificulta a avaliação da sua eficácia em condições reais (Mok et al., 2020).

Outro desafio reside na segurança a longo prazo das nanopartículas. Embora estas partículas tenham demonstrado benefícios promissores, como a proteção contra a cárie, a promoção da remineralização do esmalte ou efeitos antibacterianos em ensaios laboratoriais, o seu impacto a longo prazo na saúde, especialmente no que se refere à sua biocompatibilidade e toxicidade potencial, ainda precisa ser estudado em profundidade (Bapat et al., 2019). Poderiam as nanopartículas ter efeitos indesejáveis a longo prazo sobre os tecidos dentários ou no organismo como um todo? Esta questão continua a ser uma preocupação importante para muitos investigadores, e estudos adicionais são

necessários para avaliar plenamente os riscos associados ao seu uso em medicina dentária (Zafar et al., 2017).

Embora as nanopartículas ofereçam perspectivas encorajadoras para superar as fraquezas dos adesivos dentários tradicionais, como garantir que a sua integração permita otimizar tanto as propriedades mecânicas, a adesão e os efeitos remineralizantes, assegurando ao mesmo tempo uma biocompatibilidade máxima e uma aplicação clínica segura?

Esta problemática exige uma análise aprofundada dos diferentes tipos de nanopartículas, das suas interações com os adesivos e do seu impacto global no desempenho adesivo e na saúde oral dos pacientes. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science entre 2007 e 2024 com palavras-chave nanotecnologia, adesivos dentários, cárie dentária e nanopartículas remineralizantes.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. SISTEMAS ADESIVOS

2.1.1. Adesão

A adesão é um processo fundamental na medicina dentária restauradora, pois influencia diretamente a resistência mecânica da restauração dentária e a integridade da interface dente-material (Cardoso et al., 2011). Para além de criar uma ligação física e química entre as superfícies, a adesão contribui para a selagem marginal, reduzindo a infiltração de bactérias e outros agentes nocivos. A eficácia da adesão está associada a uma distribuição homogênea das tensões mastigatórias, minimizando o risco de descolamento e fraturas nos materiais restauradores, aumentando assim a longevidade dos tratamentos dentários (Cadenaro et al., 2023). Além disso, uma adesão otimizada pode reduzir a ocorrência de cárie secundária, garantindo a manutenção da restauração ao longo do tempo (Besinis et al., 2015).

2.1.1.1. Adesão ao esmalte

O esmalte dentário é o tecido mais duro e mineralizado do organismo. No estado maduro, ele é completamente acelular e é constituído por 96% de cristais de hidroxiapatite de cálcio, organizados em prismas de esmalte separados por espaços interprismáticos (Nanci et al., 2017).

O esmalte não tratado é liso e pouco retentivo. O condicionamento com uma solução ácida modifica essa estrutura ao dissolver seletivamente os prismas do esmalte, criando uma superfície rugosa e porosa que favorece a ancoragem micromecânica. Essa técnica foi introduzida por Buonocore em 1955 e permitiu aumentar a área de contacto, melhorar a molhabilidade e facilitar a infiltração das resinas adesivas, garantindo uma adesão eficaz e duradoura (Buonocore, 1955; Van Meerbeek et al., 2003).

A aplicação de ácido ortofosfórico a 37% provoca a dissolução dos prismas do esmalte, gerando microporosidades onde os monómeros resinosos podem penetrar. Após a polimerização, essas estruturas formam *tags* de resina ancorados na matriz do esmalte, reforçando a adesão (Cardoso et al., 2011).

2.1.1.2. Adesão à dentina

A dentina é um tecido conjuntivo mineralizado de cor amarelada que constitui a maior parte do dente e que resulta, da atividade de síntese, secreção e degradação dos odontoblastos (Nanci, et al., 2017). É composta por cerca de 50 a 70 % de hidroxiapatite, 20 a 30 % de colagénio e outras substâncias orgânicas, e 10 a 20 % de água em peso total (Sofan et al., 2017). É atravessada por túbulos dentinários, cuja densidade e diâmetro aumentam com a profundidade, influenciando a sua permeabilidade e a interação com os adesivos (Miyazaki et al., 2014). Ao contrário do esmalte, que é uma estrutura altamente mineralizada, a dentina contém uma quantidade significativa de colagénio tipo I, formando uma rede fibrilar essencial para a formação da camada híbrida durante a adesão (Sofan et al., 2017).

A adesão à dentina baseia-se num mecanismo de troca, onde os monómeros resinosos substituem os substratos inorgânicos, infiltrando-se nas microporosidades criadas pela desmineralização ácida para formar uma camada híbrida composta por resina, colagénio e hidroxiapatite residual (Miyazaki et al., 2014). No entanto, a presença da *smear layer*, uma camada de detritos dentinários que obstrui os túbulos, reduz a permeabilidade dentinária em 86 %, dificultando a adesão (Sofan et al., 2017). Existem duas estratégias para ultrapassar este obstáculo: a remoção completa da *smear layer* com os sistemas *etch-and-rinse*, que requerem uma lavagem após a aplicação do ácido fosfórico, ou a integração parcial da *smear layer* na camada híbrida através dos adesivos auto-condicionantes, que a modificam sem a eliminar (Sofan et al., 2017). A adesão resulta assim de uma interação micromecânica e química entre a dentina e a resina, influenciando diretamente a estabilidade e a durabilidade da restauração (Miyazaki et al., 2014).

2.1.2. Composição dos adesivos

Os adesivos geralmente são compostos por vários componentes essenciais que asseguram a sua eficácia e durabilidade. O *primer SE*, primeira camada aplicada, contém geralmente monómeros funcionais hidrófilos, como o 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) e ésteres do ácido ortofosfórico, como o bis[2-(metacriloxilo)etil] fosfato (2MP). Estes

monómeros garantem simultaneamente a desmineralização e a infiltração da resina na estrutura dentinária, permitindo a formação de uma camada híbrida estável. Por outro lado, o primer dos sistemas *ER* não contém agentes auto-condicionantes (Zhang & Wang, 2013).

O *bond*, ou agente de união, é composto principalmente por resinas dimetacrilato, tais como o bisfenol A-glicidil metacrilato (Bis-GMA) e o trietilenoglicol dimetacrilato (TEGDMA). O Bis-GMA, devido à sua elevada viscosidade, confere aos adesivos boas propriedades mecânicas, enquanto o TEGDMA atua como um diluente reativo, melhorando a manuseabilidade e a conversão do polímero (Yu et al., 2014). Outras alternativas ao Bis-GMA, como o uretano dimetacrilato (UDMA), são por vezes utilizadas para reduzir a viscosidade e melhorar a flexibilidade da matriz polimérica (Kwon et al., 2015).

Os solventes são indispensáveis nos sistemas adesivos, pois facilitam a penetração dos monómeros na dentina desmineralizada e otimizam a evaporação antes da fotopolimerização. Os solventes mais utilizados incluem a água, que favorece a interação com a dentina húmida, o etanol, que assegura uma melhor volatilização, e a acetona, que atua como um "removedor de água", facilitando a penetração dos monómeros hidrófobos (Van Landuyt et al., 2007). A proporção e a escolha do solvente influenciam diretamente a estabilidade da adesão e a qualidade da camada híbrida formada (Yoshida et al., 2004; Nakabayashi et al., 1982; Van Landuyt et al., 2007).

2.1.3. Propriedades dos sistemas adesivos

Em primeiro lugar, os adesivos dentários possuem propriedades mecânicas de resistência, flexibilidade e durabilidade. Devem ser suficientemente flexíveis para compensar as variações de tensão entre os diferentes substratos dentários, como a dentina e o esmalte, bem como entre o dente e o material restaurador, sem provocar fissuras. A durabilidade também é essencial, pois os adesivos devem impedir a degradação devido à humidade e aos ataques químicos ao longo do tempo (Cadenaro et al., 2023).

Em segundo lugar, apresentam propriedades biológicas de biocompatibilidade: o adesivo interage com os tecidos dentários e, portanto, não deve induzir reações inflamatórias ou tóxicas (A. Sadr et al., 2009).

Por fim, a estabilidade química e a composição dos adesivos influenciam o seu desempenho global (A. Sadr et al., 2009; Cadenaro et al., 2023).

2.1.4. Classificação dos adesivos

2.1.4.1. Geração atual

Segundo a figura 3 podemos classificar os sistemas adesivos (Arandi et al., 2023) : Cada categoria subdivide-se em função do número de sequências de aplicação (Figura 3). Os valores de adesão variam consoante a estratégia escolhida que deve ser adaptada à situação clínica (Arandi et al., 2023).

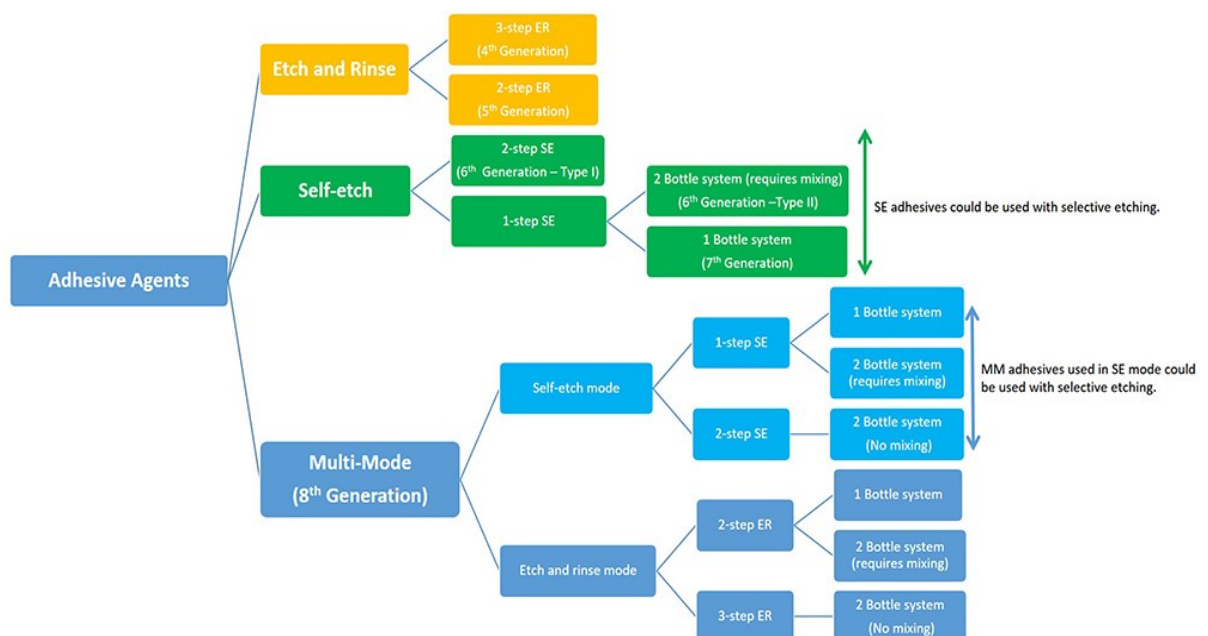


Figura 3 - Classificação dos sistemas adesivos (Retirado de Arandi et al., 2023)

2.1.4.1.1. Sistemas adesivos *Etch & Rinse*

O sistema *ER* segue uma estratégia em duas ou três etapas clínicas, onde o ácido ortofosfórico é aplicado separadamente antes do adesivo. Existem duas variantes:

O protocolo em três etapas: (1) condicionamento ácido, (2) aplicação de um *primer* hidrófilo, seguido da (3) aplicação do *bond* hidrófobo (Arandi, 2023). Esta versão garante uma adesão mais estável devido a uma melhor separação entre as fases hidrófila e hidrófoba.

O protocolo em duas etapas: o *primer* e o adesivo estão combinados no mesmo frasco, simplificando a aplicação, mas tornando o adesivo mais hidrófilo, o que o torna mais vulnerável à degradação hidrolítica (Miyazaki et al., 2014).

