



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**SISTEMAS ADESIVOS DENTÁRIOS CONTENDO
NANOPARTÍCULAS**

Trabalho submetido por
Mariana Varela Dias Santos Freire
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**SISTEMAS ADESIVOS DENTÁRIOS CONTENDO
NANOPARTÍCULAS**

Trabalho submetido por
Mariana Varela Dias Santos Freire
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Isabel Henriques Dias Fernandes Pinto

e coorientado por
Prof. Doutora Luísa Maria Lima Gonçalves

novembro de 2019

Aos meus Pais, fonte inesgotável de amor, compreensão e força

Agradecimentos

À minha Orientadora, Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes e à minha Co-orientadora, Prof. Doutora Luísa Gonçalves, por todo o apoio e compreensão, assim como todos os ensinamentos, durante a realização desta Monografia, como no meu percurso académico.

Aos docentes do Curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, em particular à Prof. Doutora Patrícia Cavaco Silva, Prof. Doutora Perpétua Gomes e Prof. Doutora Isabel Margarida Costa por fomentarem o meu interesse pelas Ciências Farmacêuticas.

À Prof. Doutora Carla Ascenso, por estar sempre presente, por todos os conselhos e por todas as palavras.

Ao Professor Doutor Martins dos Santos pelos ensinamentos e palavras.

À Egas Moniz, a minha segunda casa, e aos seus Docentes e Funcionários, um enorme agradecimento por tudo.

À minha família, em especial a quem mais amo, os meus pais, a eles devo a pessoa que me tornei e todos os dias me torno. Vocês são o meu exemplo, a minha inspiração, são tudo. Aos meus avós maternos por fazerem parte do que sou.

Aos meus amigos, aos verdadeiros, que estão e estarão sempre presentes. Em especial à Ana Luísa, Márcia, Diogo, Tânia, Miguel, Sofia, Joana e João Pedro.

À AA-IUEM, uma associação que fez parte do meu percurso académico, onde encontrei verdadeiros amigos e dei valor àquilo que defendi ao longo do tempo, o amor ao associativismo.

À E.G.A.S./ESN ALMADA, por ser mais um desafio, por me fazer crescer e por me fazer superar a cada desafio.

Em último, mas sempre em primeiro, a Deus, a quem todos os dias entrego a minha vida e a conduz com toda a sua luz. Obrigada.

Resumo

Os sistemas adesivos, assim como os seus componentes, têm evoluído ao longo dos anos com o objetivo de aumentar a eficácia adesiva e, paralelamente, diminuir e/ou impedir a degradação da interface substrato dentário-adesivo e a formação de cáries secundárias.

Para alcançar sucesso a longo prazo da adesão/sistemas adesivos é necessário, em primeiro lugar, estudar e identificar os fatores que afetam negativamente as propriedades físicas e químicas dos componentes incluídos no processo adesivo, como seja a contração da polimerização, o grau de conversão, a absorção de água/humidade e a molhabilidade, entre outras. Paralelamente, é ainda imperioso percepção de quais os condicionantes das restaurações adesivas, nomeadamente a degradação hidrolítica e/ou proteolítica, a micro/nanoinfiltração e a infiltração bacteriana.

Várias têm sido as abordagens ao estudo e desenvolvimento de estratégias que visam solucionar tais problemas e que serão discutidas no presente trabalho.

Efetivamente, com os avanços conseguidos através da nanotecnologia é hoje possível estudar e incorporar em nanopartículas, compostos metálicos e não-metálicos com propriedades antibacterianas, bem como compostos capazes de potenciar a remineralização.

Palavras-chave: sistemas adesivos dentários, nanopartículas, antibacterianos, remineralizantes

Abstract

Adhesive systems, as well as their components, have evolved over the years with the aim of increasing adhesive effectiveness and, at the same time, decreasing and / or preventing degradation of the dental-adhesive substrate interface and the formation of secondary caries.

To achieve long-term success of adhesion / adhesive systems, it is first necessary to study and identify factors that negatively affect the physical and chemical properties of components included in the adhesive process, such as polymerization shrinkage, degree of conversion, water / moisture absorption and wettability, among others. At the same time, it is also imperative to understand the conditions of adhesive restorations, namely hydrolytic and / or proteolytic degradation, micro / nanoinfiltration and bacterial infiltration.

There have been several approaches to the study and development of strategies aimed at solving such problems, which will be discussed in the present work.

Indeed, with the advances achieved through nanotechnology, it is now possible to study and incorporate in nanoparticles, metallic and non-metallic compounds with antibacterial properties, as well as compounds capable of enhancing remineralization.

Keywords: dental adhesive systems, nanoparticles, antibacterial, remineralizing

Índice Geral

Resumo	1
<i>Abstract</i>	3
Índice Geral	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	11
I. Introdução.....	13
II. Sistemas Adesivos em Medicina Dentária	15
1. Adesão	15
2. Adesão aos tecidos dentários.....	18
2.1. Esmalte	18
2.2. Dentina	20
3. <i>Smear-layer</i> ou camada de detritos	24
4. Hybrid layer.....	25
5. Sistemas Adesivos	26
5.1. Composição	27
5.1.1. <i>Primer</i>	27
5.1.2. Resina Adesiva (<i>Bond</i>).....	28
5.1.3. Solventes.....	31
5.2. Classificação.....	31
5.2.1. Geração.....	33
5.2.2. Mecanismo de remoção da <i>smear-layer</i>	33
5.2.3. Número de passos clínicos	34
5.3. Sistemas adesivos <i>Etch-and-Rinse</i>	34
5.4. Sistemas adesivos <i>Self-Etch</i>	35
5.5. Sistemas adesivos universais	36
6. A adesão na atualidade	37
6.1. Fatores condicionantes da Adesão.....	37
6.1.2. Degradação hidrolítica.....	39
6.1.2.1. Por absorção de água	39
6.1.2.2. Por proteases endógenas/ degradação da matriz de colagénio	40
6.1.3. Infiltração incompleta dos monómeros de resina	41
6.1.4. Infiltração de bactérias.....	42
III. Nanotecnologia.....	45
1. Nanopartículas e nanomateriais.....	46

IV.	Nanopartículas com interesse em Medicina Dentária	49
1.	Compostos antibacterianos	51
1.1.	Compostos de amónio quaternário	52
1.2.	Compostos inorgânicos.....	53
1.2.1.	Nanopartículas de prata	53
1.2.2.	Nanopartículas de zinco	56
1.2.3.	Nanopartículas de dióxido de titânio	57
1.3.	Cloro-hexidina	57
2.	Compostos Remineralizantes	59
2.1.	Fosfatos de cálcio	60
2.2.	Fluoretos	61
3.	Outros compostos	61
V.	Conclusões e perspectivas futuras	63
VI.	Bibliografia.....	65

Índice de Figuras

Figura 1 - Microfotografia por microscópica eletrónica de varrimento a 1000 × representativa do condicionamento ácido do esmalte com H ₃ PO ₄ a 37%..	19
Figura 2 - Representação da interface esmalte/resina adesiva.	20
Figura 3 - Fotomicrografia por Microscopia eletrónica de varrimento por emissão de campo, apresentando a dentina após o condicionamento do H ₃ PO ₄ a 35%, durante 15 segundos.	22
Figura 4 - Imagem da smear layer obtida por microscopia eletrónica de varrimento ...	24
Figura 5 - Imagem representativa da interfase adesiva na dentina, observando-se a camada híbrida e resin tags.....	26
Figura 6 - Estrutura química do 2-hidroxietil-metacrilato (HEMA).....	27
Figura 7 - Estrutura química do Bis-GMA.....	28
Figura 8 - Estrutura química do UDMA.	29
Figura 9 - Estrutura química do TEGDMA.....	30
Figura 10 - Estrutura química do G-IEMA.	30
Figura 11 - Evolução dos sistemas adesivos.	32
Figura 12 - Classificação dos sistemas adesivos segundo a sua geração, mecanismo de remoção da smear layer e número de passos clínicos.	33
Figura 13 - Esquema ilustrativo da classificação contemporânea dos sistemas adesivos segundo Sezinando, 2014.	34
Figura 14 - Esquema de adesão ao tecido dentinário através da estratégia <i>etch-and-rinse</i>	35
Figura 15 - Esquema de adesão ao tecido dentinário segundo a estratégia self-etch. ...	36
Figura 16 - Fatores envolvidos na degradação da interface resina-dentina.....	39
Figura 17 - Nanoescala e nanoestruturas.....	45
Figura 18 - Representação esquemática dos diferentes tipos de nanomedicamentos. ..	46
Figura 19 - Aplicações de nanopartículas em dentisteria.....	49
Figura 20 - Esquema representativo da aplicação de nanopartículas antimicrobianas em dentisteria.	51
Figura 21 - Esquema da Estrutura de um derivado de sal de amónio quaternário	52
Figura 22 – Mecanismo de ação antibacteriano das nanopartículas de prata.....	54

Figura 23 - Microfotografias (microscopia eletrônica de transmissão - TEM) ilustrando o tamanho e a dispersão de nanopartículas de prata (NAg) numa matriz de resina adesiva.	55
Figura 24 - Imagem TEM de fosfato de cálcio amorfo (NACP) e nanopartículas de prata (NAg) incorporadas na resina adesiva.....	55
Figura 25 - Estrutura química da clorohexidina.....	58
Figura 26 – Ilustração da estratégia de liberação de nanopartículas de PLGA carregadas com CHX (Nano PLGA/CHX), através dos túbulos dentinários.....	59
Figura 27 - Esquema ilustrativo do mecanismo de ação da CHX nas MMPs)	59
Figura 28 - Remineralização por fosfatos de cálcio.....	60

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Mecanismos de adesão utilizados na Dentisteria Restauradora. 15

Tabela 2 - Composição do esmalte (% em volume). 18

Tabela 3 - Composição da Dentina (% volume). 20

Tabela 4 - Exemplos da aplicação de nanopartículas na dentisteria e sua respetiva acção
..... 50

Lista de Abreviaturas

ACP – Fosfato de cálcio amorfo

Ag⁺ - Ião monovalente de prata

Bis-GMA – Bisfenol glicidil-metacrilato

CaP– Fosfato de Cálcio

CE – Comissão Europeia

EMA – *European Medicines Agency*

ER – *Etch-and-Rinse*

FDA – *Food and Drug Administrations*

G-IEMA –Dendrímero derivado do 2-isocianoetilo de metacrilato

H₃PO₄ – Ácido ortofosfórico

HAp - Hidroxiapatite

HEMA – 2-Hidroxietil-metacrilato

JAD – Junção amelo-dentinária

MDPB – Brometo de metacriloiloxidodecilpiridínio

MEV – Microscopia Eletrônica de Varrimento

MMP – Metaloproteinases (do inglês *Matrix Metaloproteinase*)

PLGA – Poli (D,L-ácido láctico-co-glicólico)

SE – *Self-Etch*

TEGDMA – Trietilenoglicol-dimetacrilato

TEM - *Transmission electron microscopy*

TiO₂ – Óxido de Titânio

UDMA – Uretano de dimetacrilato

Zn²⁺ - Ião divalente de zinco

ZnO – Óxido de zinco

I. Introdução

A adesão dos materiais usados em restaurações odontológicas tem um papel fundamental no que concerne ao sucesso e longevidade das mesmas, pelo que a interface adesivo-tecido dentário se reveste de extrema importância (Sezinando, 2014; Yoshida & Inoue, 2012).

Os sistemas adesivos são materiais restauradores constituídos essencialmente por um ácido, por um *primer* (monómeros hidrofílicos) e por uma resina adesiva (monómeros hidrofóbicos). A resina adesiva, comumente designada por *bond*, penetra tanto nos espaços criados entre as fibras de colágeno como nos túbulos dentinários, ficando retida através de reações de polimerização. As reações de polimerização, como a fotopolimerização, são reações complexas com inúmeras implicações clínicas nomeadamente a estabilidade da interface substrato dentário-resina adesiva. Esta pode ser influenciada por inúmeros fatores como uma deficiente co-polimerização, contração da polimerização e/ou baixo grau de conversão. Tais condições podem influenciar fenómenos de degradação adesiva e, por conseguinte, originar cáries secundárias (Cadenaro et al., 2019).

Desta forma, ao longo dos anos, têm sido desenvolvidos e incorporados nos sistemas adesivos, fármacos com atividade antibacteriana e metais, permitindo a inibição do crescimento de bactérias cariogénicas na superfície das resinas/adesivos dentários e nas zonas adjacentes (Kuang, Chen, & Xu, 2018; Xie et al., 2017; Zhang, Weir, Romberg, Bai, & Xu, 2015). Uma outra estratégia passa pela incorporação de fármacos com poder remineralizante pela libertação de iões de cálcio, fosfato e fluoreto, evitando a progressão da lesão cariogénica (Ge et al., 2015).

Efetivamente, durante os últimos anos têm sido estudados derivados de sais de amónio quaternário com propriedades bactericidas *in vitro* e bacteriostáticas *in vivo*. Os seus monómeros, por serem resinosos, permitem uma incorporação fácil e posterior copolimerização nos sistemas adesivos atuais sem comprometimento das propriedades químicas e mecânicas dos mesmos (Imazato, Chen, Ma, Izutani, & Li, 2012; Yu Zhang, Chen, Hu, Huang, & Xiao, 2018).

A evolução da nanotecnologia abriu portas a estratégias alternativas na prevenção antibacteriana com recurso a nanopartículas de prata, exercendo um efeito inibitório sinérgico quando associadas a derivados de sais de amónio quaternário (Cheng et al., 2015; Melo, Cheng, Weir, et al., 2013). No que concerne à remineralização, as

nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo exibem um elevado potencial remineralizante por saturação de íons de cálcio e fosfato na dentina (Weir et al., 2017; Xu, Moreau, Sun, & Chow, 2011).

A presente monografia visa, assim, fazer um enquadramento dos sistemas adesivos dentários usados atualmente e a sua utilização concomitante com nanopartículas incorporando fármacos.

II. Sistemas Adesivos em Medicina Dentária

1. Adesão

A palavra adesão, etimologicamente vem do latim *adhaerere*, ou seja, “agarrar a”, podendo ser definida, no seu conceito físico, como a atração ou união entre estruturas diferentes, promovida por forças intermoleculares, a nível atômico ou molecular. Este contacto pode ocorrer segundo princípios químicos, mecânicos ou pela combinação de ambos (Anusavice, Shen, & Rawls, 2013).

De igual modo, segundo a norma ISO/TS 11405:2015, a adesão é conceptualizada pelo “estado em que duas superfícies são mantidas unidas por forças químicas, mecânicas ou ambas com o auxílio de um adesivo” (Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013).

Efetivamente, qualquer contacto ou união descritos como adesão, pressupõem um substrato ou aderente, que em dentisteria conservadora se trata de um tecido dentário, e a aplicação de um adesivo, que servirá como intermediário criando a interface adesiva (Anusavice et al., 2013; Perdigão, Swift, & Walter, 2013).

Segundo Perdigão e colaboradores (2013), em dentisteria adesiva podemos distinguir três dos quatro mecanismos de adesão existentes (Tabela 1), que podem existir em separado ou atuar em conjunto.