Esta estratégia permite uma forte adesão ao esmalte, mas na dentina, é necessário manter uma ligeira humidade após a lavagem (técnica de *wet-bonding*), pois uma secagem excessiva pode levar ao colapso da rede colagénica, comprometendo a adesão (Arandi, 2023).

2.1.4.1.2. Sistemas adesivos *Self Etch*

O sistema *SE* adota uma abordagem em que o condicionamento, o *primer* e o adesivo são combinados numa ou duas etapas, eliminando a necessidade de enxaguamento após a aplicação do ácido. Distinguem-se várias estratégias:

Adesivos *self-etch* em duas etapas: o *primer* auto-condicionantes é aplicado primeiro, seguido da aplicação de um *bonding* hidrófobo separado. Esta estratégia melhora a estabilidade da camada híbrida e limita a degradação hidrolítica (Miyazaki et al., 2014).

Adesivos *self-etch* em uma etapa: todos os componentes estão contidos num único frasco, o que simplifica a aplicação, mas cria um adesivo mais hidrófilo e menos estável ao longo do tempo (Arandi, 2023).

A estratégia *self-etch* é menos sensível à humidade em comparação com o *etch-and-rinse*, mas a sua eficácia no esmalte é inferior, o que torna frequente a necessidade de um condicionamento ácido seletivo do esmalte para melhorar a retenção das restaurações (Miyazaki et al., 2014).

2.1.4.2. Adesivos Universais ou “Multi-modo”

Aparecidos em 2011, os adesivos universais, também chamados adesivos multimodo, representam a geração mais recente de sistemas adesivos desenvolvidos para simplificar a sua aplicação clínica. A sua principal característica é a compatibilidade com diferentes estratégias de adesão. Por extenso, a diferença é a incorporação de monómeros funcionais como o 10-MDP e o GPDM que aderem naturalmente à hidroxiapatite, devido aos seus grupos fosfato (Miyazaki et al., 2014; Alex G. 2015; Arandi, 2023).

O seu pH varia entre 1,5 e 3,2. No entanto, alguns autores referem que a adesão ao esmalte pode ser mais difícil (Miyazaki et al., 2014; Alex G. 2015; Arandi, 2023).

2.1.5. A adesão na atualidade

A adesão em medicina dentária tem vindo a evoluir consideravelmente desde as primeiras descobertas de Buonocore em 1955, que demonstrou que o condicionamento ácido do esmalte melhorava a retenção das resinas compostas, aumentando a superfície de ancoragem micromecânica (Cadenaro et al., 2018).

Atualmente, os adesivos dentários devem responder a várias exigências para garantir uma adesão duradoura. O principal objetivo dos adesivos modernos é, como já referimos, garantir uma ligação forte e durável entre os tecidos dentários e os materiais restauradores. Para tal, os monómeros adesivos devem infiltrar-se eficazmente na dentina e no esmalte previamente desmineralizados, de modo a formar uma camada híbrida resistente (Pashley et al., 2011). Esta interligação entre a resina adesiva e os tecidos dentários depende de uma penetração ótima dos monómeros na matriz de colagénio desmineralizada. No entanto, se essa infiltração for insuficiente ou se a polimerização for incompleta, podem formar-se zonas nanométricas permeáveis, resultando em microinfiltrações e numa diminuição da resistência mecânica ao longo do tempo (Pereira et al., 2014).

2.1.5.1. Degradação hidrolítica

2.1.5.1.1. Por absorção de água

Um dos principais desafios prende-se com a degradação hidrolítica da interface adesiva. Este fenómeno está diretamente relacionado com a absorção de água nas camadas adesivas e híbridas, o que desencadeia uma série de processos deletérios que afetam a estabilidade da adesão ao longo do tempo (Tay et al., 2003).

A água penetra principalmente na camada híbrida através de zonas de nanoinfiltração (*nanoleakage*), que resultam de uma infiltração incompleta dos monómeros adesivos na matriz de colagénio desmineralizada (Pashley et al., 2011).

Esta absorção de água é exacerbada pela presença de monómeros hidrófilos, como o HEMA, que são utilizados nos adesivos modernos para melhorar a molhabilidade da dentina, mas que, por outro lado, aumentam a permeabilidade à água e a suscetibilidade à hidrólise ((Pashley et al., 2011).

Com o tempo, a água acumula-se em determinadas zonas da camada híbrida, formando canais de água conhecidos como "*water trees*", observáveis através de microscopia eletrónica (Tay et al., 2003). Estas microestruturas favorecem a propagação da degradação, permitindo uma migração progressiva da água e dos iões na resina polimerizada. Este processo acelera a hidrólise das ligações éster presentes nos polímeros de metacrilato, o que fragiliza a resina e conduz a uma perda progressiva da adesão entre a dentina e o adesivo (Pashley et al., 2011).

Um dos aspetos mais preocupantes desta degradação por absorção de água é o facto de não poder ser completamente evitada enquanto existirem componentes hidrófilos no adesivo. Além disso, a presença residual de solventes, como o etanol ou a acetona, pode agravar este problema caso esses solventes não sejam completamente evaporados antes da fotopolimerização, deixando espaços onde a água pode acumular-se mais facilmente (Pereira et al., 2014).

Alguns autores, como Tay et al., parecem mostrar que a absorção de água se acelera com o envelhecimento das restaurações. Em particular, após seis meses a um ano, observou-se um aumento significativo da infiltração de água, levando a uma degradação progressiva da camada híbrida (Tay et al., 2003).

A longo prazo, esta infiltração de água pode levar à dissolução parcial dos monómeros não polimerizados, à perda de coesão da rede polimérica e, em alguns casos, à degradação enzimática do colagénio, facilitada pela ativação das metaloproteinases da matriz (MMPs) (Pashley et al., 2011).

2.1.5.1.2. Por proteases endógenas / Degradação enzimática

Um outro efeito secundário é a degradação das interfaces resina-dentina pela ação das proteases endógenas, nomeadamente as metaloproteinases da matriz (MMPs) e as catepsinas, que atacam a matriz de colagénio exposta após o condicionamento ácido. Estas enzimas, inicialmente aprisionadas na matriz mineralizada da dentina, são ativadas pelos ácidos utilizados nos adesivos dentários e contribuem assim para a deterioração progressiva da camada híbrida (Zhang & Kern, 2009).

Uma infiltração incompleta dos monómeros deixa fibrilas de colagénio não protegidas, tornando-as vulneráveis à ação enzimática das MMPs (Pashley et al., 2004). Estas enzimas encontram-se normalmente inativas na matriz mineralizada, mas podem ser reativadas pelos ácidos presentes nos sistemas adesivos (Nishitani et al., 2006).

A degradação enzimática do colagénio ocorre em duas fases principais. Primeiro, as collagenases (MMP-8, MMP-13) atacam as fibrilas de colagénio, fragmentando-as em segmentos mais curtos. Em seguida, as gelatinases (MMP-2, MMP-9) continuam a degradação, fragmentando ainda mais estas estruturas, acelerando assim a desorganização da camada híbrida (Tjäderhane et al., 1998). Esta degradação progressiva resulta numa perda de adesão e numa redução da resistência mecânica da interface ao longo do tempo (Hashimoto et al., 2003).

Dado que as MMPs são enzimas hidrolases, a sua atividade depende fortemente da presença de água na camada híbrida. Estudos demonstraram que a conservação das interfaces adesivas num meio seco (ex.: óleo mineral) previne a degradação do colagénio,

enquanto a exposição à humidade acelera a perda de adesão (Pashley et al., 2004). A combinação de uma resina hidrófila, que facilita a penetração da água, com uma ativação enzimática induzida pela acidez cria, assim, um ambiente favorável à deterioração da interface adesiva.

Para contrariar estes efeitos, várias estratégias foram propostas, nomeadamente a utilização de inibidores de MMPs, como a clorhexidina, que bloqueia a atividade enzimática e abranda a degradação do colagénio (Carrilho et al., 2007). Outras abordagens incluem o uso de monómeros mais hidrófobos e o desenvolvimento de nanopartículas bioativas, capazes de estabilizar a matriz de colagénio e prolongar a durabilidade das restaurações adesivas.

2.1.6. Limitações e necessidade de inovação

Embora utilizados diariamente, os adesivos convencionais apresentam algumas limitações importantes, especialmente no que diz respeito à sua durabilidade e resistência em ambientes orais complexos (Cadenaro et al., 2023). Estes desafios destacam a necessidade de inovação, nomeadamente através da integração de nanopartículas, que oferecem melhores propriedades em diversos aspetos, como veremos posteriormente.

2.2. NANOPARTÍCULAS

2.2.1. Introdução às Nanopartículas

As nanopartículas (NPs) são definidas (como mencionado anteriormente) como partículas que possuem um tamanho nanométrico. As NPs apresentam propriedades físicas e químicas únicas devido à sua grande superfície de interação apesar do seu pequeno tamanho e são utilizadas em diversas áreas, como física, farmácia, biologia, química e muitas outras (Ibrahim Khan et al., 2022).

No que diz respeito à medicina dentária, a investigação sobre nanopartículas tem conhecido um crescimento significativo, particularmente a partir de 2005, conforme ilustrado pelo aumento anual do número de artigos científicos contendo as palavras-chave

"Nano" E "Dentistry", publicados na base de dados PubMed desde 1990 até hoje (Figura 4).

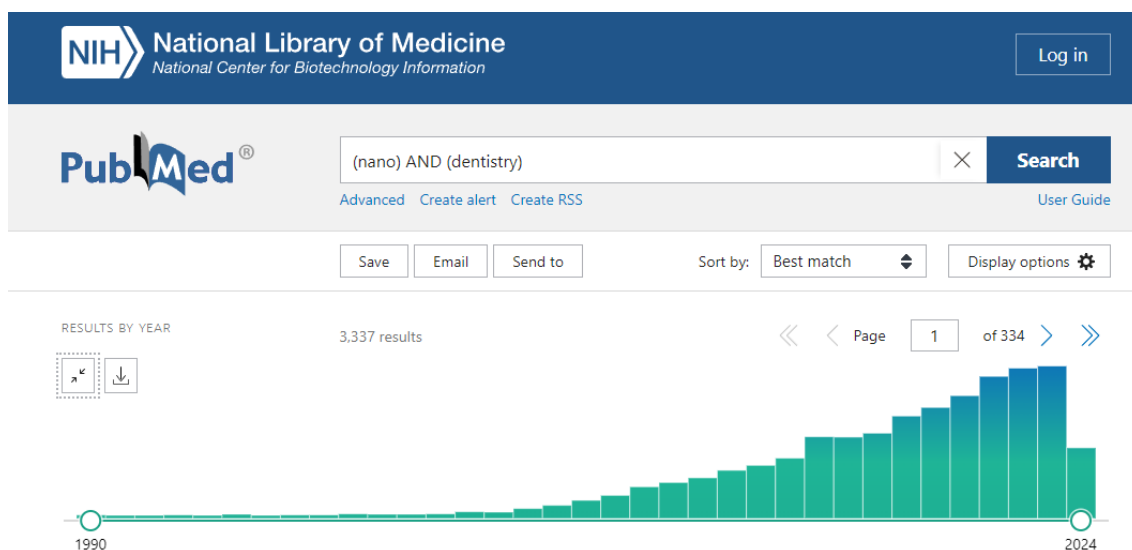


Figura 4 - Evolução do número de artigos sobre medicina dentária e nanotecnologias. (PubMed®, 2024.)

2.2.2. Nanociência e Nanotecnologia

A nanociência é definida como “o estudo dos fenómenos e dos materiais à escala nanométrica”, onde as propriedades dos materiais se alteram devido à “predominância dos efeitos quânticos e da grande superfície específica” (Bayda et al., 2019).

Os materiais, nesta escala, apresentam características físicas e químicas únicas, tais como “comportamentos ópticos, elétricos e magnéticos que não se manifestam em dimensões maiores” (Schmid, 2010). A nanotecnologia, por sua vez, concentra-se na “concepção, fabrico e aplicação de nanomateriais” para resolver problemas complexos em diversos domínios, como a medicina, os materiais avançados e a eletrónica (Whitesides, 2005).

As recentes inovações em nanotecnologia permitiram o desenvolvimento de superfícies antibacterianas (como as nanopartículas de prata como agente de revestimento para cateteres), dispositivos de diagnóstico inovadores (nanopartículas de ouro para testes de gravidez), assim como sistemas para a libertação controlada de medicamentos (nanopartículas poliméricas) e imagem biomédica (nanopartículas de óxido de ferro como agente de contraste) (Bayda et al., 2019). Baseando-se nos conhecimentos da nanociência,

a nanotecnologia propõe soluções revolucionárias suscetíveis de transformar muitos setores científicos e industriais (Schmid, 2010).

2.2.3. Concepção e síntese.

As nanopartículas (NPs) podem ser sintetizadas através de diferentes técnicas, cada uma com as suas próprias vantagens e campos de aplicação específicos. Os processos de fabrico englobam métodos químicos em solução, reações enzimáticas ou reações assistidas por micro-ondas, o que permite produzir nanopartículas com propriedades óticas, eletrónicas e bioativas específicas para diversas aplicações biomédicas, nomeadamente em medicina regenerativa e diagnóstico (I. Rezić et al., 2022).

Tao et al. destacam o potencial da inteligência artificial para melhorar os protocolos de síntese de nanopartículas, de modo a obter resultados mais precisos e reprodutíveis (Tao et al., 2021).

Posteriormente, a nossa atenção será exclusivamente direcionada para a síntese química, física e para os métodos biológicos relevantes ao nosso estudo.

2.2.3.1. Síntese química

A síntese química baseia-se em abordagens que permitem controlar de forma precisa o tamanho, a forma e a composição. Estas técnicas incluem principalmente a redução química, a co-precipitação e o método sol-gel, que são utilizados para fabricar NPs metálicas, cerâmicas ou compósitas com características específicas (Dhand et al., 2015). A metodologia de redução química é particularmente adequada para nanopartículas magnéticas, uma vez que a utilização de redutores permite ajustar o tamanho, a distribuição e as propriedades magnéticas das partículas para aplicações como a imagiologia e a terapia (C. Dhand et al., 2015; T. Hyeon et al., 2003).

2.2.3.2. Síntese física

As técnicas de síntese física incluem métodos como a condensação em fase gasosa e a descarga a laser, que permitem obter produtos de alta pureza e tamanhos controlados. Segundo Grammatikopoulos et al., a técnica de síntese em fase gasosa baseia-se na sublimação de substâncias sólidas, seguida da sua condensação em partículas finas num ambiente controlado, proporcionando a possibilidade de controlar tanto a estrutura cristalina como a composição das nanopartículas. Chen et al. referem a utilização da técnica de descarga a laser para a vaporização de um material-alvo com vista à formação de nanopartículas, uma abordagem eficaz para o desenvolvimento de nanopartículas complexas e multifuncionais (P. Grammatikopoulos et al., 2016; Peng-Cheng Chen et al., 2015).

2.2.3.3. Métodos biológicos

Os métodos biológicos utilizam microrganismos, plantas ou enzimas para produzir nanopartículas, oferecendo uma alternativa ecológica aos métodos químicos e físicos. Microrganismos como bactérias, fungos e leveduras conseguem reduzir iões metálicos para formar nanopartículas através de enzimas específicas, o que permite um controlo natural das suas propriedades. A síntese verde com extratos de plantas é favorecida devido à sua baixa toxicidade e baixo custo, tornando-a ideal para aplicações médicas (K. Narayanan et al., 2010; S. Salem et al., 2020).

2.2.4. Propriedades físico-químicas

As propriedades físicas, como o tamanho, a forma e a química de superfície, afetam a composição final e a toxicidade das NPs (Beddoes et al., 2015).

Vários fatores podem influenciar esses parâmetros. Em primeiro lugar, a superfície das nanopartículas. À medida que o tamanho das nanopartículas diminui, a razão entre a superfície e o volume aumenta. Assim, quanto menor for o tamanho, maior

será a superfície disponível para as interações em relação ao volume total, aumentando assim a área de troca. O exemplo típico é o da folha de lótus. As folhas de lótus estão cobertas por nanopartículas que formam micro e nanoestruturas, criando uma superfície rugosa que aprisiona o ar nas reentrâncias, minimizando o contacto entre a água e a superfície (Beddoes et al., 2015).

Em seguida, a aglomeração ocorre quando as NPs se ligam entre si de forma frouxa. As forças que as mantêm juntas são fracas, sendo possível separá-las, por exemplo, aplicando uma força mecânica (como mistura ou agitação). Em outras palavras, as nanopartículas formam um grupo que pode ser "quebrado" facilmente (M. Ashraf et al., 2018).

Por outro lado, a agregação, ocorre quando as NPs se ligam de forma mais permanente e compacta (Figura 5). As forças que as ligam são mais fortes, o que torna a sua separação muito mais difícil. Isto forma aglomerados densos e estáveis (M. Ashraf et al., 2018).

Em geral, estes fenómenos são considerados indesejáveis em sistemas adesivos, pois reduzem as propriedades vantajosas das nanopartículas. Por exemplo, quando as nanopartículas se aglomeram ou agregam, a superfície total de contacto entre as nanopartículas e o adesivo diminui. No entanto, uma boa dispersão das nanopartículas (sem agregação nem aglomeração) permite maximizar esta superfície de contacto, melhorando assim as propriedades e características (M. Ashraf et al., 2018).

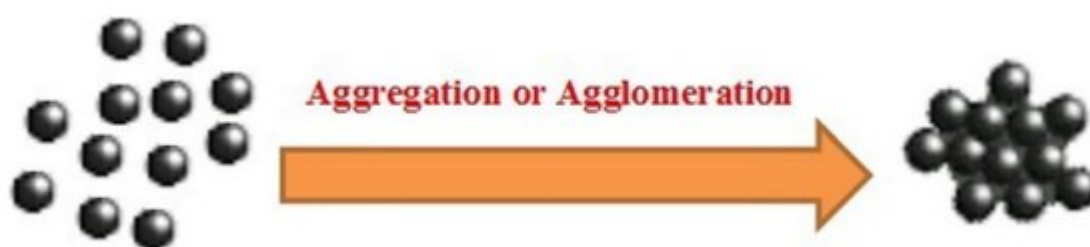


Figura 5 - Efeitos do Tamanho e da Agregação/Aglomeração das Nanopartículas nas Propriedades Interfaciais/Interfásicas e na Resistência à Tração dos Nanocompósitos Poliméricos (Retirado de M. Ashraf et al., 2018).

Por fim, as propriedades mecânicas das nanopartículas são consideravelmente diferentes das macropartículas. De facto, as NPs podem suportar forças de compressão e

apresentar uma ductilidade muito superior, mesmo em materiais que inicialmente são frágeis, devido às propriedades mencionadas anteriormente, o que justifica o seu interesse em medicina dentária (J. Amodeo et al., 2021; Lu An et al., 2019).

2.2.5. Interações com os adesivos

Com base no que foi anteriormente descrito, compreendemos a importância das NPs. Assim, torna-se interessante analisar o seu funcionamento e as interações com os adesivos dentários.

A integração de nanopartículas (NPs) nos sistemas adesivos desempenha um papel crucial na melhoria da resistência adesiva e da estabilidade mecânica das restaurações dentárias. As NPs facilitam uma melhor distribuição das cargas de deformação na interface adesiva, especificamente entre o dente e o material restaurador, reduzindo assim o risco de descolamento ou delaminação. Este efeito é exclusivo dos sistemas adesivos e depende da interação eficaz das NPs com a matriz adesiva (Molinari e Angioletti-Uberti, 2018).

Além disso, estudos demonstraram que a incorporação de NPs nos sistemas adesivos aumenta significativamente a resistência mecânica ao melhorar a energia superficial do adesivo. Tal fenómeno contribui para uma adesão mais eficaz ao substrato dentário, ao mesmo tempo que preserva a flexibilidade do material. Isto deve-se à formação de pontes nanoscópicas entre as moléculas do adesivo e a superfície do material restaurador, uma característica que distingue os sistemas adesivos dos nanocompósitos (Cao e Dobrynin, 2016; Molinari e Angioletti-Uberti, 2018).

Como podemos observar na Figura 6, uma nanopartícula foi posicionada entre dois géis, sendo o gel "1" considerado como o material de restauração e o gel "2" o adesivo, 3 situações são demonstradas:

- (a) Na primeira, a nanopartícula foi posicionada de forma equidistante e simétrica entre os dois géis. Com deformações idênticas de ambos os lados, a adesão é uniformemente distribuída entre os dois géis, demonstrando que a nanopartícula atua como uma "ponte adesiva", distribuindo as forças de forma homogênea.
- (b) A nanopartícula está mais integrada no gel 2 do que no gel 1. A adesão torna-se assim assimétrica. Isto deve-se à incompatibilidade entre a nanopartícula e os géis ou a

diferentes propriedades mecânicas. Neste caso, o gel 2 sofre uma deformação maior do que o gel 1 (Molinari e Angioletti-Uberti, 2018).

-(c) A posição e o tamanho da nanopartícula influenciam diretamente a altura de deformação dos géis (Δh_1 e Δh_2). Neste caso, a interação será mais forte com o gel 2 do que com o gel 1 (Molinari e Angioletti-Uberti, 2018).

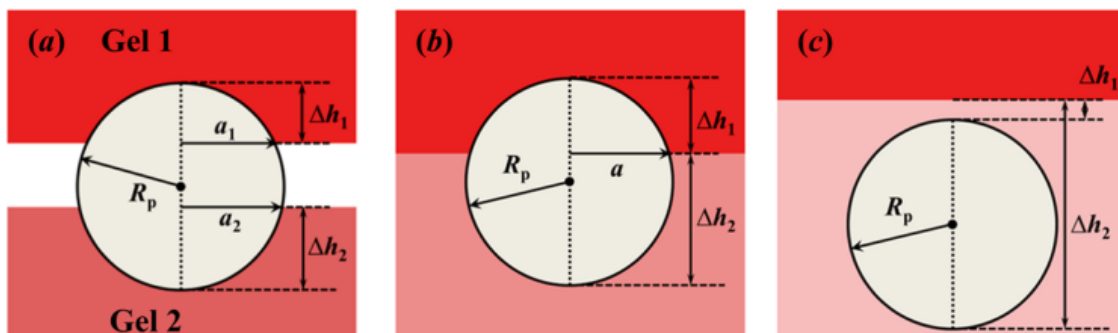


Figura 6 - Representação esquemática de uma nanopartícula rígida em contacto com superfícies de gel (Retirado de Molinari e Angioletti-Uberti, 2018).

Esta figura, a figura 6, demonstra claramente que a compatibilidade, as dimensões e o posicionamento das nanopartículas são essenciais para a sua aplicação.

2.2.6. Aplicações clínicas dos nanomateriais

As NPs estão a ser cada vez mais utilizadas em medicina dentária e parecem oferecer diversos benefícios na aplicação clínica (Cao e Dobrynin, 2016).

Além disso, as suas propriedades antibacterianas e antifúngicas permitiriam prevenir infeções e cárie quando adicionadas a compósitos e adesivos (Sen et al., 2022).

De fato, o microbioma oral saudável é uma comunidade complexa de cerca de 700 espécies microbianas, incluindo bactérias, fungos, vírus e arqueias. Este microbioma saudável inclui espécies como *Streptococcus*, *Veillonella* e *Actinomyces*, que participam na manutenção do equilíbrio oral ao impedir a proliferação de bactérias patogénicas por meio de interações competitivas. Em estado de equilíbrio, esses microrganismos participam na proteção da saúde oral, mantendo uma barreira contra os patogénicos e regulando o sistema imunológico (Yangheng Zhang et al., 2018). No entanto, uma disbiose, ou desequilíbrio dessa comunidade microbiana, pode levar a patologias orais, como as doenças periodontais. Esse desequilíbrio é frequentemente caracterizado por uma proliferação de bactérias acidogénicas, resultando numa diminuição do pH e

favorecendo um ambiente propício para bactérias cariogénicas e patogénicas (Besinis et al., 2015).