Tabela 1 - Mecanismos de adesão utilizados na Dentisteria Restauradora. Adaptado de Perdigão et al., 2013

Mecanismo de adesão	Descrição sucinta
Adesão mecânica	Infiltração dos monómeros do adesivo dentário nas irregularidades formadas nas superfícies do tecido dentário e a criação de <i>resin tags</i>
Difusão	Precipitação de compostos nos substratos dentários, nos quais os monómeros resinosos se ligam mecânica e/ou quimicamente
Adsorção	Formação de ligações químicas entre os monómeros do adesivo e o tecido dentário

No que diz respeito à adesão à estrutura dentária, subsiste a microretenção mecânica de monómeros de resinas compostas que atravessam os tecidos dentários (esmalte e dentina), ou seja, a matéria inorgânica que é removida nos tecidos dentários é substituída pelos monómeros supracitados e, posteriormente, polimerizados (Van Landuyt et al., 2007).

No processo de adesão, no que concerne à Medicina Dentária, nomeadamente à dentisteria operatória adesiva, a etapa fulcral do ponto de vista físico-químico do desenvolvimento e da estabilização do adesivo dentário é a polimerização, uma vez que uma adequada polimerização é considerada por vários autores com um fator decisivo na maximização das características físicas, mecânicas e biológicas, determinantes ao sucesso clínico (Anusavice et al., 2013; He, Luo, Liu, & Jia, 2010).

Ora, a polimerização consiste, essencialmente, na união de moléculas de um composto, ou unidades que se repetem designadas por monómeros, com o objetivo de formar uma entidade molecular designada por polímero. No caso da dentisteria, a polimerização das resinas adesivas realiza-se via reação do tipo vinílica, isto é, ocorre através da “abertura” das duplas ligações de carbono e conseqüente ligação das moléculas dos monómeros, com a finalidade de formar uma rede polimérica tridimensional com ligações cruzadas intermoleculares. A quebra das ligações duplas acontece devido a radicais livres, o que origina novas espécies reativas responsáveis pela continuação da polimerização (Anusavice et al., 2013; Cadenaro et al., 2019).

Do ponto de vista comportamental, a estrutura macromolecular de um polímero tem elevada influência nas suas propriedades mecânicas, nomeadamente, a flexibilidade dos polímeros lineares, e a utilização de monómeros polifuncionais que proporcionam a formação de ramificações e redes poliméricas, que na maior parte das vezes, determinam as características finais do polímero em questão.

Quimicamente, a ligação entre cadeias poliméricas é denominada reticulação ou ligações cruzadas. Designa-se de “reticulação polimérica” um processo no qual duas cadeias poliméricas, lineares ou ramificadas, se ligam entre si através de ligações covalentes (Silva e Souza, Carneiro, Lobato, Silva e Souza, & Góes, 2010).

A designação de ligações cruzadas advém do facto das ligações entre as cadeias lineares produzirem polímeros tridimensionais com alta massa molecular. Deste modo, quanto maior a percentagem de reticulação, maior será a rigidez da estrutura (Van Landuyt et al., 2007).

De uma forma sucinta, sendo os principais monómeros dos sistemas adesivos à base de metacrilato, a sua polimerização produz uma matriz de ligações cruzadas. Por conseguinte, estas ligações conferem propriedades consideradas “ideais” do ponto de vista físico-químico e mecânico aos adesivos (Yu et al., 2014, 2015).

No entanto, durante o processo da polimerização, vai havendo a contração dos monómeros, o que do ponto de vista da dentisteria é um problema uma vez que esta situação física cria condições para a existência de microinfiltrações. Isto é, quando se efetua a polimerização da resina adesiva à base de metacrilato, os monómeros ligam-se por deslocamentos lineares resultando numa perda de volume e, conseqüentemente, numa maior contração volumétrica (Barszczewska-Rybarek, 2009; He et al., 2010; Yu et al., 2014).

Do ponto de vista, dente e material restaurador, esta contração pode implicar a formação de um espaço entre estes, com conseqüente passagem de fluídos e microorganismos, como bactérias, originando microinfiltrações, uma das principais causas que levam à degradação da interface entre o dente e a restauração e à formação de cáries secundárias (Yu et al., 2014).

Adicionalmente, para que seja estabelecida uma boa adesão é essencial que exista, tal como as várias definições da adesão sugerem, um contacto íntimo entre o substrato e o adesivo dentário, que depende necessariamente de energia e da molhabilidade.

Assim, a união estabelecida entre a superfície e o adesivo é dependente da molhabilidade, que é expressa pelo ângulo de contacto de um líquido sobre a superfície que o mesmo é colocado. Ora, entende-se como uma boa molhabilidade, valores de ângulo de contacto perto de 0°, uma vez que significa que o adesivo se difundiu devidamente pelo substrato dentário e estabeleceu contacto.

Na verdade, os tecidos duros do dente são diferentes e, assim, os mecanismos de adesão também diferem consoante a sua constituição. Como o esmalte e a dentina, apresentam composições diferentes, tanto a nível orgânico como inorgânico, apresentam também comportamentos clínicos diferentes relativamente às forças de adesão (Perdigão et al., 2013). Vários autores defendem que a adesão à dentina ainda constitui um desafio (Coelho, Canta, Martins, Oliveira, & Marques, 2012; Sezinando, 2014), conforme será discutido na secção seguinte.

2. Adesão aos tecidos dentários

2.1. Esmalte

O esmalte é o tecido dentário que confere forma ao dente e fornece dureza à sua superfície externa, oferecendo proteção à dentina e polpa subjacentes. Apesar de ter uma matriz variável na sua espessura, é um tecido altamente mineralizado, uma vez que cerca de 94-96% (volume) corresponde a matéria mineral, principalmente hidroxiapatite – HAp – (prismas de cristais de hidroxiapatite compostos por cálcio, fosfato e íons de carbono) (Ritter, Boushell, & Walter, 2019).

Para além da estrutura mineralizada, que lhe confere o título de tecido mais duro do corpo humano, o esmalte é ainda composto por matéria orgânica (proteínas como o colagénio – maioritariamente - e amelogeninas e enamelinas; cerca de 4-5%) e água (cerca de 1-4%), como apresentado na Tabela 2 (Ritter et al., 2019; Sofan, Romeo, Migliau, & Migliau, 2017).

Tabela 2 - Composição do esmalte (% em volume). Adaptado de Sofan et al., 2017

Componente	Esmalte (% volume)
Fase inorgânica (maioritariamente hidroxiapatite)	94-96
Fosfato de Cálcio (proporção)	1,64
Fase Orgânica (maioritariamente colagénio)	4-5
Água	1-4

Histologicamente apresenta os prismas de HAp, interligados pelo esmalte interprismático, sendo que os prismas se estendem à junção amelo-dentinária (JAD) de forma perpendicular. Em média, a sua largura prismática é de 30 nm e o seu comprimento é de 160 nm (Perdigão et al., 2013).

Na década de 1950 a dentisteria restauradora foi revolucionada, quando Buonocore (1955) demonstrou a elevada resistência da ligação da resina ao esmalte, através do pré-tratamento da superfície do tecido duro com ácido ortofosfórico (H₃PO₄) a 85%. Em resultado deste trabalho, as metodologias de aplicação de adesivos ao esmalte

têm permanecido como uma prática corrente (Coelho et al., 2012; Sofan et al., 2017). Atualmente, a concentração média mais comum de H_3PO_4 é de 37%, apesar de alguns autores terem demonstrado que também é possível obter bons resultados adesivos com concentrações de ácido ortofosfórico ainda mais baixas (Gandhi, Kalra, Goyal, & Sharma, 2018; J Perdigão et al., 2013). Na Figura 1 pode ser observada uma superfície de esmalte após condicionamento com ácido ortofosfórico a 37%.

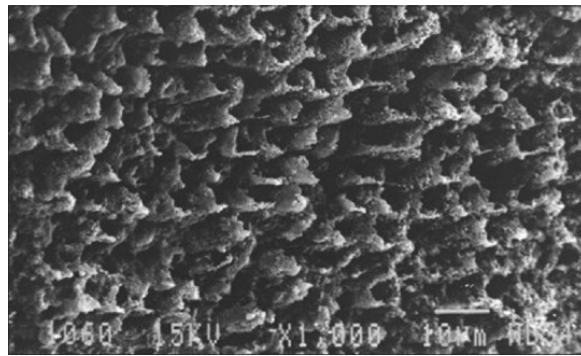


Figura 1 - Microfotografia por microscopia eletrônica de varrimento a 1000 × representativa do condicionamento ácido do esmalte com H_3PO_4 a 37%. Retirado de Gandhi, Kalra, Goyal, & Sharma, 2018.

Através do condicionamento ácido, o esmalte passa a apresentar superfícies irregulares formando microporosidades (5-50 μm de profundidade, aproximadamente) onde os monómeros resinosos se infiltram, por capilaridade (Perdigão, 2007; Van Landuyt et al., 2007). Após a infiltração dos monómeros por atração capilar, estes copolimerizam, formando-se os *resin tags* (prolongamentos resinosos - Figura 2), que promovem a retenção micromecânica, uma vez que penetram no interior do esmalte (Cardoso et al., 2011; Rokaya, Srimaneepong, Sapkota, & Qin, 2018; Van Meerbeek et al., 2003).

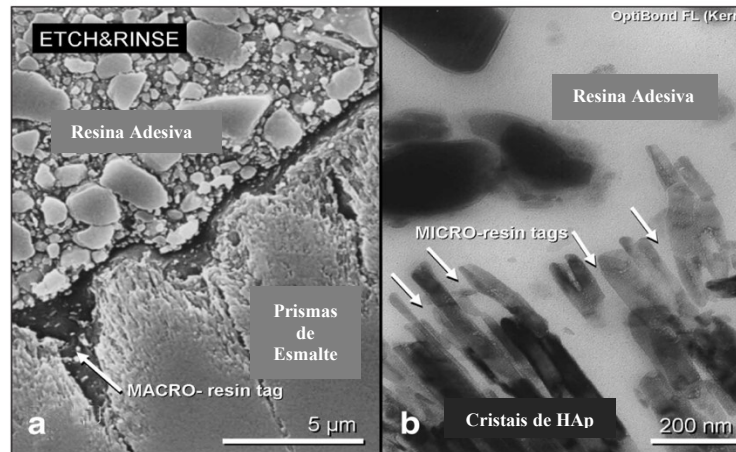


Figura 2 - Representação da interface esmalte/resina adesiva. Legenda: “MACRO” representa a infiltração e a polimerização da resina adesiva *in situ* entre os prismas de esmalte adjacentes; “MICRO” contribuem para a eficácia da ligação/interface, envolvendo cristais individuais de HAp. Adaptado de Van Meerbeek et al., 2003

2.2. Dentina

A dentina é o maior constituinte da estrutura dentária, e desta forma, é fulcral o conhecimento da sua estrutura, assim como das suas propriedades mecânicas, morfológicas e químicas para a área da dentisteria, e, por conseguinte, do tratamento da cárie dentária (Miyazaki et al., 2014; Silva e Souza et al., 2010).

Estruturalmente (Tabela 3), cerca de 50-70% do seu volume é compreendido por material inorgânico, 20-30% por material orgânico, sendo os restantes 10-20% constituídos por água (Sofan et al., 2017).

Tabela 3 - Composição da Dentina (% volume). Adaptado de Sofan et al., 2017

Componente	Dentina (% volume)
Fase inorgânica (maioritariamente hidroxiapatite)	50-70
Fosfato de Cálcio (proporção)	1,56
Fase Orgânica (maioritariamente colagénio)	20-30
Água	10-20

A matéria inorgânica, tal como no esmalte, é composta principalmente por HAp, todavia com dimensões reduzidas. Relativamente à composição do material orgânico, 90% é colagénio maioritariamente do tipo I e em menor quantidade do tipo III e V. Para

além de colagénio cuja função principal é a manutenção da integridade dos cristais de HAp (inorgânico), existe ainda na constituição orgânica da dentina, componentes como fosfolípidos, fosfoproteínas e proteoglicanos que estão presentes nos espaços entre as fibras de colagénio, acumulando-se perifericamente aos túbulos dentinários (Ritter et al., 2019).

Este tecido mostra uma constituição tubular, em que os túbulos se ligam à JAD, tendo uma aparência de um cone invertido com, aproximadamente, 0,9 µm de diâmetro junto à JAD e cerca de 2,5 µm junto à polpa (Perdigão et al., 2013).

Relativamente ao desenvolvimento histológico, primeiro a dentina (ou pré-dentina como alguns autores defendem) é constituída por uma camada desmineralizada localizada na porção pulpar; em seguida, e por ação de proteínas de colagénio, é gradualmente mineralizada (Perdigão et al., 2013).

O processo de adesão à dentina, ao contrário do que sucede com o esmalte, apresenta um maior número de condicionantes como a sua estrutura heterogénea (nível estrutural e orgânica) e a humidade intrínseca, pelo que se torna desafiante e imprevisível (Coelho et al., 2012; Miyazaki et al., 2014).

No que respeita ao mecanismo de adesão, os adesivos podem interagir com o tecido dentinário de forma química, mecânica ou através da combinação destas. No que concerne à retenção dos monómeros da resina adesiva, que posteriormente são infiltrados nas microporosidades previamente criadas, o mecanismo mais importante é o micromecânico (Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Turp, Sen, Tuncelli, & Özcan, 2013).

À semelhança do que acontece no esmalte, o acondicionamento prévio com ácido ortofosfórico proporciona a infiltração do adesivo, desmineralizando o tecido dentinário e criando porosidades na rede de colagénio, como ilustrado na Figura 3 (Cardoso et al., 2011; Coelho et al., 2012; Van Meerbeek et al., 2003).

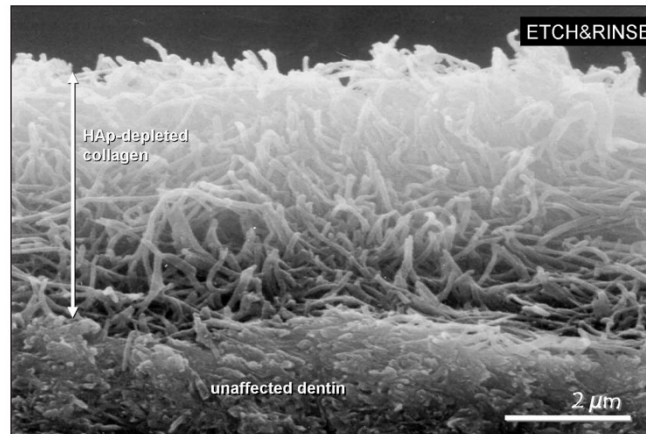


Figura 3 - Fotomicrografia por Microscopia eletrônica de varrimento por emissão de campo, apresentando a dentina após o condicionamento do H_3PO_4 a 35%, durante 15 segundos. Pode ser observado do efeito da desmineralização, expondo o colagénio até 4-5 μm . Adaptado de Van Meerbeek et al., 2003

Efetivamente, como referido anteriormente, o processo de adesão à dentina é desafiante uma vez que existem várias condicionantes (Breschi et al., 2013; Perdigão et al., 2013; Tjäderhane, 2015), que importa ressaltar:

a) Morfologia e fisiologia heterogénea

Para além do decréscimo da sua composição mineral, a dentina cariada contém o dobro da percentagem de água quando comparada com a dentina sã. Por outro lado, o processo cariogénico está ainda relacionado com alteração/redução de algumas das suas propriedades mecânicas como a dureza, tornando a dentina suscetível a falhas coesivas.

b) Molhabilidade

O contacto íntimo entre a dentina e o adesivo é dependente da molhabilidade, que é caracterizada pelo ângulo de contacto formado entre o líquido e o substrato. Assim, a molhabilidade é maior quanto menor for esse ângulo formado. Por sua vez, o ângulo formado está intrinsecamente interligado a propriedades com a energia de superfície e a tensão de superfície do material restaurador. Ora, a energia de superfície do tecido dentário é caracterizada pela sua capacidade de fragmentar as ligações intermoleculares da resina adesiva, enquanto a tensão superficial do adesivo é responsável por evitar o espalhamento efetivo do adesivo.

c) Hidratação do colagénio

A hidratação das fibras de colagénio é necessária à impregnação dos monómeros, assim, se houver um colapso das mesmas não é possível uma difusão adequada.

d) Humidade

A dentina tem um ambiente tipicamente hidrófilo, ao inverso dos monómeros adesivos utilizados no *bond* que são hidrofóbicos. A dentina quando tem cárie, o seu conteúdo mineral diminui, uma vez que o ácidos e/ou os monómeros acídicos conseguem desmineralizar em maiores profundidades, exponenciando a água residual. Assim, a camada híbrida formada torna-se mais fina e com menor permeabilidade.

e) Espessura após a eliminação da cárie

Após a eliminação da cárie, as forças adesivas na dentina mais profunda são menores que na dentina superficial.

f) Limitação do grau de conversão da reação de polimerização

O grau de conversão é determinado através do número de monómeros combinados que dão origem ao polímero, influenciando as suas propriedades, isto é, o grau de conversão da reação de polimerização é definido pela quantidade de cadeias poliméricas formadas, traduzindo desta forma a extensão da reação (Cadenaro et al., 2019).

Para que aconteça a conversão total do monómero é necessário que sejam criadas as condições necessárias. Segundo a literatura, os monómeros dimetacrilato exibem, todavia, no fim da reação de polimerização, uma grande percentagem de monómeros residuais (Cadenaro et al., 2019; Ozturk, Cobanoglu, Cetin, & Gunduz, 2013).

Segundo Ozturk *et al.*, 2013, sob condições de radiações convencionais, o grau de conversão varia entre os 55% a 75%..

O grau de conversão pode ser também influenciado por características das resinas compostas como a composição química da matriz (monómeros), concentração do iniciador, tipo, tamanho, cor, e por fatores relacionados com a energia fornecida pelo fotopolimerizador (Sideridou, Tserki, & Papanastasiou, 2002; Zhang & Wang, 2013).

g) Longevidade

A longo prazo, a degradação adesiva pode acontecer devido aos fenômenos de hidrólise, lixiviação da resina e/ou biodegradação enzimática e/ou bacteriana.

Por outro lado, durante a instrumentação mecânica ao nível dos tecidos, é formada uma camada denominada *smear layer*, um outro fator importante, na adesão aos tecidos dentários, como no protocolo ou estratégia de aplicação do adesivo escolhido (*self-etch* ou *etch-and-rinse*).

3. *Smear-layer* ou camada de detritos

A *smear-layer* (Figura 4) foi identificada pela primeira vez por Eick (1970), através da microscopia eletrônica de varrimento (MEV), e corresponde a uma camada de detritos que dificulta a adesão à dentina.

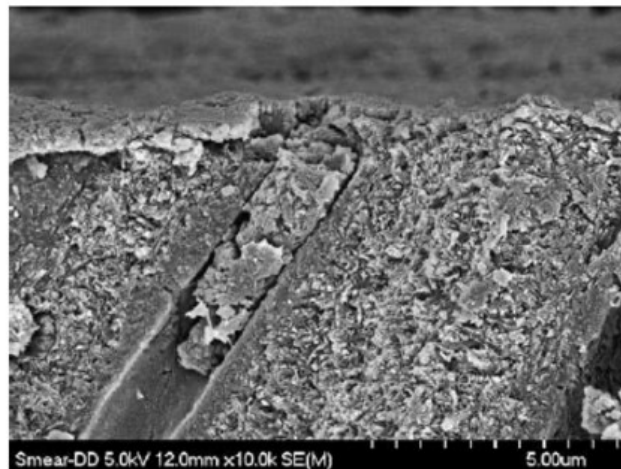


Figura 4 - Imagem da *smear layer* obtida por microscopia eletrônica de varrimento Retirado de Perdigão, 2007

A *smear-layer* é composta pelos detritos orgânicos e inorgânicos decorrentes de tratamento realizado por materiais manuais ou rotatórios, aquando o preparo cavitário (Perdigão, 2007; Sezinando, 2014; Sofan et al., 2017). Trata-se de uma camada com uma espessura de aproximadamente 0,5-2 µm, variando consideravelmente tanto em tamanho como em morfologia, consoante a técnica de preparação cavitária (Spencer et al., 2010).

Considerando a dentina, a *smear layer* à sua superfície é composta por HAp fraturada, colagénio que sofreu desnaturação e algumas bactérias. Mesmo após o procedimento de lavagem, esta camada à superfície da dentina tem cerca de 0,05-1 µm de diâmetro, e em conjunto com a água, forma uma superfície porosa com uma espessura que oscila entre os 0,5-2 µm (Carvalho, Manso, Geraldini, Tay, & Pashley, 2012; Sofan et al., 2017).

Durante o procedimento, os resíduos penetram nos túbulos e, por consequência, existe uma diminuição de, aproximadamente, 86% da permeabilidade da dentina. Aos resíduos incorporados nos túbulos dá-se a designação de *smear plugs* (Miyazaki et al., 2014).

A presença desta camada amorfa constituída por resíduos inorgânicos – HAp – e orgânicos – colagénio desnaturado – representa uma importante variável na resistência e durabilidade da interface dentina-resina (Sezinando, 2014).

Da mesma forma, no caso do esmalte, a sua superfície é coberta pela camada supracitada, constituída na sua essência por fragmentos de cristais de HAp, com alguma rugosidade, podendo apresentar fendas de amplitude considerável (Tay & Pashley, 2005).

Importa ainda salientar que as microporosidades da camada de detritos apresentam permeabilidade ao fluido dentário, um contributo para a instabilidade hidrolítica (Perdigão et al., 2013).

4. Hybrid layer

A camada híbrida ou *hybrid layer* (ilustrada na Figura 5) é formada após a infiltração dos monómeros adesivos na estrutura do tecido dentário, que sofreu desmineralização pelo ataque ácido. Esta camada resistente e hidrofóbica apresenta, em média, uma espessura de 3 a 6 µm.

Na verdade, no caso da adesão ao esmalte, esta camada compreende os monómeros adesivos que se infiltraram após o ataque ácido, impregnando-se nos cristais de hidroxiapatite, individualmente, criando os *resin tags* (Figura 5) (Alex, 2015; Silva e Souza et al., 2010).

Relativamente à adesão na dentina, os monómeros hidrofílicos resinosos interagem através das fibrilhas de colagénio expostas à superfície, em consequência do ataque ácido prévio (Cadenaro et al., 2019).

Segundo Tjäderhane (2015), a deposição de uma camada híbrida na adesão ao tecido dentinário, confere uma maior força de adesão, promovendo a resistência do contacto da resina com o substrato dentinário e aumentando a estabilidade da interface. O mesmo autor defende que a formação da *hybrid layer* é afetada pelo procedimento. Fatores como o tempo disponível para a realização da técnica, a percentagem de água (essencial para a exposição das fibras de colagénio) ou as limitações inerentes à polimerização dos monómeros, são apresentados como condicionantes às forças de adesão (Tjäderhane, 2015).

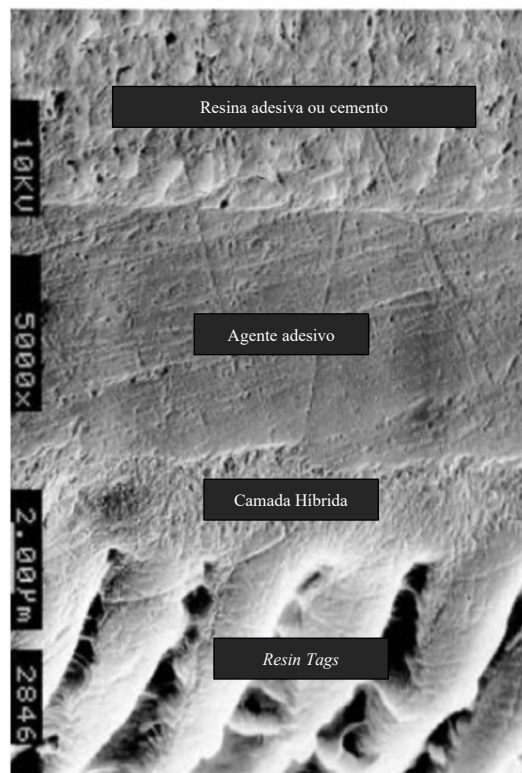


Figura 5 - Imagem representativa da interfase adesiva na dentina, observando-se a camada híbrida e *resin tags* Adaptado de Alex, 2015.

5. Sistemas Adesivos

Um sistema adesivo é considerado como o elemento fundamental na promoção da interface de união entre o tecido dentário e o material restaurador, promovendo a integridade e a longevidade da restauração odontológica (Abad-Coronel, Naranjo, & Valdiviezo, 2019). Os sistemas adesivos, qualquer que seja o seu modo de atuação, são

constituídos, essencialmente, por três componentes: - pelo ácido, *pelo primer* e pela resina adesiva (*bond*).

5.1.Composição

5.1.1. Primer

O *primer* constitui o início da formação da *hybrid layer* e é composto por uma solução de monómeros em solventes orgânicos. O 2-hidroxietil-metacrilato (HEMA; Figura 6) tem sido o monómero mais utilizado na prática clínica devido ao baixo peso molecular (130,14 g/mol) e pela facilidade de difusão na estrutura dentária (Zhang & Wang, 2013).

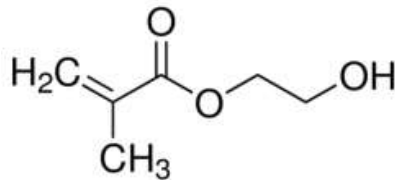


Figura 6 - Estrutura química do 2-hidroxietil-metacrilato (HEMA). Retirado de Zhang & Wang, 2013

Efetivamente, o HEMA é um monómero de metacrilato que apresenta uma estrutura considerada ideal de acordo com a função do *primer*. Sabe-se que o monómero principal deste constituinte dos sistemas adesivos deve apresentar dois grupos funcionais: um grupo polar com radicais hidroxilo (-OH) ou carboxilo (-COOH), que pelo seu carácter hidrófilo tem afinidade para a superfície húmida da dentina, ou seja, o colagénio exposto; e um grupo mais hidrofóbico (que no caso do HEMA é um grupo metileno - CH₂) com capacidade para co-polimerizar com os monómeros da resina (Kwon, Park, Zhu, & Yang, 2015; Van Landuyt et al., 2007).

O HEMA é o metacrilato, que no caso do tecido dentinário, é responsável pela melhoria da molhabilidade e, por conseguinte, da promoção da re-expansão da rede de colagénio para que numa fase posterior seja infiltrada a resina. Todavia, ao longo dos últimos anos têm-se encetado esforços no sentido de diminuir a utilização de monómeros fortemente hidrofílicos como o HEMA, substituindo-os por uretano dimetacrilato (UDMA) ou trietilenoglico-dimetacrilato (TEGDMA), visto que o uso do HEMA tem

estado associado a uma menor taxa de conversão (Barszczewska-Rybarek, 2014; Yu, Liu, & He, 2014; Yu, Liu, He, He, & Lin, 2015).

Para além do exposto, este monómero ácido (HEMA) apresenta ainda como desvantagem a presença de apenas um único grupo polimerizável, colocando-o numa posição mais propensa à hidrólise, ao invés de outros monómeros dimetacrilato que têm na sua estrutura dois grupos polimerizáveis (Yu et al., 2014).

5.1.2. Resina Adesiva (*Bond*)

Após a aplicação do *primer* segue-se o *bond* também designado *de* resina adesiva. Ao contrário da estrutura funcional do *primer* descrita no subcapítulo anterior, o *bond* é composto por monómeros resinosos hidrofóbicos, ligando-se ao *primer* quimicamente, e superficialmente, à camada híbrida.

O *bond* é composto por uma matriz orgânica polimérica, constituída frequentemente por dimetacrilatos (Yu et al., 2014). Assim, atualmente a matriz orgânica compreende um polímero de baixo peso molecular, nomeadamente, o bisfenol glicidil-dimetacrilato (Bis-GMA; Figura 7) e o UDMA (Figura 8) (Barszczewska-Rybarek, 2009; Sideridou et al., 2002; Yu et al., 2014). Tanto um como outro apresentam, nos extremos da sua cadeia, uma ligação dupla carbono-carbono que, por conseguinte, pode polimerizar por adição.

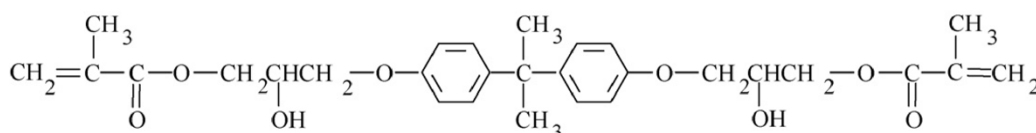


Figura 7 - Estrutura química do Bis-GMA. Retirado de Barszczewska-Rybarek, 2009

O Bis-GMA é um éster aromático de um dimetacrilato sintetizado a partir de uma resina epóxica (etilenoglicol de Bisfenol A) e de metacrilato, cujo seu peso molecular é de 512 g/mol, sendo superior ao HEMA, UDMA e TEGDMA (Sideridou et al., 2002; Yu et al., 2014).

Este monómero é uma molécula longa com duplas ligações de carbono reativas nas extremidades e contém estruturas aromáticas que lhe conferem rigidez. Na sua constituição molecular contém ainda grupos hidroxilo (-OH) capazes de se ligar

fortemente a átomos de hidrogénio, responsáveis pela alta viscosidade deste monómero, uma vez que aumentam a sua interação intermolecular, e conseqüentemente, dificultam a sua mobilidade e o deslizamento entre cadeias (Sideridou et al., 2002).

Desta forma, o Bis-GMA tem sido largamente utilizado como uma base monomérica em materiais dentários restauradores poliméricos uma vez que apresenta propriedades mecânicas como: baixa contração volumétrica, baixa capacidade de difusão e baixa volatilidade (Yu et al., 2014). Todavia, em condições ambiente, os grupos hidroxilo presentes na sua estrutura são responsáveis por uma alta viscosidade, e apresentam um elevado peso molecular quando comparado a outros monómeros dimetacrilato. Para além do exposto, tem uma baixa taxa de conversão de ligações duplas quando polimerizado (Yu et al., 2015).

A fim de superar estes inconvenientes, apesar de em menor proporção, tem sido utilizado o UDMA (Figura 8). O UDMA tem menor peso molecular (417 g/mol) e apresenta como características: a sua flexibilidade (núcleo alifático flexível) e dois grupos metacrilato polimerizáveis (atuam como um *crosslinker*) (Barszczewska-Rybarek, 2009).

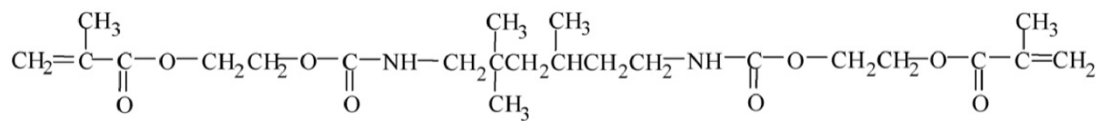


Figura 8 - Estrutura química do UDMA. Retirado de Barszczewska-Rybarek, 2009

Comparativamente ao Bis-GMA, o UDMA tem uma menor viscosidade, uma ligação altamente flexível na sua estrutura responsável pela sua elevada convertibilidade de ligação dupla, melhorando, assim, tenacidade dos compósitos de resinas baseadas nestes monómeros (Yu et al., 2014).