As nanopartículas de metais, especialmente a prata ou o zinco, possuem propriedades antimicrobianas e podem modular o microbioma oral ao atuar diretamente sobre essas comunidades microbianas. Estas NPs podem aderir aos biofilmes dentários, afetando a estrutura e a composição dos mesmos através do seu efeito na membrana celular das bactérias ou induzindo um stress oxidativo. No entanto, a influência das NPs depende do seu tamanho, forma e composição química, e podem também modificar a capacidade de remineralização da saliva ao interferirem com os iões necessários para essa função, nomeadamente em interação com os vernizes de flúor, as pastas e os colutórios (Yangheng Zhang et al., 2018; Besinis et al., 2015).

As nanopartículas influenciariam a colocação de implantes, melhorando a osteointegração e a biocompatibilidade (Bapat et al., 2019). Finalmente, facilitariam a libertação controlada de medicamentos no tratamento de doenças orais. As nanopartículas poliméricas, por exemplo, são particularmente eficazes para estabilizar os medicamentos e direcioná-los para as células cancerígenas, como demonstrado em pesquisas com o paclitaxel em nanopartículas de albumina para o tratamento do carcinoma espinocelular da língua (Ding et al., 2020).

Estes dados convergem para o interesse da utilização das nanopartículas em diversos domínios da medicina dentária (Ding et al., 2020).

2.3. NANOPARTÍCULAS REMINERALIZANTES

2.3.1. Tipos de nanopartículas remineralizantes utilizadas em medicina dentária

2.3.1.1. Nanopartículas de Hidroxiapatite (HA)

A hidroxiapatite (HA) é um componente principal dos tecidos dentários, o que a torna um material de eleição para as aplicações dentárias, especialmente em adesivos dentários (Sadat-Shojai et al., 2010). Graças à sua composição química semelhante à da dentina e do esmalte, as nanopartículas de HA reforçam a adesão dos materiais de restauração, criando interações iónicas ou eletrostáticas fortes com os grupos funcionais polares da resina (ex.: grupos hidroxilo -OH ou carbonilo -C=O) promovendo

simultaneamente a remineralização dos tecidos danificados. A incorporação de nanopartículas de HA nos adesivos permite preencher as microfissuras, aumentando a estabilidade da adesão e a resistência mecânica das restaurações (Sadat-Shojai et al., 2010).

Estudos mostram que as nanopartículas de hidroxiapatite, quando sintetizadas por métodos hidrotérmicos (solução aquosa a alta temperatura e alta pressão) ou biomiméticos (imitando os processos naturais de formação de biomateriais), podem ser integradas em sistemas adesivos dentários. Em concentrações ótimas (1% para as biomiméticas e 5% para as hidrotérmicas), melhoram a resistência da adesão através do reforço da camada adesiva. A sua dispersão é geralmente boa, embora possam ocorrer fenômenos de aglomeração, especialmente em concentrações elevadas, o que pode comprometer o desempenho mecânico dos sistemas adesivos (Wagner et al., 2013). O estudo de Nevárez-Rascón et al. parece demonstrar que a adição de 10% em peso de HA e de dióxido de titânio (TiO_2) a um adesivo PENTA/UDMA melhora a dispersão das nanopartículas na matriz adesiva, ao mesmo tempo que aumenta a dureza ($3,2 \pm 0,3$ GPa) e o módulo elástico (78 ± 3 GPa) em comparação com o adesivo sozinho (Nevárez-Rascón et al., 2021).

Além disso, este enriquecimento com HA/ TiO_2 desempenha um papel fundamental na otimização das propriedades estéticas do revestimento adesivo, nomeadamente ao melhorar a sua reflexão difusa e ao aumentar a sua opacidade, permitindo assim um acabamento visual mais homogêneo (Nevárez-Rascón et al., 2021).

O nHA permitiria a libertação prolongada de iões de cálcio e fosfato, essenciais para a remineralização dos tecidos dentários e para a reparação da dentina. Esta libertação ajuda a reparar as áreas de desmineralização, formando uma barreira protetora (Okada & Furuzono, 2012). Depois, outro estudo mostra que a adição de HA melhora a radiopacidade dos adesivos, facilitando assim o acompanhamento clínico das restaurações, o que é fundamental para o diagnóstico e o controlo pós-operatório (Carvalho et al., 2019).

Por fim, estudos baseados em testes *in vitro* (Al-Hamdan et al., 2020; Nobre et al., 2020) destas nanopartículas mostram uma excelente adesão às superfícies dentárias, o

que lhes permitiria reforçar as interfaces adesivas em ambientes dinâmicos e húmidos, condições típicas da cavidade oral (Nobre et al., 2020).

Consequentemente, ao favorecer uma maior estabilidade da interface adesiva e reduzir o risco de descolamento, a integração de nHA nos adesivos poderá ser uma estratégia alternativa para melhorar a fiabilidade das restaurações.

2.3.1.2. Nanopartículas de Fosfato de Cálcio Amorfo (NACP)

Segundo Tao et al., o fosfato de cálcio amorfo (ACP) é um material biomédico amplamente utilizado pela sua capacidade de libertar iões de cálcio e fosfato. O ACP favorece a reparação da dentina, preenchendo as microcavidades e atuando como uma reserva de minerais, melhorando assim a resistência mecânica (Tao et al., 2019; Yu et al., 2020). A integração de nanopartículas de ACP nos adesivos dentários permite criar um ambiente propício à remineralização, ao fornecer continuamente iões remineralizantes e inibir o crescimento bacteriano (Melo et al., 2013; Keskar et al., 2018).

Alguns estudos mostram que o ACP, quando utilizado em adesivos com recarga de cálcio, pode restaurar as áreas desmineralizadas da dentina e oferecer uma estabilidade mecânica aumentada, ao mesmo tempo que limita a proliferação de biofilmes bacterianos (Wu et al., 2017; Xie et al., 2017). De facto, devido à sua estrutura amorfa, o ACP é mais solúvel e capaz de libertar iões mais rapidamente do que outros fosfatos de cálcio cristalinos, facilitando assim a reparação tecidular e a integridade das restaurações em ambientes orais complexos (Cai et al., 2017). Além disso, a incorporação de ACP nas resinas dentárias compostas melhora as propriedades estéticas do compósito e torna-o mais resistente às forças de mastigação (Ashtijoo et al., 2022).

Por fim, a associação do ACP com outros *nanofillers*, como a clorexidina (CHX), revela-se eficaz para reforçar as propriedades antibacterianas dos adesivos, preservando ao mesmo tempo as suas características remineralizantes e mecânicas (Yang et al., 2021). Isto demonstra o potencial do ACP para se tornar um material-chave na conceção de sistemas adesivos dentários avançados, capazes de promover a remineralização dos tecidos e reduzir os riscos de lesões de cárie a longo prazo (Wang et al., 2018).

2.3.1.3. Nanopartículas de Fluoreto de Cálcio (CaF₂)

As nanopartículas de fluoreto de cálcio (CaF₂) são particularmente valorizadas pela sua capacidade de libertar iões de flúor e inibir o crescimento de biofilmes (Sun & Chow, 2008). Estas nanopartículas atuam como uma fonte estável de flúor, oferecendo proteção contínua contra a desmineralização e as lesões de cárie (Sun & Chow, 2008). De fato estudos parecem demonstrar que a adição de CaF₂ nos adesivos aumenta a resistência da adesão ao nível da dentina, enquanto melhora a durabilidade do adesivo, graças à libertação lenta de iões de flúor, favorecendo assim a remineralização e a proteção antibacteriana (Alrefeai et al., 2021; Sun & Chow, 2008).

Além disso, as nanopartículas de CaF₂ são frequentemente combinadas com outros materiais, como a hidroxiapatite, para melhorar ainda mais as propriedades mecânicas e remineralizantes dos adesivos dentários (Azami et al., 2011). Esta sinergia permite reforçar a integridade das restaurações dentárias, ao reduzir a solubilidade e aumentar a resistência à acidez do ambiente oral (Xu et al., 2008). Por exemplo, adesivos enriquecidos com CaF₂ e nanopartículas de prata mostraram uma inibição significativa do crescimento de biofilmes cariogénicos, ao mesmo tempo que mantêm um pH elevado, criando um ambiente desfavorável para as bactérias cariogénicas (Bhadila et al., 2021).

2.3.1.4. Nanopartículas de Biovidro

Em primeiro lugar, estudos mostram que a incorporação de biovidro em adesivos do tipo *etch-and-rinse* (ER) permite remineralizar eficazmente a dentina artificialmente desmineralizada, ao mesmo tempo que favorece uma adesão forte à dentina (Abuna et al., 2020). Ao utilizar um adesivo à base de biovidro de zinco-cálcio-fluoreto, investigadores observaram uma melhoria da resistência à degradação e da integridade da união dentária, graças à formação de uma camada híbrida mais espessa e resistente (Yao et al., 2020).

Além disso, os sistemas adesivos contendo biovidro parecem demonstrar uma redução da sensibilidade pós-operatória, possivelmente devido à libertação de iões

bioativos que promovem a remineralização da dentina e ajudam a selar os túbulos dentinários expostos, favorecendo a formação de uma camada de hidroxiapatite que reduz os movimentos dos fluidos dentinários responsáveis pela dor (Aboelenein et al., 2019).

Por fim, a aplicação de abrasão com ar utilizando biovidro antes da utilização dos adesivos também demonstrou uma melhoria na adesão dentinária, ao mesmo tempo que limita a citotoxicidade, destacando o potencial desta abordagem para o tratamento da dentina exposta (Spagnuolo et al., 2021).

Atualmente, há poucos artigos disponíveis que comparam diretamente a atividade das nanopartículas entre si. A maioria são estudos piloto, e a falta de dados robustos não permite determinar qual nanopartícula tem a melhor atividade remineralizante, apesar de todas apresentarem propriedades específicas e encorajadoras.

2.3.2. Mecanismos de remineralização dos diferentes tipos de nanopartículas

Após ter mencionado várias vezes o termo remineralização, é essencial compreender os mecanismos subjacentes a este processo. Vamos, portanto, analisar como diferentes tipos de nanopartículas favorecem a formação e a deposição de novos minerais, destacando em particular o papel do fosfato de cálcio amorfo (ACP) na génese da hidroxiapatite.

O processo de deposição mineral envolvendo o ACP é determinante para a formação da hidroxiapatite (Tao et al., 2007). De facto, o ACP, como precursor, transforma-se em hidroxiapatite através de uma nucleação progressiva, favorecida pelas condições locais e pela presença de aditivos biológicos (Tao et al., 2007).

Segundo Jiang et al., o estado de agregação do ACP influencia diretamente a cinética de nucleação da HA, sendo que as partículas de ACP bem dispersas conduzem a uma formação mais rápida e uniforme de hidroxiapatite (Jiang et al., 2017).

He et al. revelaram, através de microscopia eletrónica em célula líquida, que a formação de hidroxiapatite começa pela fusão das nanopartículas de ACP, seguida pelo autoenrolamento de pequenos aglomerados de HA (He et al., 2019). As observações de He et al. mostram que este processo é fortemente influenciado pela composição química

do ambiente, como a concentração de cálcio e fosfato, assim como pela presença de proteínas ou outras moléculas biológicas (He et al., 2020).

Tao et al. demonstraram que os aditivos biológicos, tais como proteínas dentinárias, estabilizam o ACP e controlam a sua transformação em HA, regulando assim a orientação e o tamanho dos cristais de HA (Figura 7) (Tao et al., 2007).



Figura 7 - Processo de formação da apatite a partir de nanocristais de hidroxiapatite e fosfato de cálcio amorfo (ACP) (Retirado de Tao et al., 2007).

A figura 7 ilustra o processo de formação da apatite a partir de nanocristais de hidroxiapatite e fosfato de cálcio amorfo (ACP) (Tao et al., 2007). Inicialmente, formam-se nanosferas de HA rodeadas por ACP que se agregam espontaneamente. Sob a influência de moléculas biológicas como glicina (Gly) e glutamato (Glu), os agregados reorganizam-se para formar estruturas lineares ou compactas, lembrando respectivamente o esmalte. O ACP amorfo estabiliza os agregados e transforma-se gradualmente em HA cristalina, permitindo assim a fusão de pequenos cristais para criar cristais hierárquicos maiores. Este processo imita a formação natural do esmalte (Tao et al., 2007).

Quanto ao mecanismo de libertação dos íons fluoreto pelas nanopartículas de CaF_2 , baseia-se principalmente na sua dissolução parcial em meio aquoso. De fato,

quando integradas em adesivos, estas nanopartículas começam a dissolver-se gradualmente, libertando iões fluoreto (F^-) e cálcio (Ca^{2+}) no ambiente oral. A libertação controlada dos iões fluoreto é, portanto, influenciada pelo tamanho das partículas, pela sua concentração e pela dispersão homogénea na matriz adesiva (Abad et al., 2018; Jing Cao et al., 2021).

Aliás, os iões fluoreto libertados reagem com os iões cálcio e fosfato presentes na dentina e no esmalte para formar fluorapatite, um mineral mais resistente aos ataques ácidos do que a hidroxiapatite natural (Jing Cao et al., 2021). Este processo de fluorapatitização ocorre principalmente na superfície do esmalte, criando uma barreira protetora contra a desmineralização e reduzindo o risco de formação de lesões de cárie. A libertação contínua de iões fluoreto ajuda, portanto, a manter um ambiente estável com um pH elevado, o que perturba o metabolismo das bactérias cariogénicas, reduzindo assim a sua proliferação (Abad et al., 2018; Jing Cao et al., 2021).

Em seguida, segundo Sowmya et al., as nanopartículas de biovidro (BG) estimulam a proliferação celular e favorecem a formação de novas estruturas mineralizadas ao libertar iões cálcio, fosfato e silício, que ativam as vias de sinalização celular necessárias para a formação óssea e dentária (Sowmya et al., 2013).

Para terminar, o biovidro, quando combinado com outros agentes bioativos, como iões de estrôncio, melhora ainda mais a diferenciação osteoblástica e a formação da dentina. Lee et al. mostraram que as nanopartículas de biovidro mesoporoso aumentam a sinalização das BMP (Bone Morphogenetic Proteins), acelerando assim a mineralização dos tecidos dentários e ósseos. Este mecanismo de libertação sinérgico reforça a reparação dos tecidos dentários, ao mesmo tempo que promove uma estrutura mineralizada estável e funcional (Lee et al., 2017).

A seguir, apresentamos uma síntese das partículas remineralizantes sob a forma de tabela:

Tabela 1: Síntese das nanopartículas remineralizantes.

Tipo de Nanopartículas	Descrição	Referências
Nanopartículas de Hidroxiapatite (HA)	- Componente principal dos tecidos dentários, utilizado em adesivos dentários. - Promove a remineralização ao libertar íons de cálcio e fosfato. - Melhora a resistência mecânica, a adesão e a estabilidade das restaurações.	(Sadat-Shojai et al., 2010 ; Wagner et al., 2013 ; Nobre et al., 2020).
Nanopartículas de Fosfato de Cálcio Amorfo	- Liberta íons de cálcio e fosfato para reparar a dentina e preencher microcavidades. - Promove a remineralização, mesmo sob condições de degradação. - Ajuda a estabilizar a adesão e reduz a proliferação bacteriana.	(Tao et al., 2019 ; Yu et al., 2020 ; Ashtijoo et al., 2022).
Nanopartículas de Fluoreto de Cálcio (CaF₂)	- Fonte estável de flúor. - Protege contra a desmineralização e reduz o crescimento bacteriano. - Aumenta a resistência à abrasão e prolonga a durabilidade das restaurações.	(Alrefeai et al., 2021 ; Sun e Chow, 2008 ; Bhadila et al., 2021).

Nanopartículas de Biovidro	- Promove a remineralização dos tecidos dentários e melhora a adesão dentinária. - Reduz a sensibilidade pós-operatória e liberta iões (cálcio, fosfato) essenciais. - Melhora a resistência mecânica das restaurações.	(Abuna et al., 2020 ; Sowmya et al., 2013; Lee et al., 2017).
-----------------------------------	---	---

2.3.3. Aplicações clínicas e benefícios

Um estudo baseado em testes *in vitro* realizado por Fan et al. mostrou que o adesivo enriquecido com NACP liberta abundantemente iões de cálcio (Ca^{2+}) e fosfato (PO_4^{3-}), promovendo a remineralização e a neutralização da acidez produzida pelo *Streptococcus mutans*. Estes efeitos foram observados em blocos de esmalte humano submetidos a um modelo de cárie inicial artificial, onde se verificou uma redução da produção de ácido láctico pelo biofilme, o número de unidades formadoras de colónias (UFC) e contribuindo para a recuperação da microdureza do esmalte desmineralizado (Fan et al., 2021).

Na mesma pesquisa os testes de microdureza (Figura 8) e as análises por microrradiografia transversal (TMR) (Figura 9) revelaram que os adesivos contendo 35% de NACP proporcionaram uma remineralização máxima com um valor de 52,29%, comparado com apenas 28,69% para os adesivos com libertação de flúor e 11,84% para o grupo de controlo. O grupo com NACP também apresentou a menor profundidade de lesão e o maior conteúdo mineral, confirmando a sua capacidade superior de restaurar o esmalte em ambiente de biofilme cariogénico (Figura 9) (Fan et al., 2021).

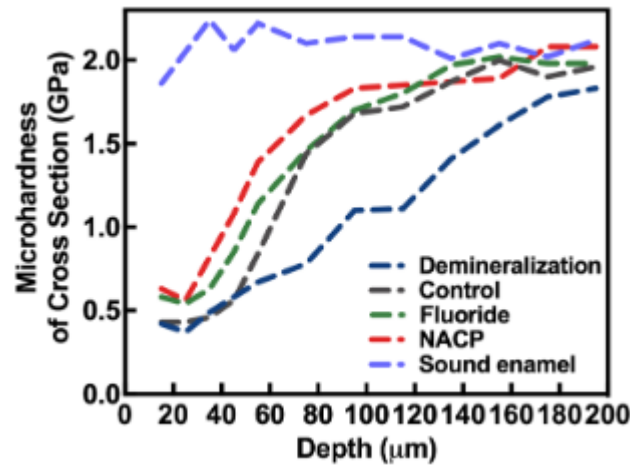


Figura 8 - Eficácia remineralizadora do adesivo contendo nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo em cáries iniciais artificiais do esmalte, num ambiente desafiado por biofilme. (Retirado de Fan et al., 2021).

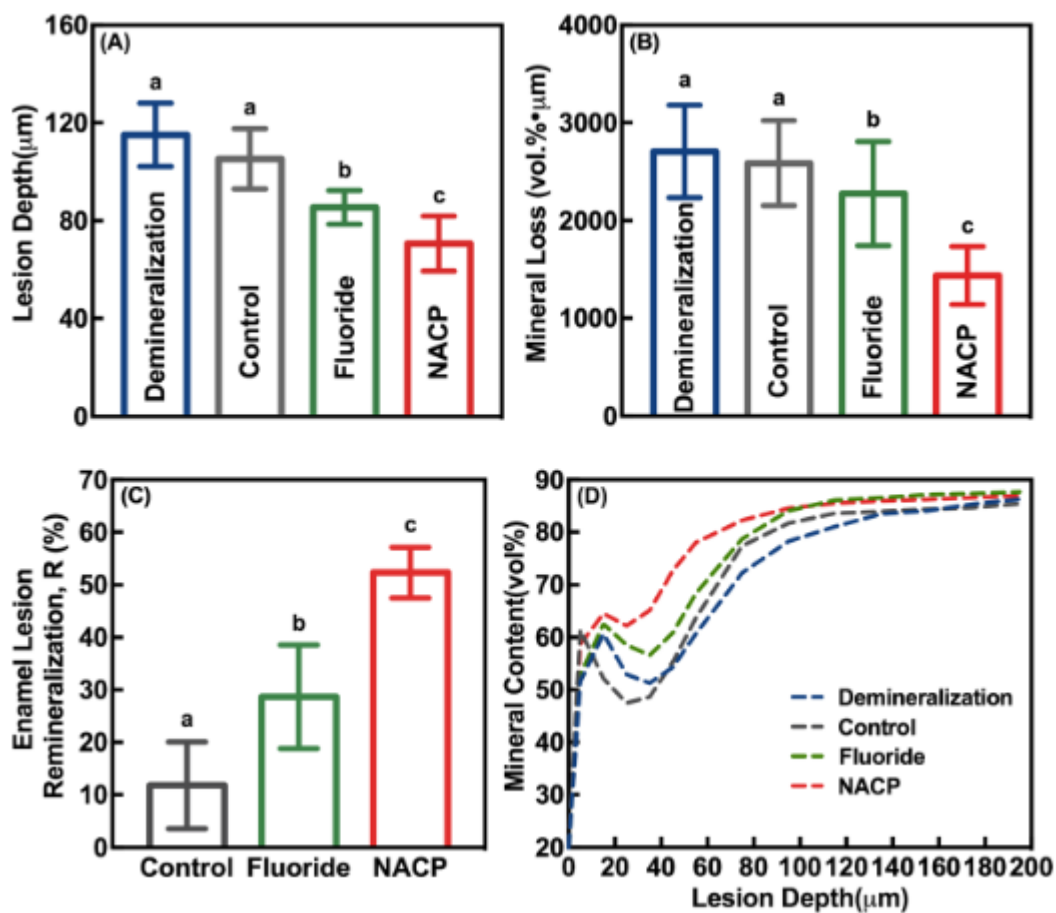


Figura 9 - Profundidade das lesões nos blocos de esmalte em quatro grupos. (Retirado de Fan et al., 2021).

Os NACP demonstraram uma ação antibacteriana ao reduzir a acumulação de biofilme, principalmente neutralizando a acidez local e limitando a proliferação bacteriana, o que contribui para a prevenção lesões de cárie secundárias e para a preservação da interface adesiva. Em comparação com os adesivos à base de flúor, os

adesivos NACP mostraram maior eficácia na remineralização em profundidade, pois os íons de cálcio e fosfato libertados penetram mais profundamente nas lesões, o que permite remineralizar a zona subjacente à superfície das lesões de cárie iniciais (Fan et al., 2021).

Um outro estudo recente realizado por Fei et al. sobre o nano- CaF_2 mostrou resultados promissores. O artigo explora uma técnica para restaurar a dentina desmineralizada, utilizando uma deposição rápida de nanopartículas de CaF_2 in situ (Fei et al., 2020). O protocolo começa com a desmineralização da dentina para simular lesões de cárie, após a qual as nanopartículas de CaF_2 são aplicadas diretamente sobre a dentina (Fei et al., 2020).

Estas nanopartículas demonstraram uma capacidade excepcional de remineralização, resultando num aumento significativo da microdureza da dentina tratada, tornando-a mais resistente a ataques ácidos (Fei et al., 2020).

O estudo revelou que a presença destas nanopartículas melhora significativamente a resistência de ligação entre a dentina e os materiais adesivos usados em restaurações. Esta resistência aprimorada é devida à formação de uma camada híbrida densa e bem integrada. Em comparação com as abordagens tradicionais, esta técnica demonstrou resultados superiores em termos de remineralização e fortalecimento estrutural da dentina (Figura 10) (Fei et al., 2020).