Na verdade, o UDMA pode ainda atuar como diluente na tentativa de diminuir a viscosidade do adesivo e aumentando o grau de conversão de outro monómeros contido na mistura como é o caso, por exemplo do Bis-GMA. Numa reação de ambos, os grupos hidroxilo tornam o sistema monomérico menos hidrofílico.

Para além do exposto, segundo Papakonstantinou, Eliades, Cellesi, Watts, & Silikas (2013), devido à viscosidade inerente a dimetacrilatos com o Bis-GMA e o UDMA, deve ser adicionado um diluente.

Desta forma, como diluente, o mais utilizado é efetivamente o trietilenoglicodimetacrilato (TEGDMA; Figura 9), um monómero de baixo peso molecular, sendo uma molécula linear relativamente flexível, apresentando ligações insaturadas de carbono nas suas extremidades (Papakonstantinou et al., 2013).

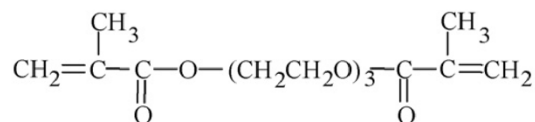


Figura 9 - Estrutura química do TEGDMA. Retirado de Barszczewska-Rybarek, 2009b

Sucintamente, este monómero TEGDMA, de elevado coeficiente de penetração e diminuta viscosidade, é essencialmente adicionado a outros monómeros com o Bis-GMA, com o propósito de reduzir a viscosidade dos sistemas adesivos. Contudo, alguns autores descrevem que o TEGDMA pode contribuir para o aumento da contração da polimerização, o que afeta do ponto de vista negativo as forças de resistência adesiva (Yu et al., 2014)

Recentemente, foi reportado (Yu et al., 2014) um novo macrómero dendrítico, derivado do 2-cianoetilo de metacrilato (G-IEMA; Figura 10) como alternativa para monómero base das resinas adesivas, uma vez confere melhores propriedades físico-químicas e mecânicas aos adesivos. Nomeadamente, contribui para a melhoria da taxa de conversão e diminuição da contração da polimerização, entre outras, em comparação com o Bis-GMA (Yu et al., 2014).

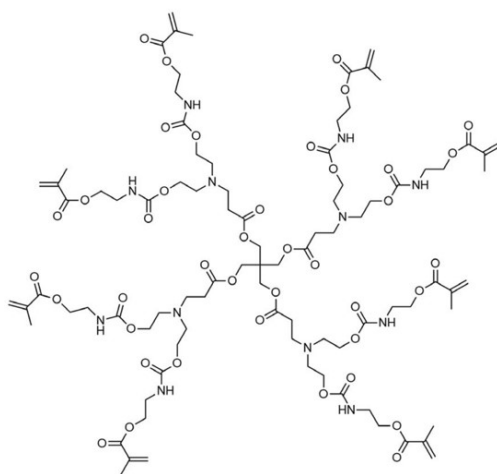


Figura 10 - Estrutura química do G-IEMA. Retirado de Yu, Liu, He, He, & Lin, 2015

5.1.3. Solventes

A formulação dos adesivos dentários também é constituída por solventes como a água, ou orgânicos como o etanol e acetona (Silva e Souza et al., 2010).

Este componente vai proporcionar a dissolução dos monómeros resinosos, contribuindo para a obtenção de uma mistura mais homogénea entre estes e os substratos dentários (Van Landuyt et al., 2007).

Por um lado, a utilização de solventes promove maior molhabilidade com consequente diminuição da viscosidade e uma maior penetração, que confere uma maior difusão dos adesivos nos tecidos dentários. Por outro lado, uma das suas limitações está relacionada com o excesso de água (solvente) que quando não é totalmente evaporada, dificulta o condicionamento ácido. Isto é, a não evaporação total dos solventes compromete a polimerização, tendo consequências diretas no grau de conversão (Borges, Chasqueira, & Portugal, 2009).

Os solventes mais utilizados são a água, o etanol, a acetona ou a combinação de ambos. Na literatura a acetona é considerada como o melhor solvente para transportar a resina composta adesiva na dentina húmida. E, embora o álcool funcionar dentro mesmo mecanismo, tem menor capacidade de dissolução de monómeros, possui uma pressão de vapor quatro vezes mais baixa comparativamente com a acetona (Van Meerbeek et al., 2003)

5.2. Classificação

A classificação dos sistemas adesivos foi sendo atualizada ao longo dos tempos como consequência das modificações nele introduzidas, conforma esquematizado na Figura 11: (Sofan et al., 2017)

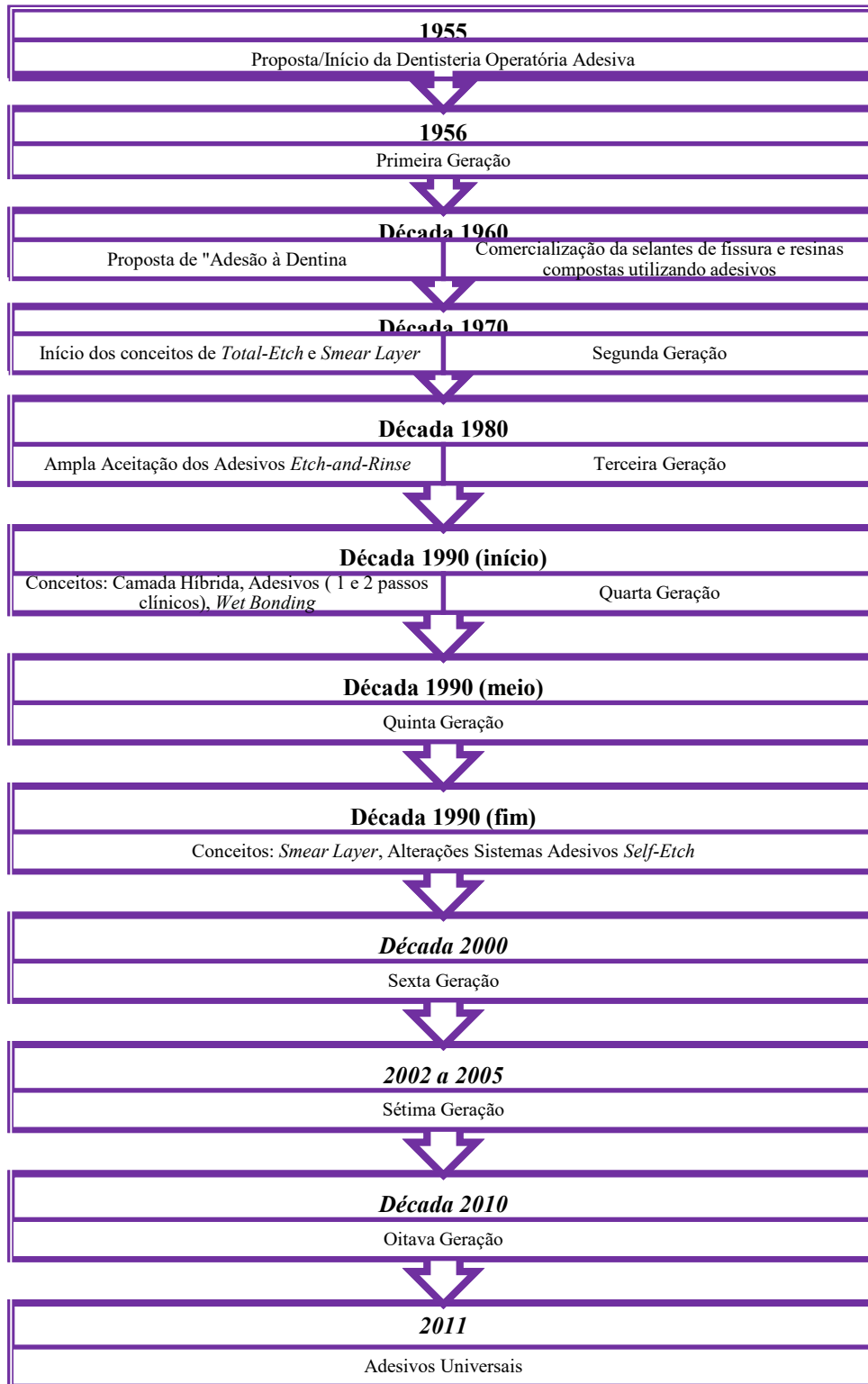


Figura 11 - Evolução dos sistemas adesivos. Adaptado de Sofan et al., 2017

De acordo com os diversos métodos aplicados, podem-se classificar os sistemas adesivos dentários de acordo com:

5.2.1. Geração

A geração dos adesivos diz respeito à evolução dos mesmos ao longo dos anos, não só em termos das suas características, como da disponibilidade comercial (Coelho et al., 2012). Alguns autores defendem que esta classificação (Figura 12) se encontra obsoleta, e é usada apenas por questões de *marketing* e *merchandising* (Sezinando, 2014).

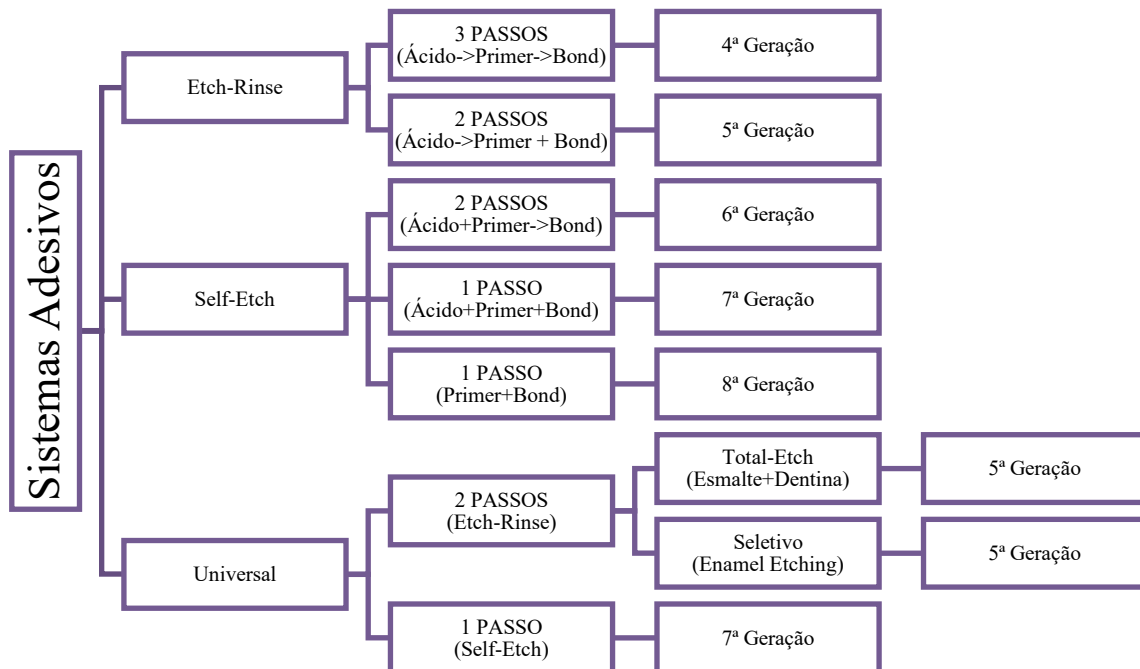


Figura 12 - Classificação dos sistemas adesivos segundo a sua geração, mecanismo de remoção da *smear layer* e número de passos clínicos. Adaptado de Sofan et al., 2017

5.2.2. Mecanismo de remoção da *smear-layer*

Esta classificação relaciona-se com a estratégia adesiva da remoção da camada de detritos formada durante o tratamento. Compreende os sistemas *Etch-and-Rinse* (ER) nos quais existe a remoção total da *smear layer* através do condicionamento ácido e, numa fase posterior, lavagem; e os sistemas, *Self-Etch* (SE), habitualmente designados de

autocondicionantes, no qual a *smear layer* é incorporada na camada híbrida (Coelho et al., 2012; Miyazaki et al., 2014; Sofan et al., 2017).

5.2.3. Número de passos clínicos

Esta classificação (Figura 13) está intrinsecamente ligada com a mencionada na secção anterior, uma vez que os passos clínicos se referem aos necessários para a aplicação dos sistemas ER e SE (Coelho et al., 2012).

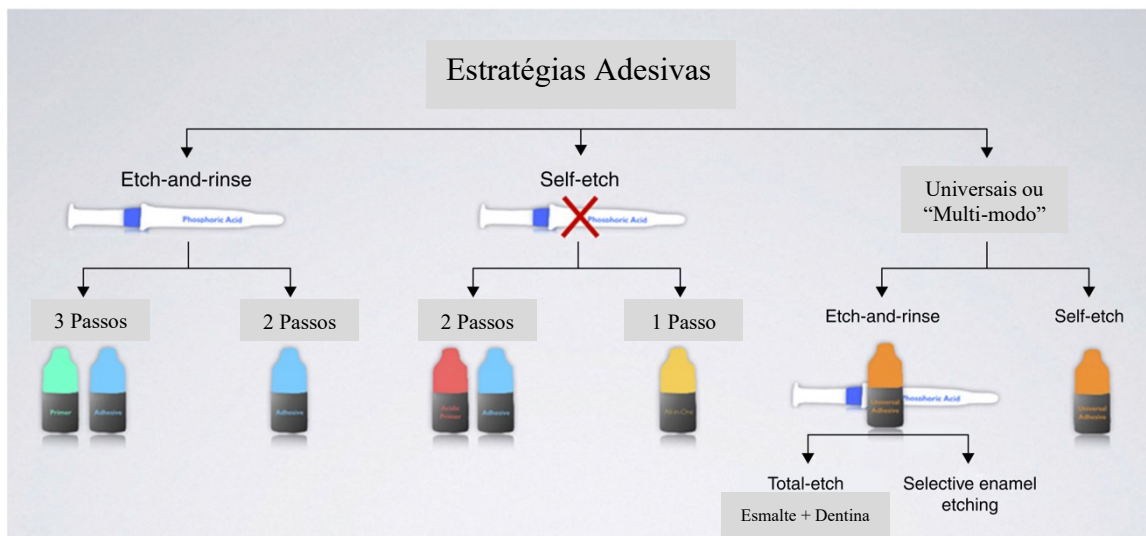


Figura 13 - Esquema ilustrativo da classificação contemporânea dos sistemas adesivos segundo Sezinando, 2014.

5.3. Sistemas adesivos *Etch-and-Rinse*

Estes sistemas ER, e de acordo com o explicado acima, dependendo do protocolo clínico utilizado no momento do tratamento, são normalmente subdivididos em sistemas de três e dois passos (Figura 14). Apesar de, em ambos, o ácido ser aplicado em separado, se for instituído um sistema de três passos, considera-se a utilização do *primer* e do adesivo em separado (Miyazaki et al., 2014; Silva e Souza et al., 2010).

Assim, tanto em sistemas de dois como de três passos, é aplicado ácido, normalmente, H_3PO_4 a 37% ($pH \approx 0,9$), condicionando o substrato dentário que, em seguida, é submetido à aplicação de água que tem como objetivo a remoção do ácido, mantendo o tecido dentinário desmineralizado e hidratado (Giannini, Makishi, Paula,

Ayres, & Moreira, 2015). De salientar, que o pH baixo da solução de ácido ortofosfórico apresenta propriedades antibacterianas (Sezinando, 2014).