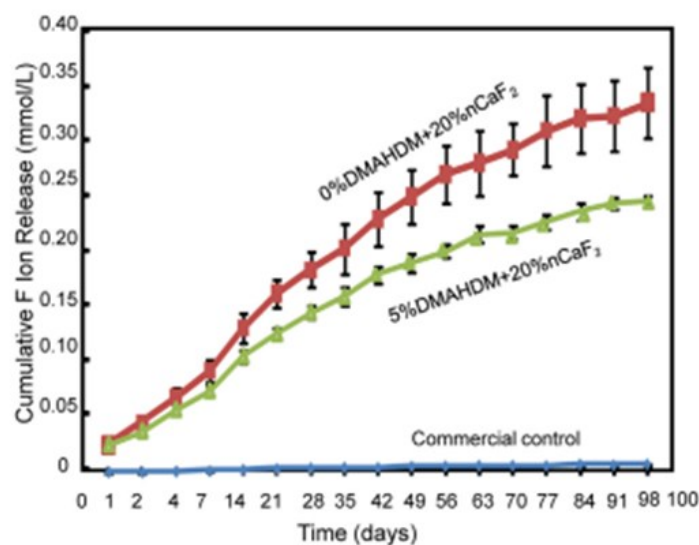


Figura 10 - Gráfico que compara três grupos e a sua libertação de íons fluoreto (Retirado de Fei et al., 2020).

Memarpour et al. exploraram as propriedades do nano-HA incorporado num selante de fissuras. O estudo utilizou diferentes concentrações de nano-HA para analisar o impacto na microinfiltração, remineralização do esmalte e força de adesão (Memarpour et al., 2019). Os resultados mostraram uma remineralização e adesão superiores com o nano-HA, especialmente a uma concentração de 0,15%. Na imagem de microscopia eletrônica de varrimento (SEM) (Figura 11), observa-se um depósito de nano-HA sobre o esmalte pré-tratado com ácido ortofosfórico a 35%, formando uma camada parcial de nano-hidroxiapatite. A área infiltrada é visível (seta preta), enquanto as áreas não infiltradas são destacadas (setas brancas), demonstrando eficácia parcial dessas NPs (Memarpour et al., 2019).

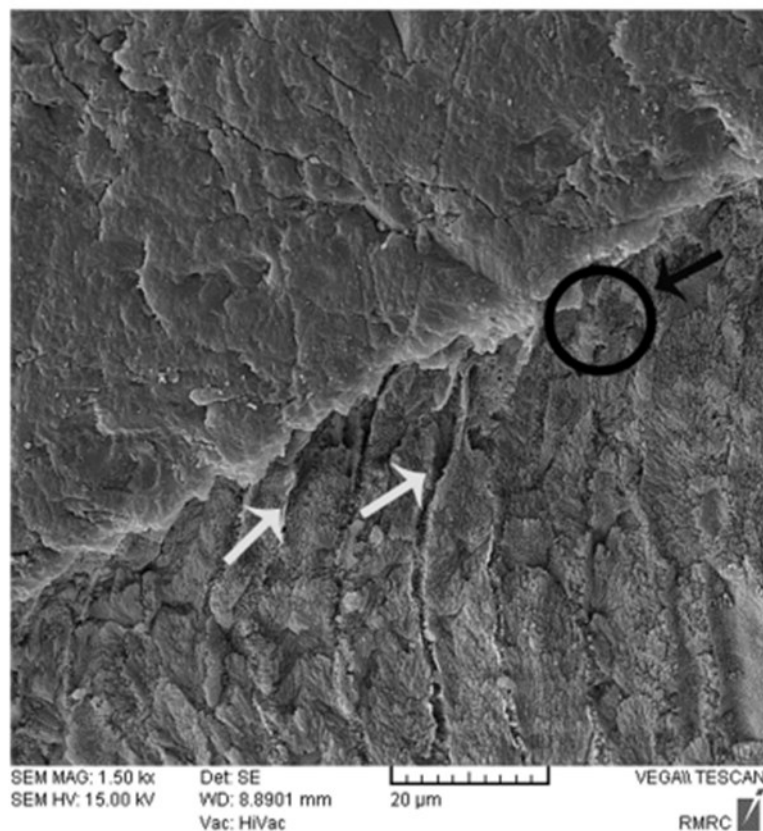


Figura 11 - Efeito das nanopartículas de hidroxiapatite no esmalte (Retirado de Memarpour et al., 2019).

Os estudos analisados demonstram que diferentes tipos de nanopartículas remineralizantes, como o NACP, o nano- CaF_2 e o nano-HA, apresentam mecanismos distintos, mas complementares, para a restauração dos tecidos dentários desmineralizados.

Os adesivos enriquecidos com NACP destacaram-se pela sua elevada libertação de iões cálcio e fosfato, promovendo não apenas a remineralização do esmalte, mas também a neutralização da acidez bacteriana. Estes efeitos foram evidenciados pela redução da profundidade das lesões e pelo aumento significativo da microdureza e do conteúdo mineral, reforçando o seu potencial como estratégia para a prevenção e reparação das lesões de cárie iniciais.

Já o nano- CaF_2 demonstrou uma remineralização rápida e eficaz da dentina desmineralizada, resultando numa estrutura mais resistente aos ataques ácidos. Além disso, a sua aplicação favoreceu a formação de uma camada híbrida mais densa e bem integrada, aumentando a resistência de adesão entre a dentina e os materiais restauradores, o que pode contribuir para a longevidade das restaurações.

Por outro lado, o estudo sobre o nano-HA incorporado em selantes de fissuras revelou uma melhoria significativa na adesão e na remineralização do esmalte, particularmente em concentrações de 0,15%. A análise por microscopia eletrónica evidenciou a deposição parcial de nano-HA na superfície do esmalte, sugerindo que a sua eficácia pode ser otimizada mediante ajustes na formulação e aplicação.

Estes resultados parecem confirmar o potencial das nanopartículas remineralizantes na medicina dentária adesiva, tanto na prevenção como na reparação das lesões de cárie. No entanto, a variabilidade dos resultados entre os diferentes estudos destaca a necessidade de mais pesquisas para compreender melhor os fatores que influenciam a eficácia destas nanopartículas em condições clínicas reais.

2.3.4. Perspectivas e inovações

As nanopartículas multifuncionais parecem oferecer perspectivas inovadoras em medicina dentária e reparação tecidular devido à sua capacidade de combinar várias propriedades numa única estrutura (Kim et al., 2018).

Estes resultados mostrariam que as nanopartículas multifuncionais podem ser adaptadas para responder a várias necessidades terapêuticas, como a promoção da regeneração óssea, a prevenção de infecções e a melhoria da estabilidade dos implantes, abrindo assim o caminho para aplicações clínicas mais avançadas no campo dentário e além (Kim et al., 2018; Mathew et al., 2021).

3. CONCLUSÕES

A integração de nanopartículas remineralizantes nos adesivos dentários representa um avanço significativo na medicina dentária. Este estudo explorou as várias vantagens que estas tecnologias oferecem, ao mesmo tempo que abordou os desafios associados à sua implementação.

As nanopartículas possuem propriedades únicas, que contribuem significativamente para a restauração e proteção das estruturas dentárias. A sua capacidade de libertar iões essenciais como cálcio e fosfato facilita a remineralização do esmalte e da dentina, retardando a progressão das lesões cariosas. A adição de agentes antibacterianos, em combinação com as nanopartículas, potencializa a remineralização e diminui o risco de recidiva das lesões de cárie, assegurando uma restauração duradoura e contínua proteção.

As perspetivas para o futuro são promissoras, com a rápida evolução das nanotecnologias e a crescente compreensão das interações entre as nanopartículas e os tecidos dentários. Isso sugere o desenvolvimento de materiais ainda mais eficazes, capazes de transformar as práticas de medicina dentária e oferecer soluções mais duráveis para a saúde oral.

Contudo, são necessários estudos comparativos aprofundados para avaliar as performances das diferentes nanopartículas remineralizantes. Além disso, a falta de estudos *in vivo* a nível global limita a compreensão da eficácia real dessas tecnologias em condições orais complexas.

Em conclusão, as nanopartículas poderão desempenhar um papel crucial na medicina dentária adesiva, não só ao melhorar a remineralização das lesões cariosas, mas também ao fortalecer a estrutura dentária e prevenir a proliferação bacteriana. Os avanços contínuos da ciência reforçam cada vez mais a evidência científica sobre a eficácia desses métodos.

4. BIBLIOGRAFIA

- Abad, C., Florek, S., Becker-Ross, H., Huang, M., Buzanich, A. G., Radtke, M., Lippitz, A., Hodoroaba, V., Schmid, T., Heinrich, H., Recknagel, S., Jakubowski, N., & Panne, U. (2018). Zirconium permanent modifiers for graphite furnaces used in absorption spectrometry : understanding their structure and mechanism of action. *Journal Of Analytical Atomic Spectrometry*, 33(12), 2034-2042. <https://doi.org/10.1039/c8ja00190a>
- Aboelenein, A. Z., Riad, M. I., & Haridy, M. F. (2019). Effect of a Self-Etch Adhesive Containing Nanobioglass on Postoperative Sensitivity of Posterior Composite Restorations - A Randomized Trial. *Open Access Macedonian Journal Of Medical Sciences*, 7(14), 2313-2320. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.585>
- Abuna, G., Campos, P., Hirashi, N., Giannini, M., Nikaido, T., Tagami, J., Sinhoreti, M. A. C., & Geraldeli, S. (2020). The ability of a nanobioglass-doped self-etching adhesive to re-mineralize and bond to artificially demineralized dentin. *Dental Materials*, 37(1), 120-130. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.10.026>
- Agência Europeia dos Produtos Químicos - ECHA. (s. d.). <https://echa.europa.eu/fr/>
- Ai, M., Du, Z., Zhu, S., Geng, H., Zhang, X., Cai, Q., & Yang, X. (2016). Composite resin reinforced with silver nanoparticles-laden hydroxyapatite nanowires for dental application. *Dental Materials*, 33(1), 12-22. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2016.09.038>
- Alex G. (2015). Universal adhesives: the next evolution in adhesive dentistry?. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, 36(1), 15-40.
- AlHamdan, E. M., Al-Saleh, S., AlRefeai, M. H., Farooq, I., Abrar, E., Vohra, F., & Abduljabbar, T. (2021a). Adhesive bond integrity of Y-TZP post with calcium fluoride infiltrated resin dentin adhesive : An SEM, EDX, FTIR and micro-Raman study. *Surface And Interface Analysis*, 53(11), 956-962. <https://doi.org/10.1002/sia.6998>

- Al-Hamdan, R. S., Almutairi, B., Kattan, H. F., Alresayes, S., Abduljabbar, T., & Vohra, F. (2020). Assessment of Hydroxyapatite Nanospheres Incorporated Dentin Adhesive. A SEM/EDX, Micro-Raman, Microtensile and Micro-Indentation Study. *Coatings*, 10(12), 1181. <https://doi.org/10.3390/coatings10121181>
- Al-Hamdan, R. S., Almutairi, B., Kattan, H. F., Alsuwailem, N. A., Farooq, I., Vohra, F., & Abduljabbar, T. (2020). Influence of Hydroxyapatite Nanospheres in Dentin Adhesive on the Dentin Bond Integrity and Degree of Conversion : A Scanning Electron Microscopy (SEM), Raman, Fourier Transform-Infrared (FTIR), and Microtensile Study. *Polymers*, 12(12), 2948. <https://doi.org/10.3390/polym12122948>
- AlRefeai, M. H., AlHamdan, E. M., Al-Saleh, S., Farooq, I., Abrar, E., Vohra, F., & Abduljabbar, T. (2021a). Assessment of Bond Integrity, Durability, and Degree of Conversion of a Calcium Fluoride Reinforced Dentin Adhesive. *Polymers*, 13(15), 2418. <https://doi.org/10.3390/polym13152418>
- Amodeo, J., & Pizzagalli, L. (2021). Modeling the mechanical properties of nanoparticles : a review. *Comptes Rendus Physique*, 22(S3), 1-32. <https://doi.org/10.5802/crphys.70>
- An, L., Zhang, D., Zhang, L., & Feng, G. (2019). Effect of nanoparticle size on the mechanical properties of nanoparticle assemblies. *Nanoscale*, 11(19), 9563-9573. <https://doi.org/10.1039/c9nr01082c>
- Arandi, N. Z. (2023). The Classification and Selection of Adhesive Agents ; an Overview for the General Dentist. *Clinical Cosmetic And Investigational Dentistry, Volume 15*, 165-180. <https://doi.org/10.2147/ccide.s425024>
- Ashraf, M. A., Peng, W., Zare, Y., & Rhee, K. Y. (2018). Effects of Size and Aggregation/Agglomeration of Nanoparticles on the Interfacial/Interphase Properties and Tensile Strength of Polymer Nanocomposites. *Nanoscale Research Letters*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2624-0>
- Ashtijoo, Z., Pishevar, L., MalekipourMalekipour, M., Khodaei, M., & Sabouri, Z. (2022). Comparative evaluation of incorporation calcium silicate and calcium phosphate nanoparticles on biomimetic dentin remineralization and bioactivity in