Sumariamente, é removida o excesso de água e subsequentemente, o *primer* e o *bond* são infiltrados nas microporosidades, criadas pelo acondicionamento ácido, formando a camada híbrida (Perdigão et al., 2013).

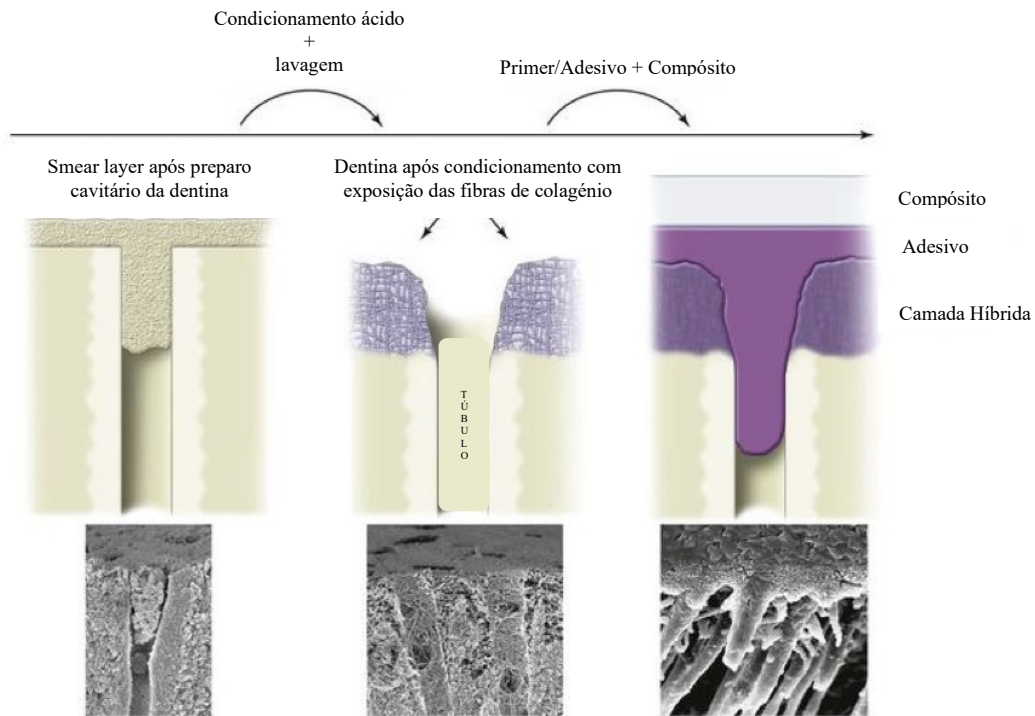


Figura 14 - Esquema de adesão ao tecido dentinário através da estratégia *etch-and-rinse*. Adaptado de Perdigão et al., 2013

5.4.Sistemas adesivos *Self-Etch*

Por seu turno, os sistemas adesivos SE, em comparação com os sistemas ER, apareceram com o propósito de simplificar a estratégia adesiva com a diminuição do número de passos clínicos, e conseqüentemente, do seu tempo de aplicação (Perdigão, 2007).

A estratégia SE fundamenta-se na utilização de uma solução de monómeros ácidos, que em simultâneo, desmineralizam e se infiltram, tanto no esmalte como na dentina. Desta forma, a camada de detritos, entretanto formada, é dissolvida parcialmente, incorporando a camada híbrida que se forma (Giannini et al., 2015; Yoshida & Inoue, 2012), conforme ilustrado na Figura 15.

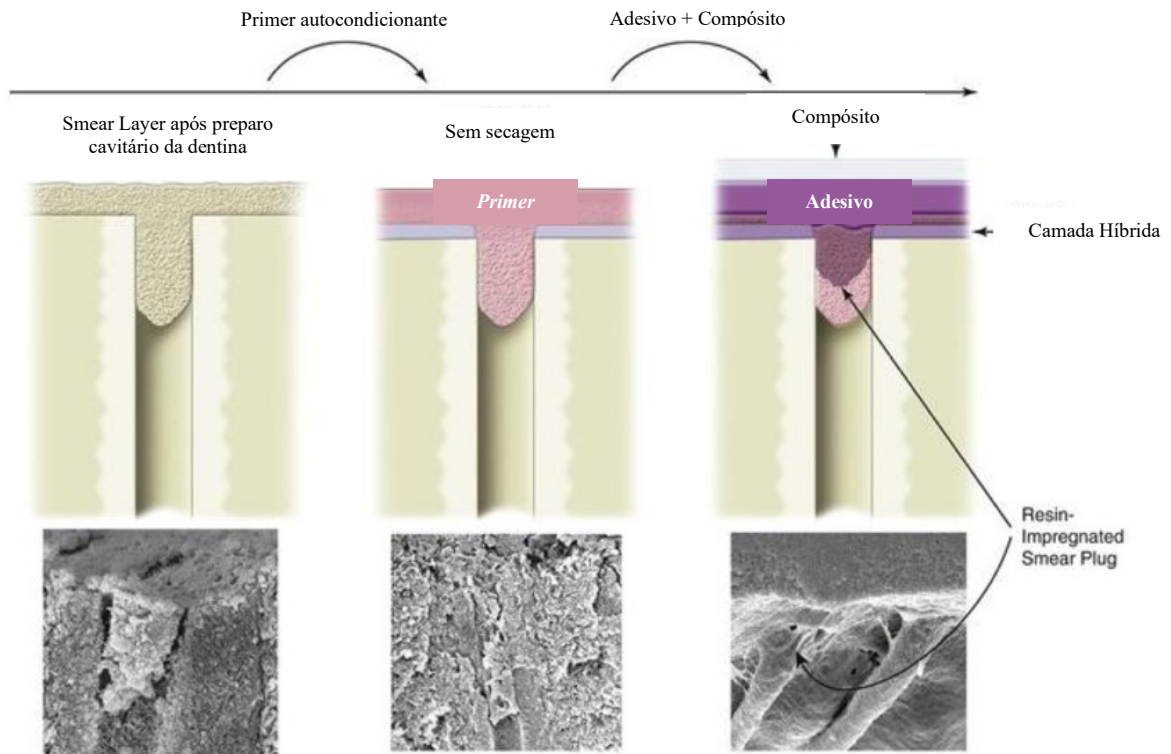


Figura 15 - Esquema de adesão ao tecido dentinário segundo a estratégia self-etch. Retirado de Perdigão et al., 2013

Independentemente do número de passos clínicos, os sistemas SE são constituídos por soluções aquosas compostas por monómeros funcionais acídicos. Sucintamente, e com o avançar dos anos, os sistemas adesivos SE foram reduzidos de dois para um passo, no qual os componentes (ácido, *primer* e *bond*) estão presentes numa só formulação. (Cardoso et al., 2011; Silva e Souza et al., 2010).

5.5. Sistemas adesivos universais

Os sistemas adesivos universais surgiram em resposta às exigências atuais na prática clínica da dentisteria. Estes para além de tornarem o procedimento mais rápido, aumentam a durabilidade da interface dentina-resina (Sezinando, 2014).

Efetivamente, os novos sistemas denominados de “universais” também são comumente designados de “multimodo” (Figura 12), uma vez que tanto são utilizados segundo uma estratégia de dois passos *etch-and-rinse* ou como sistemas de um único

passo (*self-etch*), permitindo que seja o médico dentista a escolher a estratégia indicada a cada caso clínico (Sezinando, 2014).

Assim como nos sistemas SE, os sistemas universais também têm na sua constituição monómeros acídicos funcionais com vista à promoção de uma adesão química, todavia, o seu pH varia entre 2,2 e 3,2, aproximadamente, contribuindo para uma boa adesão, apesar de alguns autores apresentarem resultados que sugerem que a adesão ao esmalte é mais difícil (Perdigão et al., 2013; Yoshida & Inoue, 2012; Zhang & Wang, 2013).

6. A adesão na atualidade

O objetivo geral dos sistemas adesivos atuais centra-se numa adesão eficaz, traduzida pela necessária infiltração de monómeros resinosos nos respetivos tecidos dentários, resultando na longevidade do tratamento (Cadenaro et al., 2019).

Desde o aparecimento dos sistemas adesivos em meados da década de 1950, têm sido desenvolvidos novos materiais adesivos e diferentes estratégias de adesão com o objetivo de aumentar a eficácia adesiva no esmalte e na dentina. No entanto, estes materiais apresentam ainda algumas limitações sendo a microinfiltração e a nanoinfiltração as principais causas que levam à degradação da interface entre o tecido dentário e a restauração e a formação de uma cárie secundária. Por conseguinte, o aparecimento de cáries secundárias está intimamente ligado aos insucessos das restaurações devido à exposição da interface substrato dentário/adesivo.

6.1. Fatores condicionantes da Adesão

O sucesso da adesão nas restaurações odontológicas tem por base uma boa adesão, isto é, uma infiltração eficiente dos monómeros nos tecidos dentários a fim de obter uma camada híbrida homogénea. Como foi explicitado nos subcapítulos anteriores, a formação da camada supracitada no esmalte é, segundo vários autores, eficiente. Por outro lado, na dentina, substrato dentário maioritariamente composto por colagénio, tal não acontece. (Ferracane, 2011).

Assim, se nos centrarmos no tecido dentário mais heterogéneo - a dentina - o fenómeno da adesão e da sustentabilidade da sua interface com a resina, torna-se mais suscetível, como tem sido demonstrado ao longo do presente trabalho.

Se nos centrarmos na estratégia dos sistemas ER, após a aplicação do ácido ortofosfórico a 37%, a parte mineral da dentina, compreendida em 50% do seu peso total, vai ser solubilizada e dissolvida, sendo substituída por água. Neste processo, a dentina fica desmineralizada, e o tecido dentinário passa a ser composto por 30% de fibras de colagénio e 70% de água (Pashley et al., 2013).

Idealmente, no decorrer do processo, esta quantidade de água seria completamente permutada por co-monomeros de resina do sistema adesivo, que por consequência, e juntamente com a percentagem exposta de colagénio, criariam a camada híbrida. No entanto, e segundo a literatura, a completa remoção da água e a eficaz infiltração dos monómeros resinosos nem sempre é conseguida (Breschi et al., 2008; Carvalho et al., 2012; Tay et al., 2003).

Para além do exposto, se o processo de desmineralização acionado pelo ácido for excessivamente profundo (*over etching*), a probabilidade de uma completa infiltração dos monómeros na dentina é diminuída, e conseqüentemente, estamos perante uma resistência adesiva também diminuída (Breschi et al., 2013; Hashimoto et al., 2002).

Na estratégia SE, a integridade da interface adesiva pode ser comprometida pela incorporação na camada híbrida dos monómeros acídicos, e desta forma, afetar o processo de polimerização ou até providenciar a infiltração das restaurações (Cardoso et al., 2011). Este processo denominado como nanoinfiltração, ocorre num espaço nanométrico, delimitado pelas fibras de colagénio parcialmente infiltradas e a camada híbrida. Apesar do espaço criado não permitir a passagem de bactérias, o mesmo é suscetível tanto à degradação hidrolítica como proteolítica.

Na Figura 16 podem ser observados os vários fatores envolvidos na degradação da interface resina-dentina (Zhou, Liu, Zhou, Hannig, & Rupf, 2019).

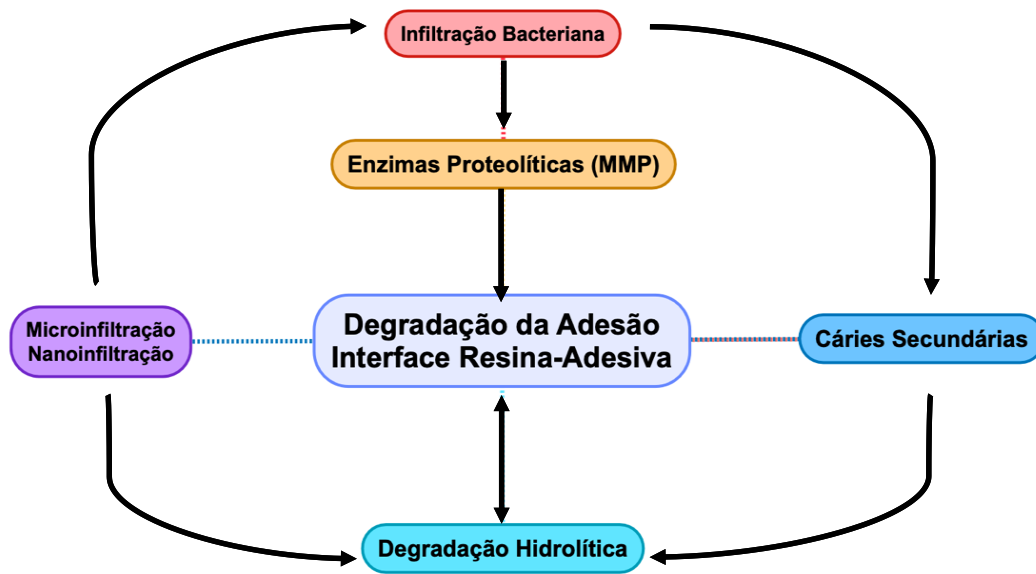


Figura 16 - Fatores envolvidos na degradação da interface resina-dentina. Adaptado de Zhou, Liu, Zhou, Hannig, & Rupf, 2019.

6.1.2. Degradação hidrolítica

6.1.2.1. Por absorção de água

Ao longo do progresso dos sistemas adesivos verificou-se um incremento da percentagem, nas suas formulações, de monómeros de carácter hidrofílico, com o propósito destes se assemelharem e tornarem-se mais compatíveis com a dentina humedecida. Na literatura, são vários os autores que defendem a proporcionalidade direta entre a capacidade de penetração dos monómeros nas porosidades da dentina desmineralizada e o aumento da hidrofília dos adesivos (Tay & Pashley, 2003).

Na verdade, esta elevada hidrofília pode não ser vantajosa, nomeadamente por originar matrizes resinosas com alta suscetibilidade à absorção de água e, porventura, à hidrólise (Zhang & Kern, 2009).

Por exemplo, quanto maior a hidrofília dos monómeros, menor será a evaporação da água, permanecendo a mesma dentro da interface adesiva, e por consequência, o solvente residual aprisionado no material após polimerização cria a possibilidade de gerar canais adicionais sujeitos à introdução de mais água, ampliando a sua absorção e

causando uma deterioração prematura desta interface (Manso, Bedran-Russo, Suh, Pashley, & Carvalho, 2009).

Para além do supracitado, uma elevada quantidade de água que resulta na degeneração da qualidade da interface adesiva, pode ser relacionada com uma separação de fases do adesivo; isto é, uma vez que a maioria dos adesivos tem na sua constituição Bis-GMA (monómero resinoso hidrofóbico), quando este fenómeno acontece, a camada híbrida forma-se com elevada porosidade, caracterizada por partículas de Bis-GMA distribuídas numa matriz rica em HEMA. Ora, como está descrito que o HEMA é instável em meios aquosos, quando exposto a fluídos orais, a fase hidrofílica torna-se passível de degradação (Spencer & Wang, 2002; Yuan, Shimada, Ichinose, Sadr, & Tagami, 2007).

Autores como Felizardo et al. (2011) defendem que a adição de monómeros como o HEMA, uma vez que aumentam a hidrofília da interface adesiva, conferem à mesma elevada suscetibilidade à degradação hidrolítica.

Sucintamente, os sistemas adesivos contemporâneos são efetivamente formados por monómeros hidrofóbicos e hidrofílicos, permitindo um balanço com a água e/ou outros solventes tornando, por um lado, a dentina devidamente humedecida e por outro, proporcionando a citada separação de fases, afetando a interface adesiva (Chimeli et al., 2014).

Por outro lado, se nos focarmos apenas nos sistemas SE, a contaminação por água pode ser responsável por alterar o *primer* no que diz respeito à sua funcionalidade, limitando a sua aptidão de condicionamento e conduzindo a uma polimerização incompleta dos monómeros, uma vez que existe uma diminuição da sua taxa de conversão (Yuan et al., 2007).

6.1.2.2. Por proteases endógenas/ degradação da matriz de colagénio

Atentando ao condicionamento ácido, um dos efeitos secundários do mesmo é a ativação das metaloproteinases (MMP) que estão presentes na dentina. Aquando a adesão do material restaurador ao substrato dentinário, o monómero resinoso deve aderir à matriz de colagénio presente na dentina, já desmineralizada após o ataque ácido. Este processo compromete as fibrilhas de colagénio a um papel determinante na estabilidade e sustentabilidade do material restaurador. Decorrente deste processo, existe a ativação das supracitadas enzimas presentes na matriz extracelular da dentina, responsáveis pela degradação da matriz de colagénio (Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013).

As MMP são proteínas proteolíticas cuja função é a degradação hidrolítica da matriz orgânica – colagénio – da dentina desmineralizada. Todavia, ao serem secretadas pelos odontoblastos, estas encontram-se na forma de proenzimas inativas, sendo a presença de ácido fundamental à sua ativação (Nishitani et al., 2006).

De facto, e como já explicitado na presente monografia, os sistemas adesivos dentários, na sua generalidade, propiciam a ativação das referidas MMP, contribuindo, ainda que inadvertidamente, para uma inadequada e incompleta infiltração por parte dos monómeros resinosos, e por consequência, permitindo a ativação das MMP (Liu et al., 2011; Pashley et al., 2013; Zhang & Kern, 2009).

Na verdade, o ataque hidrolítico realizado pelas MMP acontece tanto nas fibrilhas de colagénio como nos monómeros resinosos. Uma vez que este ataque ocorre apenas na presença de água, a atividade das MMP é maior nos monómeros de resina hidrofílicos (Pashley et al., 2013; Perdigão et al., 2013).

Assim, independentemente dos sistemas utilizados, os adesivos cuja maior componente é hidrofílica, apresentam maior permeabilidade, e desta forma, estão condicionados pela possibilidade de canais de água no interior da *hybrid layer*, mesmo depois da sua polimerização. Este fenómeno é denominado de nanoinfiltração (Cadenaro et al., 2019).

6.1.3. Infiltração incompleta dos monómeros de resina

Autores como Jorge Perdigão et al., 2013 defendem que um dos fatores subjacentes à qualidade da interface adesiva compreende a qualidade da *hybrid layer* constituída. Tal qualidade corresponde a uma adequada impregnação no substrato dentinário, encapsulando de forma total as fibras de colagénio já expostas.

Ora, caso haja uma impregnação imperfeita da matriz desmineralizada, existem fibras de colagénio que não estando cobertas pela resina, ficam expostas. Paralelamente, existe uma disparidade entre a profundidade da camada de colagénio e a infiltração da resina; ou seja, neste processo cria-se uma zona desmineralizada sob a camada híbrida que está exposta e, portanto, se encontra sujeita ao processo de nanoinfiltração (Van Meerbeek et al., 2005). Esta infiltração incompleta pode ser atribuída a inúmeros fatores, nomeadamente o tipo de procedimento, o tipo de solvente e/ou, como discutido anteriormente, às diferenças no carácter hidrofílico/hidrofóbico do adesivo. Comparativamente, como referido noutra secção, monómeros como o HEMA, difundem-

se com maior rapidez que componentes como o Bis-GMA, devido às suas propriedades hidrofílicas e hidrofóbicas, respetivamente.

É de extrema importância referir ainda que, uma incompleta penetração da resina no tecido dentinário desmineralizado pode influenciar a formação de espaços que permitem a infiltração de produtos bacterianos (Hao et al., 2018).

Liu et al. (2011), referiu que apesar da existência da prevenção da degradação das fibras de colagénio expostas, em comparação com as fibras de colagénio impregnadas de resina, as primeiras terão sempre propriedades mecânicas inferiores.

6.1.4. Infiltração de bactérias

A cavidade oral compreende um biofilme rico em centenas de espécies microbianas. A placa bacteriana é, na realidade, um biofilme composto por uma comunidade de bactérias bem estruturadas, aderindo a superfícies húmidas e que se encontram fechadas numa matriz polimérica (Cheng et al., 2017).

Embora a cavidade oral seja altamente rica em microrganismos bacterianos, os próprios materiais restauradores, apesar de terem sofrido uma grande evolução no decorrer dos anos, também eles acumulam uma quantidade substancial de biofilme bacteriano.

Para além do supracitado, todas as condicionantes apresentadas nos subcapítulos anteriores, que comprometem o sucesso do processo odontológico, promovem, inerentemente, a infiltração e difusão da infeção bacteriana.

A adição de moléculas com atividade antibacteriana tem sido eleita como uma estratégia capaz de combater os problemas apresentados para, nomeadamente, garantir que existe uma completa remoção da lesão cariogénica, bem como controlo da placa bacteriana (Almaroof, Niazi, Rojo, Mannocci, & Deb, 2017).

Conforme discutido atrás, uma remoção incompleta da cárie e/ou a presença de placa bacteriana pode influenciar a presença de bactérias ditas patogénicas, as quais podem contribuir para processos de micro- e nanoinfiltração.

Nalgumas estratégias, a necessidade de incorporar agentes antibacterianos nos sistemas adesivos é imperativa, nomeadamente, nos sistemas adesivos SE, uma vez que nesta estratégia, a *smear layer* é dissolvida, incorporando a *hybrid layer*.

Assim, ao longo dos últimos anos tem-se vindo a utilizar moléculas bactericidas, na forma de agentes solúveis como a clorhexidina (CHX), o glutaraldeído e o cloreto de

benzalcónio; monómeros funcionais como o MDPB (compostos de amónio quaternário); ou partículas inorgânicas como a prata e óxido de zinco (Cheng et al., 2017).

III. Nanotecnologia

A nanotecnologia e o seu estudo têm início no século XX, finais da década de 50, quando o físico Richard Philips Feynman deu uma palestra na reunião anual da *American Physical Society*, intitulada “There’s plenty of room at the bottom”. Na apresentação Feynman equacionou as possibilidades e as vantagens que a escala nanométrica traria para ciência (Nature Nanotechnology, 2009).

Esta área de estudo começou a ser desenvolvida através da microscopia de varrimento quando no início da década de 1980, Gerd Binnig e Heinrich Rohrer, começaram a usar instrumentos capazes de visualizar e manipular à escala atômica (Sharma, Jaiswal, Duffy, & Jaiswal, 2019).

Habitualmente, esta tecnologia é definida como a manipulação, observação e medição numa escala menor que 100 nanómetros (Filipe, 2015).

Segundo a norma ISO/TS 80004-1:2015, onde se pode encontrar listadas as diversas definições relacionadas com a área da nanotecnologia, facilitando a comunicação entre pares, a escala “nano” situa-se entre 1 nm e 100 nm (Figura 17). Mais uma vez, recorrendo ao étimo da palavra “nano”, a mesma tem origem grega “nannos” (=anão), representando no mundo científico uma medida de 10^{-9} unidades (Aeran, Kumar, Uniyal, & Tanwer, 2015; Schmalz, Hickel, van Landuyt, & Reichl, 2017).

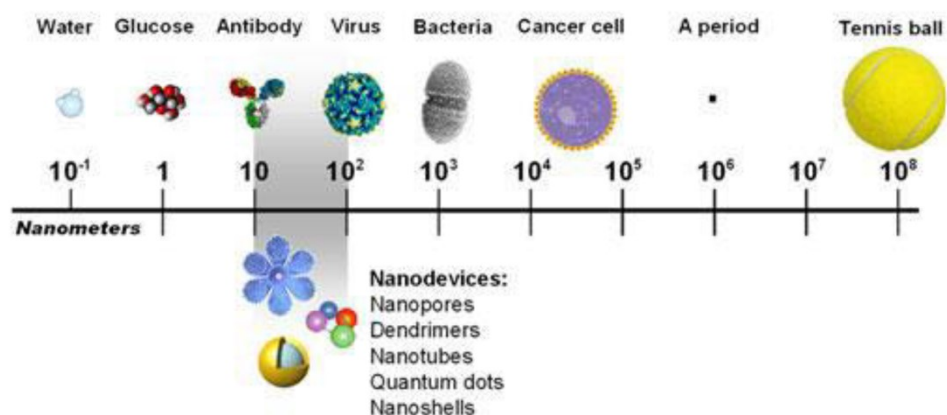


Figura 17 - Nanoescala e nanoestruturas. Retirado de Nikalje, 2015.

Evidentemente que, com o avançar do tempo e da tecnologia, a nanotecnologia e a nanomedicina foram sendo impulsionadas como áreas fundamentais e na resolução de

problemas quotidianos, nomeadamente no desenvolvimento de novos medicamentos (Fornaguera & García-Celma, 2017). Na Figura 18 estão representados alguns exemplos de estratégias de veiculação e vetorização de fármacos com recurso à nanomedicina.

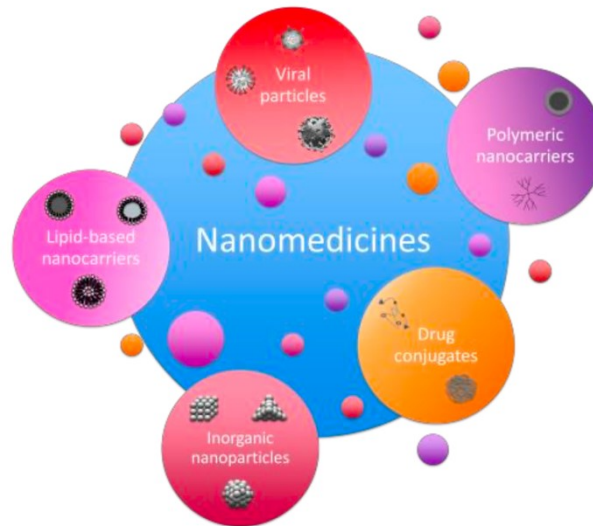


Figura 18 - Representação esquemática dos diferentes tipos de nanomedicamentos. Retirado de Fornaguera & García-Celma, 2017.

1. Nanopartículas e nanomateriais

O termo nanopartícula (NP), refere-se a uma partícula de tamanho nanométrico, independentemente da sua composição, tipo de interação ou aplicação (Nikalje, 2015).

Por seu turno, a definição do termo “nanomaterial” tem gerado alguma controvérsia. No sentido de prevenir qualquer inconsistência, por recomendação da Comissão Europeia (CE, 2011), estes foram definidos como “ um material natural, produzido acidentalmente ou fabricado que contém partículas soltas, agregadas ou aglomeradas, no qual 50% ou mais das partículas apresentam, na distribuição granulométrica, uma ou mais dimensões externas no intervalo 1 nm – 100 nm (Comissão Europeia, 2011).

Com base na definição da CE e na política da própria União Europeia, alguns órgãos reguladores como a EMA – *European Medicines Agency* – divulgaram as suas linhas orientadoras no que diz respeito ao desenvolvimento de medicamentos através da

nanotecnologia. O grupo de trabalho da EMA define nanomedicina como "sistemas concebidos com o propósito de aplicação clínica, com pelo menos um dos componentes à nanoescala, relacionados não só com a nanotecnologia mas também com as características do uso pretendido (via de administração, dose) e as vantagens clínicas esperadas" (Soares, Sousa, Pais, & Vitorino, 2018).

No que diz respeito à FDA (*Food and Drug Administration*), a agência dos EUA, esta não estabelece a sua própria definição de conceitos como “nanotecnologia”, “nanomaterial”, “nanoescala”, uma vez que adotam os significados relacionados com a engenharia de matéria que tenham no mínimo uma extensão na faixa de tamanho de 1 a 100 nm (FDA, 2014; Soares et al., 2018).

De um modo geral, a nanotecnologia refere-se ao “desenvolvimento de materiais e dispositivos de alta *performance* em escalas nanométricas” (Padovani et al., 2015), englobando portanto o uso de nanopartículas.

De facto, as nanopartículas facilitam a veiculação dos fármacos aos seus tecidos-alvo, diminuem os efeitos adversos que podem provocar, assim como os protegem de processos de degradação, seja enzimática e/ou química (Fattal & Vauthier, 2013).

Dependendo do tipo de alvo, é necessário que sejam tidas em consideração variáveis como o tamanho e/ou outros aspetos das nanopartículas (fundamentalmente a composição química, a conformação, a carga e a hidrofília), uma vez que as mesmas influenciam a interação com o meio.

Os fármacos podem sofrer absorção à superfície da nanopartícula ou ser encapsulados; são libertados para exercer o seu efeito terapêutico por difusão, ou através de dissolução da matriz (Fattal & Vauthier, 2013; Kolishetti et al., 2010; Ranganathan et al., 2012).

Para além do explicitado é também importante conhecer os excipientes a utilizar na formulação de cada nanopartícula, podendo os mesmos serem agrupados em polímeros (naturais, sintéticos), lípidos, oligosacarídeos e agentes tensioativos/surfactantes, assim como devem ser biocompatíveis e biodegradáveis, permitir a vectorização e assegurar uma boa estabilidade (Mehnert & Mäder, 2011)

IV. Nanopartículas com interesse em Medicina Dentária

Ao longo dos anos, a nanotecnologia tem sido sucessivamente introduzida na rotina diária, incluindo na Medicina Dentária, nomeadamente no campo da dentisteria e, concretamente, no que diz respeito aos sistemas adesivos (Priyadarsini, Mukherjee, & Mishra, 2018; Soares et al., 2018).

De facto, em meados do ano 2000, nasceu o termo *Nanodentistry*, porque paralelamente aos avanços na nanomedicina, a odontologia também foi evoluindo com a nanotecnologia; na Figura 19 resume-se algumas das suas aplicações (Aeran et al., 2015).

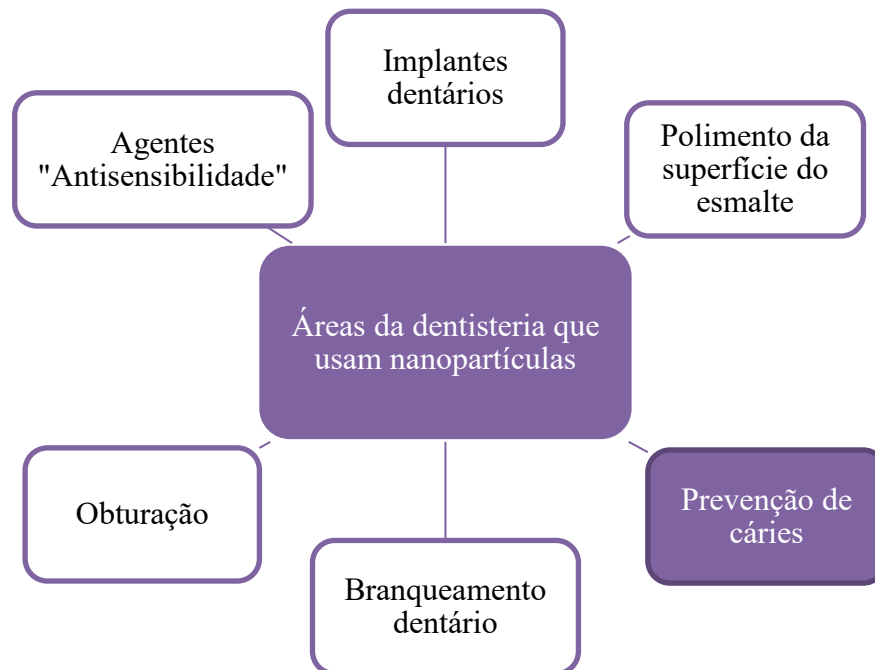


Figura 19 - Aplicações de nanopartículas em dentisteria. Adaptado de Priyadarsini, Mukherjee, & Mishra, 2018.