- an etch-and-rinse adhesive system. *Journal Of Clinical And Experimental Dentistry*, e903-e910. <https://doi.org/10.4317/jced.59817>
- Auffan, M., Rose, J., Bottero, J., Lowry, G. V., Jolivet, J., & Wiesner, M. R. (2009). Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective. *Nature Nanotechnology*, 4(10), 634-641. <https://doi.org/10.1038/nnano.2009.242>
- Azami, M., Jalilifiroozinezhad, S., Mozafari, M., & Rabiee, M. (2011b). Synthesis and solubility of calcium fluoride/hydroxy-fluorapatite nanocrystals for dental applications. *Ceramics International*, 37(6), 2007-2014. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2011.02.025>
- Bapat, R., Joshi, C., Bapat, P., Chaubal, T., Pandurangappa, R., Jnanendrappa, N., Gorain, B., Khurana, S., & Kesharwani, P. (2019). The use of nanoparticles as biomaterials in dentistry.. *Drug discovery today*, 24 1, 85-98 . <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.08.012>.
- Beddoes, C., Case, C., & Briscoe, W. (2015). Understanding nanoparticle cellular entry: A physicochemical perspective.. *Advances in colloid and interface science*, 218, 48-68 . <https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.01.007>.
- Besinis, A., De Peralta, T., Tredwin, C., & Handy, R. (2015). Review of nanomaterials in dentistry: interactions with the oral microenvironment, clinical applications, hazards, and benefits.. *ACS nano*, 9 3, 2255-89 . <https://doi.org/10.1021/nn505015e>.
- Bhadila, G., Dai, Q., Melo, M. A. S., Zhang, C., Oates, T. W., Weir, M. D., & Xu, H. H. K. (2021a). Anti-caries nanostructured dental adhesive reduces biofilm pathogenicity and raises biofilm pH to protect tooth structures. *Journal Of Materials Research/Pratt's Guide To Venture Capital Sources*, 36(2), 533-546. <https://doi.org/10.1557/s43578-020-00014-3>
- Buonocore, M. G. (1955). A Simple Method of Increasing the Adhesion of Acrylic Filling Materials to Enamel Surfaces. *Journal Of Dental Research*, 34(6), 849-853. <https://doi.org/10.1177/00220345550340060801>

- Cadenaro, M., Maravic, T., Comba, A., Mazzoni, A., Fanfoni, L., Hilton, T., Ferracane, J., & Breschi, L. (2018). The role of polymerization in adhesive dentistry. *Dental Materials*, 35(1), e1-e22. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.11.012>
- Cadenaro, M., Josic, U., Maravić, T., Mazzitelli, C., Marchesi, G., Mancuso, E., Breschi, L., & Mazzoni, A. (2023). Progress in Dental Adhesive Materials. *Journal Of Dental Research*, 102(3), 254-262. <https://doi.org/10.1177/00220345221145673>
- Cai, X., Han, B., Liu, Y., Tian, F., Liang, F., & Wang, X. (2017). Chlorhexidine-Loaded Amorphous Calcium Phosphate Nanoparticles for Inhibiting Degradation and Inducing Mineralization of Type I Collagen. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(15), 12949-12958. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b14956>
- Cao, J., Yang, D., Pu, Y., Wang, D., & Wang, J. (2021). CaF₂/SiO₂ core-shell nanoparticles as novel fillers with reinforced mechanical properties and sustained fluoride ion release for dental resin composites. *Journal Of Materials Science*, 56(29), 16648-16660. <https://doi.org/10.1007/s10853-021-06371-6>
- Cao, Z., & Dobrynin, A. (2016). Nanoparticles as Adhesives for Soft Polymeric Materials. *Macromolecules*, 49, 3586-3592. <https://doi.org/10.1021/ACS.MACROMOL.6B00440>
- Carrilho, M., Carvalho, R., De Goes, M., Di Hipólito, V., Geraldeli, S., Tay, Pashley, D., & Tjäderhane, L. (2007). Chlorhexidine Preserves Dentin Bond in vitro. *Journal Of Dental Research*, 86(1), 90-94. <https://doi.org/10.1177/154405910708600115>
- Carvalho, E., De Paula, D., Neto, D. A., Costa, L., Dias, D., Feitosa, V., & Fechine, P. (2019). Radiopacity and mechanical properties of dental adhesives with strontium hydroxyapatite nanofillers. *Journal Of The Mechanical Behavior Of Biomedical Materials/Journal Of Mechanical Behavior Of Biomedical Materials*, 101, 103447. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103447>
- Chen, P., Liu, G., Zhou, Y., Brown, K. A., Chernyak, N., Hedrick, J. L., He, S., Xie, Z., Lin, Q., Dravid, V. P., O'Neill-Slawecki, S. A., & Mirkin, C. A. (2015). Tip-Directed Synthesis of Multimetallic Nanoparticles. *Journal Of The American Chemical Society*, 137(28), 9167-9173. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b05139>

- Dhand, C., Dwivedi, N., Loh, X., Ying, A., Verma, N., Beuerman, R., Lakshminarayanan, R., & Ramakrishna, S. (2015). Methods and strategies for the synthesis of diverse nanoparticles and their applications: a comprehensive overview. *RSC Advances*, 5, 105003-105037. <https://doi.org/10.1039/C5RA19388E>.
- Ding, Q., Cui, J., Shen, H., He, C., Wang, X., Shen, S., & Lin, K. (2020). Advances of nanomaterial applications in oral and maxillofacial tissue regeneration and disease treatment. *Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology*, e1669. <https://doi.org/10.1002/wnan.1669>.
- Fan, M., Yang, J., Xu, H. H. K., Weir, M. D., Tao, S., Yu, Z., Liu, Y., Li, M., Zhou, X., Liang, K., & Li, J. (2021). Remineralization effectiveness of adhesive containing amorphous calcium phosphate nanoparticles on artificial initial enamel caries in a biofilm-challenged environment. *Clinical Oral Investigations*, 25(9), 5375-5390. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03846-3>
- Ghafar, H., Khan, M. I., Sarwar, H. S., Yaqoob, S., Hussain, S. Z., Tariq, I., Madni, A. U., Shahnaz, G., & Sohail, M. F. (2020a). Development and Characterization of Bioadhesive Film Embedded with Lignocaine and Calcium Fluoride Nanoparticles. *AAPS PharmSciTech*, 21(2). <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1615-5>
- Hashimoto, M., Ohno, H., Kaga, M., Sano, H., Tay, Oguchi, H., Araki, Y., & Kubota, M. (2002). Over-etching effects on micro-tensile bond strength and failure patterns for two dentin bonding systems. *Journal Of Dentistry*, 30(2-3), 99-105. [https://doi.org/10.1016/s0300-5712\(02\)00004-0](https://doi.org/10.1016/s0300-5712(02)00004-0)
- He, K., Liu, C., Yuan, Y., Song, B., Lu, Y., Shokuhfar, T., & Shahbazian-Yassar, R. (2019). In situ Liquid Cell Transmission Electron Microscopy Study of Hydroxyapatite Mineralization Process. *Microscopy And Microanalysis*, 25(S2), 1502. <https://doi.org/10.1017/s1431927619008249>
- He, K., Sawczyk, M., Liu, C., Yuan, Y., Song, B., Deivanayagam, R., Nie, A., Hu, X., Dravid, V. P., Lu, J., Sukotjo, C., Lu, Y., Král, P., Shokuhfar, T., & Shahbazian-Yassar, R. (2020). Revealing nanoscale mineralization pathways of

- hydroxyapatite using in situ liquid cell transmission electron microscopy. *Science Advances*, 6(47). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz7524>
- Hyeon, T. (2002). Chemical synthesis of magnetic nanoparticles. *Chemical Communications*, 8, 927-934. <https://doi.org/10.1039/b207789b>
- Izzetti, R., Gennai, S., Nisi, M., Gulia, F., Miceli, M., & Giuca, M. (2022). Clinical Applications of Nano-Hydroxyapatite in Dentistry. *Applied Sciences*. <https://doi.org/10.3390/app122110762>.
- Jiang, S., Jin, W., Wang, Y., Pan, H., Sun, Z., & Tang, R. (2017). Effect of the aggregation state of amorphous calcium phosphate on hydroxyapatite nucleation kinetics. *RSC Advances*, 7(41), 25497-25503. <https://doi.org/10.1039/c7ra02208e>
- Keskar, M., Sabatini, C., Cheng, C., & Swihart, M. T. (2018). Synthesis and characterization of silver nanoparticle-loaded amorphous calcium phosphate microspheres for dental applications. *Nanoscale Advances*, 1(2), 627-635. <https://doi.org/10.1039/c8na00281a>
- Khan, I., Saeed, K., & Khan, I. (2017). Nanoparticles : Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal Of Chemistry*, 12(7), 908-931. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>
- Kim, D., Shin, K., Kwon, S. G., & Hyeon, T. (2018). Synthesis and Biomedical Applications of Multifunctional Nanoparticles. *Advanced Materials*, 30(49). <https://doi.org/10.1002/adma.201802309>
- Kwon, J. H., Park, H. C., Zhu, T., & Yang, H. (2015). Inhibition of odontogenic differentiation of human dental pulp cells by dental resin monomers. *Biomaterials Research*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s40824-015-0030-6>
- Lee, J., Mandakhbayar, N., El-Fiqi, A., & Kim, H. (2017). Intracellular co-delivery of Sr ion and phenamil drug through mesoporous bioglass nanocarriers synergizes BMP signaling and tissue mineralization. *Acta Biomaterialia*, 60, 93-108. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.07.021>

- Liu, F., Hong, T., Xie, J., Zhan, X., & Wang, Y. (2021). Application of Reactive Oxygen Species-Based Nanomaterials in Dentistry : A Review. *Crystals*, 11(3), 266. <https://doi.org/10.3390/cryst11030266>
- Ma, Y., Zhang, J., Guo, S., Shi, J., Du, W., Wang, Z., Ye, L., & Gu, W. (2016). Biomimetic mineralization of nano-sized, needle-like hydroxyapatite with ultrahigh capacity for lysozyme adsorption. *Materials Science And Engineering C*, 68, 551-556. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.021>
- Melo, M. A. S., Cheng, L., Zhang, K., Weir, M. D., Rodrigues, L. K., & Xu, H. H. (2012). Novel dental adhesives containing nanoparticles of silver and amorphous calcium phosphate. *Dental Materials*, 29(2), 199-210. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2012.10.005>
- Memarpour, M., Shafiei, F., Rafiee, A., Soltani, M., & Dashti, M. H. (2019). Effect of hydroxyapatite nanoparticles on enamel remineralization and estimation of fissure sealant bond strength to remineralized tooth surfaces : an in vitro study. *BMC Oral Health*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0785-6>
- Miyazaki, M., Tsujimoto, A., Tsubota, K., Takamizawa, T., Kurokawa, H., & Platt, J. A. (2014). Important compositional characteristics in the clinical use of adhesive systems. *Journal Of Oral Science*, 56(1), 1-9. <https://doi.org/10.2334/josnurd.56.1>
- Molinari, N., & Angioletti-Uberti, S. (2018). Nanoparticle Organization Controls Their Potency as Universal Glues for Gels. *Nano Letters*, 18(6), 3530-3537. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b00586>
- Nanci, A. (2017). *Ten Cate's oral histology: Development, structure, and function* (E-Book). Elsevier Health Sciences.
- Nevarez-Rascón, A., Hurtado-Macías, A., Esparza-Ponce, H. E., Nevarez-Rascón, M. M., González-Hernández, J., & Yacamán, M. J. (2021). Nano-structured hydroxyapatite and titanium dioxide enriching PENTA /UDMA adhesive as aesthetic coating for tooth enamel. *Dental Materials*, 37(5), e290-e299. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2021.01.019>