Com a introdução de nanopartículas nos sistemas adesivos dentários, a viscosidade dos mesmos é modificada, permitindo desta forma o aumento da sua espessura e, deste modo, aliviar as tenções de contração durante a reação de polimerização.

Desta forma, desde que a nanotecnologia foi introduzida na odontologia, foram incorporadas nanopartículas com o objetivo de aumentar a resistência da adesão resina

adesiva/substrato dentário, penetrando na superfície desmineralizada, diminuindo a contração de polimerização (Torres-Méndez et al., 2017).

A par deste objetivo, a incorporação de nanopartículas em sistemas adesivos dentários foi considerada pela promoção do efeito terapêutico, dependendo do tipo de compostos incorporados nas nanopartículas.

Concretamente, esta monografia revisa as nanopartículas incorporadas nos materiais restauradores que trazem consigo melhorias sobretudo no combate antibacteriano e na introdução de compostos remineralizantes, de forma a promover uma interface adesiva eficaz e duradoura.

Em adição, estas estratégias diminuem a incidência de possíveis lesões cariogénicas secundárias (Aeran et al., 2015; AlKahtani, 2018; Elkassas & Arafa, 2017; Upadhyay, 2015).

Os agentes nanoparticulares mais usados nos adesivos dentários são os bactericidas/bacteriostáticos, nomeadamente a prata (Ag^+) e o óxido de titânio (TiO_2), e os iões de fosfato de cálcio (CaP) com intuito de promover a remineralização do tecido dentário afetado (Jun et al., 2018; Melo, Cheng, Weir, et al., 2013; Priyadarsini et al., 2018). Alguns dos exemplos podem ser vistos na Tabela 4:

Tabela 4 - Exemplos da aplicação de nanopartículas na dentisteria e sua respetiva ação

Nanopartículas (Componente)	Ação
Prata (Ag)	Antimicrobiana
Óxido de Zinco (Zn)	Antimicrobiana
Óxido de Titânio (TiO_2)	Antimicrobiana
Derivados de Amónio Quaternário	Antimicrobiana
Fosfato de Cálcio (CaPO_4)	Remineralizadora
Fluoreto de Cálcio (CaF_2)	Remineralizadora

A metodologia utilizada para a incorporação de nanopartículas passa pela adição destes compostos à resina adesiva, podendo os mesmos ser imobilizados na matriz e exercer o seu efeito por contacto ou serem libertados ao longo do tempo (Cheng et al., 2015).

1. Compostos antibacterianos

As estratégias atuais passam pela produção ou incorporação de nanopartículas de moléculas com propriedades antibacterianas, como é o caso de alguns metais, (Franci et al., 2015; Zhang et al., 2012), usadas em dentisteria restauradora (Figura 20).

Efetivamente, a eficácia desta metodologia nanoestruturada assenta na elevada percentagem de área e volume abrangidos, proporcionado uma maior concentração de átomos na área de superfície abrangida. De ressaltar ainda, que o tamanho nanométrico destas partículas facilita a penetração através das membranas celulares, permitindo uma maior atividade antibacteriana (Melo, Guedes, Xu, Rodrigues, & Furtado, 2013).

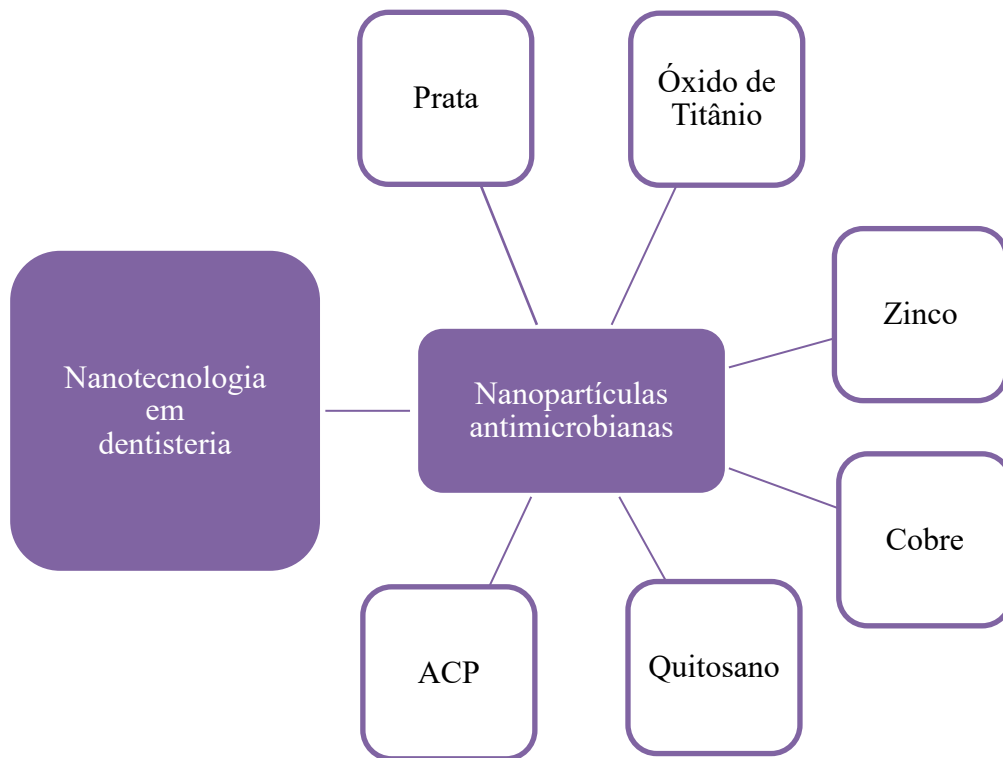


Figura 20 - Esquema representativo da aplicação de nanopartículas antimicrobianas em dentisteria. ACP – Fosfato Cálcio Amorfo. Adaptado de Priyadarsini, Mukherjee, & Mishra, 2018

1.1. Compostos de amónio quaternário

Compostos de amónio quaternário (QAC), são um grupo de catiões, derivados de sais de amónia, constituídos na sua estrutura por dois grupos: um grupo amónio quaternário e um grupo metacrilato. No primeiro, os quatro iões de hidrogénio ligados ao átomo de azoto são substituídos por quatro grupos alquilo, como representado na Figura 21. A fórmula geral descritiva é R_4NX , sendo que o grupo -R (alquilo) pode ser igual ou diferente (Zhang et al., 2018).

Os derivados de sais de amónio quaternário aparecem pela primeira vez no início da década de 90 como estratégia alternativa à utilização convencional de agentes solúveis incorporados nos materiais restauradores e, posteriormente, libertados. Ou seja, o primeiro monómero criado – 12-metacrioióxidecáclipirido (MDPB) – veio introduzir a conceção de fixação do agente bactericida, estando polimerizado na resina adesiva. Tal alternativa traduziu-se numa potente ligação dos componentes antibacterianos à resina adesiva, e, portanto, inibindo o potencial cariogénico, sem libertação do material da resina adesiva. A partir desse momento e ao longo dos anos foram criados novos monómeros como o DMAE-CB, cujo mecanismo antibacteriano é muito idêntico ao MDPB, ou seja, tem efeito bactericida e bacteriostático, o primeiro antes da reação de polimerização e o segundo através do contacto (Imazato et al., 2012; Martins, Isabel, & Portela, 2014).

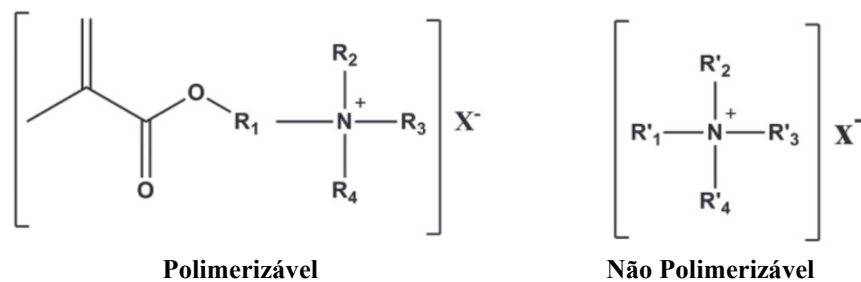


Figura 21 - Esquema da Estrutura de um derivado de sal de amónio quaternário (Yu Zhang, Chen, Hu, Huang, & Xiao, 2018)

O grupo amónio quaternário tem atividade antibacteriana, enquanto o metacrilato proporciona a copolimerização do mesmo com os monómeros usados nos sistemas adesivos (Zhang et al., 2018).

Os QAC têm boas propriedades antibacterianas, possuindo uma alta permeabilidade e estabilidade, apresentando baixa toxicidade, comparativamente a outros agentes antibacterianos. Ainda relativamente às capacidades antibacterianas, as mesmas subsistem em dois fatores: carácter anfipático e, portanto, possibilitam facilmente uma boa interação com a membrana e, a sua carga positiva (catião) que confere propriedades bactericidas (Imazato et al., 2012; Imazato, Ma, Chen, & Xu, 2014).

1.2. Compostos inorgânicos

Tal como explicitado anteriormente, já estava descrita na literatura a utilização de metais como compostos antibacterianos, contudo, só ao longo dos últimos anos é que houve evidência significativa da utilização dos mesmos incorporados em nanopartículas (Cheng et al., 2015).

1.2.1. Nanopartículas de prata

Os iões de prata (Ag^+) têm sido utilizados nalgumas formulações com aplicação antibacteriana, todavia o mecanismo de ação não está inteiramente elucidado. Está descrito que ação antimicrobiana da prata poderá ser proporcional à quantidade iões de prata libertados, e que proporcionalmente, aumenta a sua interação com as membranas celulares dos microrganismos bacterianos, isto é, quanto maior a área de superfície, maior será a quantidade de iões de prata libertados (Peng, Botelho, & Matinlinna, 2012).

Para além do exposto, segundo Kasraei *et al.* (2014), quando comparada com outros metais, a prata evidencia um elevado poder antibacteriano, nomeadamente em bactérias gram-negativas e gram-positivas como por exemplo *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, e *Escherichia coli* (García-Contreras et al., 2011; Kasraei et al., 2014).

Alguns autores defendem que o efeito bactericida provocado pelos iões de prata é resultado de interações com a parede celular (peptidoglicano) e a membrana plasmática (Wang, Shen, & Haapasalo, 2014). De uma forma sucinta, os iões de prata impedem a replicação do ADN bacteriano, interagindo com os grupos tiol (-SH) expostos nas proteínas bacterianas que se encontram envolvidas nos processos celulares, nomeadamente na cadeia transportadora de eletrões, como ilustrado na Figura 22 (Liao, Anchun, Zhu, & Quan, 2010).

Efetivamente, na Figura 22 pode-se observar a prata a interagir com o ADN e com os grupos sulfidrilo (tiol) das proteínas, através de ligações de hidrogénio, interferindo nos processos respiratórios, assim como na divisão e na síntese da parede celular bacteriana. (García-Contreras et al., 2011; Melo et al., 2013)

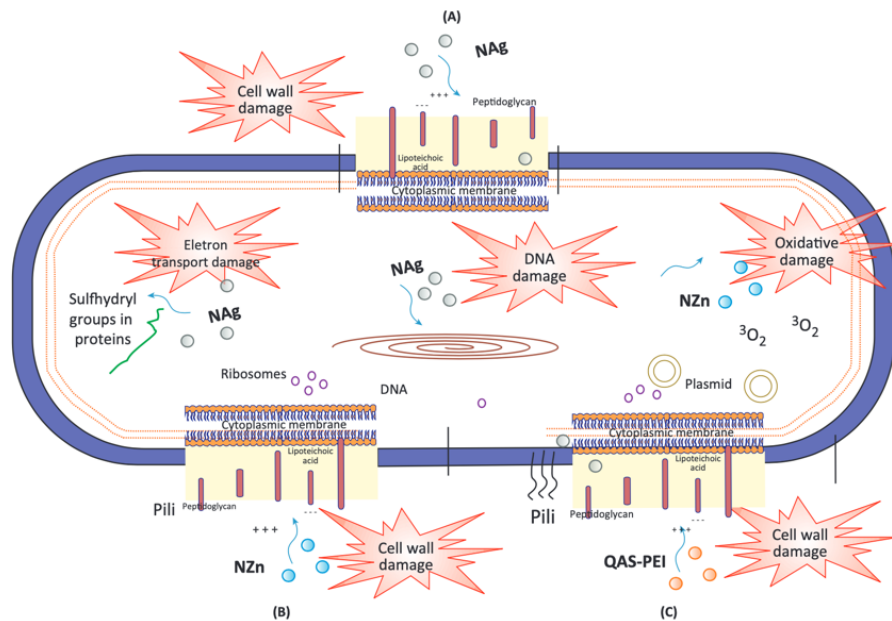


Figura 22 – Mecanismo de ação antibacteriano das nanopartículas de prata. Retirado de Melo et al., 2013

As nanopartículas de prata são partículas com tamanho inferior a 100 nm e insolúveis. Contrariamente ao observado nos monómeros, os cátions de Ag^+ são libertados do material restaurador com vista a exercer o seu efeito. Ou seja, devido ao seu tamanho, o material restaurador original não sofre quais alterações dimensionais que o possam comprometer, antes ou após a libertação. Por outro lado, permite que o material possa receber mais partículas que possam ser incorporadas para o efeito desejado (Cheng et al., 2012; García-Contreras et al., 2011; Torres-Méndez et al., 2017).

Apesar de se encontrar valores diferentes em estudos diversos, em média, as nanopartículas de prata têm um diâmetro de 2,7 nm (Melo, Cheng, Zhang, et al., 2013).

Como referido anteriormente, a incorporação de nanopartículas permite o aumento da eficácia do material restaurador pela redução do tamanho da partícula. Ora, nos sistemas adesivos, quando a prata se converte em nanopartículas (Figura 23), a sua área de superfície aumenta e, por conseguinte, será necessária uma concentração menor de partículas, mantendo as suas propriedades antimicrobianas e mecânicas (Cheng et al., 2012; Monteiro et al., 2009).