- Nishitani, Y., Yoshiyama, M., Wadgankar, B., Breschi, L., Mannello, F., Mazzoni, A., ... Pashley, D. H. (2006). Activation of gelatinolytic/collagenolytic activity in dentin by self-etching adhesives. *European Journal of Oral Sciences*, 114(2).
- Nobre, C. M. G., Pütz, N., & Hannig, M. (2020). Adhesion of Hydroxyapatite Nanoparticles to Dental Materials under Oral Conditions. *Scanning*, 2020, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2020/6065739>
- Okada, M., & Furuzono, T. (2012). Hydroxylapatite nanoparticles : fabrication methods and medical applications. *Science And Technology Of Advanced Materials*, 13(6), 064103. <https://doi.org/10.1088/1468-6996/13/6/064103>
- Pashley, D. H., Tay, F. R., Breschi, L., Tjäderhane, L., Carvalho, R. M., Carrilho, M., & Tezvergil-Mutluay, A. (2010). State of the art etch-and-rinse adhesives. *Dental Materials*, 27(1), 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2010.10.016>
- Pereira, D. I. A., Bruggaber, S. F. A., Faria, N., Poots, L. K., Tagmount, M. A., Aslam, M. F., Frazer, D. M., Vulpe, C. D., Anderson, G. J., & Powell, J. J. (2014). Nanoparticulate iron(III) oxo-hydroxide delivers safe iron that is well absorbed and utilised in humans. *Nanomedicine Nanotechnology Biology And Medicine*, 10(8), 1877-1886. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.06.012>
- Rizk, M., Hohlfeld, L., Thanh, L. T., Biehl, R., Lühmann, N., Mohn, D., & Wiegand, A. (2017). Bioactivity and properties of a dental adhesive functionalized with polyhedral oligomeric silsesquioxanes (POSS) and bioactive glass. *Dental Materials*, 33(9), 1056-1065. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.06.012>
- Sadat-Shojai, M. (2009). Preparation of hydroxyapatite nanoparticles : Comparison between hydrothermal and Solvo-Treatment processes and colloidal stability of produced nanoparticles in a dilute experimental dental adhesive. *Journal Of The Iranian Chemical Society*, 6(2), 386-392. <https://doi.org/10.1007/bf03245848>
- Sadat-Shojai, M., Atai, M., Nodehi, A., & Khanlar, L. N. (2010). Hydroxyapatite nanorods as novel fillers for improving the properties of dental adhesives : Synthesis and application. *Dental Materials*, 26(5), 471-482. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2010.01.005>

- Salem, S., & Fouda, A. (2020). Green Synthesis of Metallic Nanoparticles and Their Prospective Biotechnological Applications: an Overview. *Biological Trace Element Research*, 199, 344 - 370. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02138-3>.
- Sarma, B. K., & Sarma, B. (2016). Role of magnesium on the biomimetic deposition of calcium phosphate. *Journal Of Physics Conference Series*, 765, 012025. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/765/1/012025>
- Sofan, E., Sofan, A., Palaia, G., Tenore, G., Romeo, U., & Migliau, G. (2017). Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type. *Annali di stomatologia*, 8(1), 1–17. <https://doi.org/10.11138/ads/2017.8.1.001>
- Sowmya, S., Bumgardener, J. D., Chennazhi, K. P., Nair, S. V., & Jayakumar, R. (2013). Role of nanostructured biopolymers and bioceramics in enamel, dentin and periodontal tissue regeneration. *Progress In Polymer Science*, 38(10-11), 1748-1772. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.05.005>
- Spagnuolo, G., Pires, P. M., Calarco, A., Peluso, G., Banerjee, A., Rengo, S., Boneta, A. R. E., & Sauro, S. (2021). An in-vitro study investigating the effect of air-abrasion bioactive glasses on dental adhesion, cytotoxicity and odontogenic gene expression. *Dental Materials*, 37(11), 1734-1750. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2021.09.004>
- Srinivasan, S., Jayasree, R., Chennazhi, K. P., Nair, S. V., & Jayakumar, R. (2011). Biocompatible alginate/nano bioactive glass ceramic composite scaffolds for periodontal tissue regeneration. *Carbohydrate Polymers*, 87(1), 274-283. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.07.058>
- Sun, L., & Chow, L. C. (2007a). Preparation and properties of nano-sized calcium fluoride for dental applications. *Dental Materials*, 24(1), 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.03.003>
- Tay, Hashimoto, M., Pashley, D., Peters, M., Lai, S., Yiu, C., & Cheong, C. (2003). Aging Affects Two Modes of Nanoleakage Expression in Bonded Dentin. *Journal Of Dental Research*, 82(7), 537-541. <https://doi.org/10.1177/154405910308200710>

- Tao, J., Pan, H., Zeng, Y., Xu, X., & Tang, R. (2007). Roles of Amorphous Calcium Phosphate and Biological Additives in the Assembly of Hydroxyapatite Nanoparticles. *The Journal Of Physical Chemistry B*, 111(47), 13410-13418. <https://doi.org/10.1021/jp0732918>
- Tao, S., He, L., Xu, H. H., Weir, M. D., Fan, M., Yu, Z., Zhang, M., Zhou, X., Liang, K., & Li, J. (2019). Dentin remineralization via adhesive containing amorphous calcium phosphate nanoparticles in a biofilm-challenged environment. *Journal Of Dentistry*, 89, 103193. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.103193>
- Tjäderhane, L. (2015). Dentin Bonding : Can We Make it Last ? *Operative Dentistry*, 40(1), 4-18. <https://doi.org/10.2341/14-095-bl>
- Van Landuyt, K. L., Snauwaert, J., De Munck, J., Peumans, M., Yoshida, Y., Poitevin, A., Coutinho, E., Suzuki, K., Lambrechts, P., & Van Meerbeek, B. (2007). Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials*, 28(26), 3757-3785. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.04.044>
- Van Meerbeek, B., De Munck, J., Yoshida, Y., Inoue, S., Vargas, M., Vijay, P., Van Landuyt, K., Lambrechts, P., & Vanherle, G. (2003). Buonocore memorial lecture. Adhesion to enamel and dentin: current status and future challenges. *PubMed*, 28(3), 215–235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12760693>
- Van Meerbeek, B., Perdigão, J., Lambrechts, P., & Vanherle, G. (1998). The clinical performance of adhesives. In *Journal of Dentistry* (Vol. 26, Issue 96).
- Van Meerbeek, B., Yoshihara, K., Van Landuyt, K., Yoshida, Y., & Peumans, M. (2020). From Buonocore's pioneering acid-etch technique to self-adhering restoratives: A status perspective of rapidly advancing dental adhesive technology. *Journal of Adhesive Dentistry*, 22(1), 7–34.
- Van Meerbeek, B., Yoshihara, K., Yoshida, Y., Mine, A., J. D. M., & KL, V. L. (2010). State of the art of self-etch adhesives. *Dental Materials*, 27(1), 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2010.10.023>

- Wagner A, Belli R, Stötzel C, Hilpert A, Müller FA, Lohbauer U. Biomimetically- and hydrothermally-grown HAp nanoparticles as reinforcing fillers for dental adhesives. *J Adhes Dent*. 2013 Oct;15(5):413-22. doi: 10.3290/j.jad.a29534. PMID: 23560259.
- Wang, Z., Ouyang, Y., Wu, Z., Zhang, L., Shao, C., Fan, J., Zhang, L., Shi, Y., Zhou, Z., Pan, H., Tang, R., & Fu, B. (2018). A novel fluorescent adhesive-assisted biomimetic mineralization. *Nanoscale*, 10(40), 18980-18987. <https://doi.org/10.1039/c8nr02078g>
- Wu, Z., Wang, X., Wang, Z., Shao, C., Jin, X., Zhang, L., Pan, H., Tang, R., & Fu, B. (2017). Self-Etch Adhesive as a Carrier for ACP Nanoprecursors to Deliver Biomimetic Remineralization. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(21), 17710-17717. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b01719>
- Xie, X., Wang, L., Xing, D., Zhang, K., Weir, M. D., Liu, H., Bai, Y., & Xu, H. H. (2017). Novel dental adhesive with triple benefits of calcium phosphate recharge, protein-repellent and antibacterial functions. *Dental Materials*, 33(5), 553-563. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.03.002>
- Xu, H. H., Moreau, J. L., Sun, L., & Chow, L. C. (2008a). Strength and fluoride release characteristics of a calcium fluoride based dental nanocomposite. *Biomaterials*, 29(32), 4261-4267. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.07.037>
- Yang, X., Wang, L., Qin, Y., Sun, Z., Henneman, Z. J., Moradian-Oldak, J., & Nancollas, G. H. (2010). How Amelogenin Orchestrates the Organization of Hierarchical Elongated Microstructures of Apatite. *The Journal Of Physical Chemistry B*, 114(6), 2293-2300. <https://doi.org/10.1021/jp910219s>
- Yang, Y., Xu, Z., Guo, Y., Zhang, H., Qiu, Y., Li, J., Ma, D., Li, Z., Zhen, P., Liu, B., & Fan, Z. (2021). Novel core-shell CHX/ACP nanoparticles effectively improve the mechanical, antibacterial and remineralized properties of the dental resin composite. *Dental Materials*, 37(4), 636-647. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2021.01.007>
- Yao, C., Ahmed, M. H., Li, X., Nedeljkovic, I., Vandooren, J., Mercelis, B., Zhang, F., Van Landuyt, K. L., Huang, C., & Van Meerbeek, B. (2020). Zinc-Calcium-

Fluoride Bioglass-Based Innovative Multifunctional Dental Adhesive with Thick Adhesive Resin Film Thickness. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(27), 30120-30135. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c06865>

Yoshida, Y., Nagakane, K., Fukuda, R., Nakayama, Y., Okazaki, M., Shintani, H., Inoue, S., Tagawa, Y., Suzuki, K., De Munck, J., & Van Meerbeek, B. (2004). Comparative Study on Adhesive Performance of Functional Monomers. *Journal Of Dental Research*, 83(6), 454-458. <https://doi.org/10.1177/154405910408300604>

Yu, Z., Tao, S., Xu, H. H., Weir, M. D., Fan, M., Liu, Y., Zhou, X., Liang, K., & Li, J. (2020). Rechargeable adhesive with calcium phosphate nanoparticles inhibited long-term dentin demineralization in a biofilm-challenged environment. *Journal Of Dentistry*, 104, 103529. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103529>

Zhang, S., & Kern, M. (2009). The Role of Host-derived Dentinal Matrix Metalloproteinases in Reducing Dentin Bonding of Resin Adhesives. *International Journal Of Oral Science*, 1(4), 163-176. <https://doi.org/10.4248/ijos.09044>

Zhang, Y., & Wang, Y. (2013). Photopolymerization of phosphoric acid ester-based self-etch dental adhesives. *Dental Materials Journal*, 32(1), 10-18. <https://doi.org/10.4012/dmj.2012-108>

Zhang, Y., Wang, X., Li, H., Ni, C., Du, Z., & Yan, F. (2018). Human oral microbiota and its modulation for oral health.. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 99, 883-893 . <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.146>