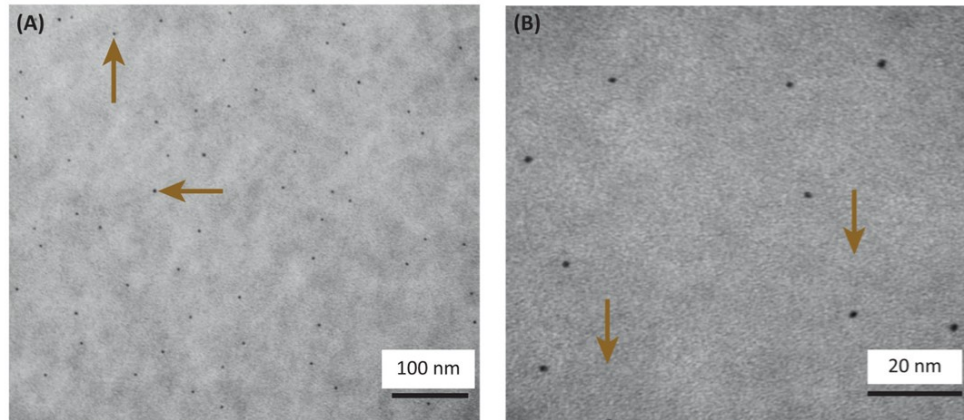


Figura 23 - Microfotografias (microscopia eletrónica de transmissão - TEM) ilustrando o tamanho e a dispersão de nanopartículas de prata (NAg) numa matriz de resina adesiva. Retirado de Melo et al., 2013

De facto, autores como (Li, Weir, Chen, & Xu, em 2013, já constataram que quando o sistema adesivo contém os dois agentes (Figura 24), a ação bacteriana aumenta, comparativamente à utilização destes em separado.

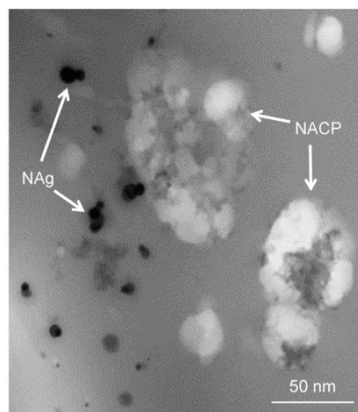


Figura 24 - Imagem TEM de fosfato de cálcio amorfo (NACP) e nanopartículas de prata (NAg) incorporadas na resina adesiva (Imazato, Ma, Chen, & Xu, 2014)

Atualmente, a comercialização destas nanopartículas (NAg) é uma realidade. Estas, são maioritariamente incorporadas em conjunto com um metacrilato que contenha grupos químicos capazes de estabelecer ligações covalentes, com o intuito de facilitar e promover a dissolução da prata no material resinoso (Zhang et al., 2012).

Zhang e colaboradores (2012) descreveram também a possibilidade sinérgica da associação de NAg e de um dimetacrilato derivado de sais de amónio quaternário, o

QADM (dimetacrilato de amónio quaternário), demonstrando maior potencial inibitório antibacteriano. O estudo compara um novo adesivo dentário, contendo 10% (massa) de QADM e 0,05% de Ag, a um adesivo comercial utilizado como controlo. Este evidenciou a maior inibição do crescimento bacteriano por parte do adesivo experimental, através da produção de áreas de inibição maiores, sem comprometimento das forças de adesão envolvidas (Zhang et al., 2012).

No mesmo estudo foi provada esta associação, igualmente, na adição destes compostos a *primers*, nomeadamente através da eficácia demonstrada na diminuição da atividade metabólica bacteriana, corroborando outros estudos que demonstraram o potencial bacteriano na diminuição da formação de ácido láctico, e seguidamente, na diminuição de unidades formadoras de colónias (Zhang et al., 2012).

No que diz respeito às suas possíveis desvantagens, Schmalz e seus colaboradores, 2017, descrevem como efeitos indesejáveis a mudança de cor e a possível influência nas reacções de polimerização, e por conseguinte, há uma diminuição no grau de conversão dos monómeros.

1.2.2. Nanopartículas de zinco

A prata é, de facto, descrita como o composto metálico que melhor inibe bactérias como o *Staphylococcus mutans*. No entanto, como supracitado, apresenta como desvantagem a mudança inestética da coloração das resinas dentárias. Na tentativa de solucionar este problema, surgiram estudos do potencial antibacteriano de outros metais, como o zinco (Hojati et al., 2013). É de ressaltar, em todo o caso que o óxido de zinco (ZnO) pode ser citotóxico em concentrações elevadas, sendo por isso necessário usá-lo em baixa concentração (Kasraei et al., 2014; Osorio, Osorio, Medina-Castillo, & Toledano, 2014).

Os iões de zinco (Zn^{2+}) interferem com o biofilme da placa dentária através do sistema enzimático pela troca direta com os iões de Mg^{2+} e reduzem a produção de ácido uma vez que inibem a atividade da glicosil transferase. Contudo, as partículas de zinco podem afetar a polimerização do material restaurador em resultado da opacidade (Hojati et al., 2013).

A adição de nanopartículas de ZnO a resinas adesivas com o objetivo de identificar o seu potencial antibacteriano, resultou em inibição bacteriana moderada e apenas com concentrações mais elevadas (ZnO; 10% massa). No entanto, não mostrou

ser mais eficaz do que de adesivos contendo prata, o que pode ser justificado pela insuficiente difusão de zinco dada a sua insolubilidade (Sevinç & Hanley, 2010).

Da mesma forma, em estudo posterior, foram adicionadas nanopartículas de óxido de zinco (com cerca de 20 nm) à resina, verificando-se efeito bacteriano apenas com elevadas concentrações. Efetivamente quando estudadas as propriedades químicas e mecânicas destas nanopartículas em elevadas concentrações, mais uma vez foi indicada a opacidade uma vez que com o aumento da concentração das partículas, menor será a profundidade alcançável pela fotopolimerização (Hojati et al., 2013).

1.2.3. Nanopartículas de dióxido de titânio

O dióxido de titânio (TiO_2) tem vindo a ser utilizado pelas suas boas propriedades, nomeadamente a estabilidade química, atoxicidade e elevada atividade fotocatalítica. A sua incorporação em resinas adesivas deve-se não só ao efeito catalítico mencionado, mas também à sua estrutura cristalina que confere rigidez (Velhal, Kulakrni, & Jaybhaye, 2014).

Segundo Priyanka, Sukirtha, Balakrishna, & Varghese (2016), as nanopartículas de TiO_2 possuem atividade contra microrganismos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Escherichia coli*, através de um mecanismo dependente da concentração de dióxido de titânio, do tamanho da própria nanopartícula e da presença de luz. Assim, quando expostos à luz violeta, são formados iões superóxido e radicais -OH que promovem a morte celular das bactérias em resultado da decomposição das suas membranas celulares (Priyanka et al., 2016)

1.3. Clorohexidina

A clorohexidina (CHX; Figura 25) é uma biguanida catiónica que tem vindo a ser continuamente usada em soluções, dentífricos e géis pelo seu espectro antibacteriano alargado e por ser pouco citotóxica (Priyadarshini et al., 2017).

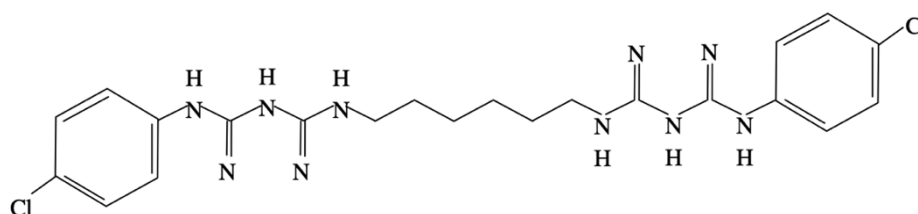


Figura 25 - Estrutura química da clorohexidina. Retirado de Strobel & Hellwig, 2015

O seu mecanismo de ação difere consoante a sua concentração; isto é, em baixas concentrações o seu efeito é bacteriostático (alterando a membrana celular) e, em elevadas concentrações o seu efeito é bactericida (inibição enzimática) (Quiram et al., 2018).

Devido aos seus mecanismos de ação, foram encetados esforços no estudo da CHX a respeito da sua incorporação em nanopartículas como forma de controlar a sua taxa de libertação. De acordo com a descrição do perfil de libertação da CHX, a mesma liberta uma grande concentração num curto intervalo de tempo (Hiraishi, Yiu, King, Tay, & Pashley, 2008).

De facto, segundo Quiram et al. (2018) de forma a promover a eficácia, é necessário prolongar o tempo de libertação da CHX, e a sua incorporação em nanopartículas pode oferecer o controlo do tempo de libertação.

Segundo a literatura, na dentisteria adesiva, a CHX é o composto antibacteriano que sustenta maior evidência na encapsulação enquanto fármaco, e a sua utilização em sistemas de libertação prolongada (Priyadarshini et al., 2017; Quiram et al., 2018).

Em 2017, Priyadarshini e seus colaboradores com o objetivo de otimização da infiltração das nanopartículas com clorohexidina, demonstraram uma estratégia de libertação de nanopartículas de PLGA carregadas com CHX. Desta forma, em solução aquosa, as referidas nanopartículas penetraram e infiltraram-se através dos túbulos dentinários (após desmineralização) junto aos *resin tags* (ilustrado na Figura 26).

Este estudo demonstrou que as nanopartículas de PLGA formuladas com CHX apresentam boas características físico-químicas, baixa citotoxicidade e elevada eficácia antibacteriana (Priyadarshini et al., 2017).

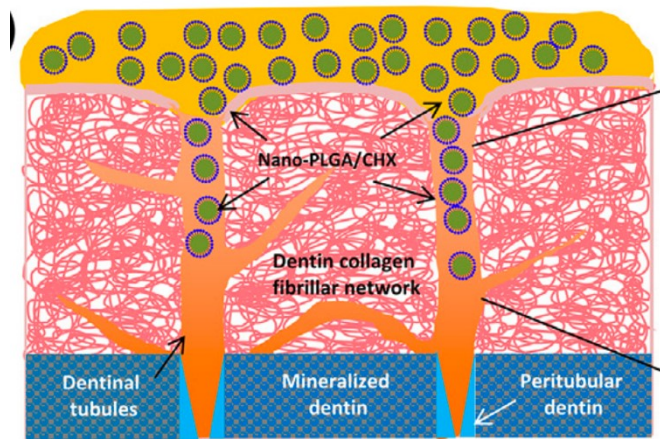


Figura 26 – Ilustração da estratégia de libertação de nanopartículas de PLGA carregadas com CHX (Nano PLGA/CHX), através dos túbulos dentinários. Retirado de Priyadarshini et al., 2017

Para além da sua utilização enquanto antibacteriano, a CHX, é habitualmente usada como inibidor das MMP, influenciando na resposta a outra condicionante à longevidade e sucesso da adesão dentária (Strobel & Hellwig, 2015).

Neste caso e apesar do seu mecanismo de ação ainda não ser completamente conhecido, o mesmo é direto: a CHX liga-se inespecificamente à MMP (ligação eletrostática), modificando a sua conformação, e através de uma reação de quelação coordena-se com os iões de Zn^{2+} e Ca^{2+} da MMP (Figura 27) (Strobel & Hellwig, 2015).

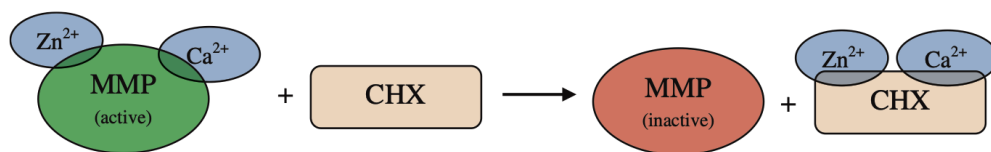


Figura 27 - Esquema ilustrativo do mecanismo de ação da CHX nas MMPs (Strobel & Hellwig, 2015)

2. Compostos Remineralizantes

A desmineralização do tecido dentinário tem como fatores causais a lesão cariogénica, áreas afetadas pelas falhas de infiltração de monómeros resinosos e a formação de uma camada híbrida heterogénea (Weir et al., 2017). Desta forma, na

promoção de uma adesão íntegra e duradoura, torna-se imperativo promover o processo de remineralização.

As nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo aumentam o potencial de remineralização pela saturação dos íons de cálcio e fosfato no tecido dentinário (Cheng et al., 2015)

2.1. Fosfatos de cálcio

Fosfatos de cálcio, como o fosfato de cálcio amorfo, têm sido testados, através da sua incorporação na forma de nanopartículas, com o intuito de produzir resinas adesivas com liberação de Ca^{2+} e PO_4^{3-} (Drago Skrtic & Antonucci, 2015), conforme ilustrado na Figura 28.

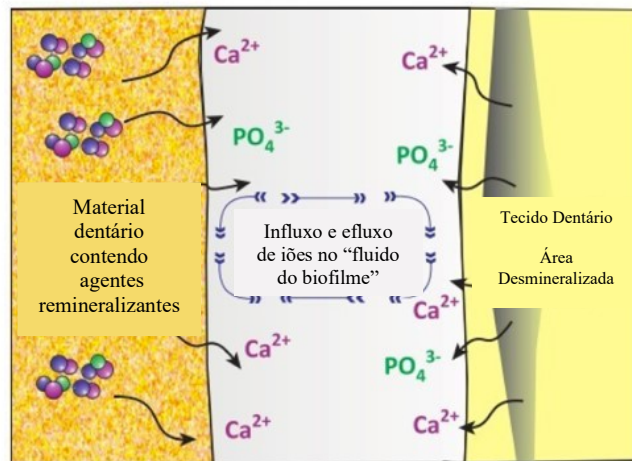


Figura 28 - Remineralização por fosfatos de cálcio. Adaptado de Melo et al., 2013

Na verdade, de entre os vários fosfatos de cálcio (nomeadamente fosfato de cálcio mono, di e tetracálcico), o fosfato de cálcio amorfo é descrito como a melhor alternativa como intermediário à formação de hidroxiapatite [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$], uma vez que é de fácil formulação e apresenta maior biocompatibilidade com os tecidos dentários. Para além disso Skrtic, Antonucci, & Eanes (2011) descrevem este composto de cálcio como possuindo elevada solubilidade e fácil conversão para hidroxiapatite, quando em meios aquosos, tornando-o um agente mineralizante adequado.

Desta forma, o fosfato de cálcio amorfo é incorporado na matriz da resina, libertando em quantidades consideradas suficientes, íons de cálcio e fosfato, para a formação de hidroxiapatite.

Por outro lado, é importante ressaltar que a liberação destes íons pode ser afetada pela composição e estrutura química da matriz, ou seja, a liberação pode ser determinada por fatores como a estrutura do polímero (como grau de polimerização e localização de grupos hidrofílicos), o pH interno, a permeabilidade do polímero em soluções aquosas e a própria cinética de conversão do fosfato de cálcio amorfo (Cheng et al., 2015; Weir et al., 2017).

Estudos demonstraram que a liberação de íons de Ca^{2+} e PO_4^{3-} era maior a partir de matrizes de adesivos compostos por monómeros resinosos como o UDMA e/ou HEMA (Skrtic et al., 2011).

2.2. Fluoretos

Cury, de Oliveira, dos Santos, & Tenuta (2015) descrevem o fluoreto como o único íon capaz de controlar a progressão da lesão cariogénica através da redução da desmineralização, favorecendo por inerência a remineralização tanto do esmalte como da dentina (Cury, Oliveira, Santos, & Tenuta, 2016).

Tal pode ser justificado porque cada vez que há ingestão de hidratos de carbono, o pH do biofilme bacteriano baixa pela produção de ácidos pelos microrganismos bacterianos. Por sua vez, a acidez no meio promove a dissolução de minerais dentários, e se, o fluoreto estiver presente, há uma diminuição do material dissolvido uma vez que os íons de cálcio e fosfato fixam-se no dente por formação de fluoroapatite. Quando o pH volta ao seu normal, presença de fluor favorece a remineralização natural do dente (Cury et al., 2016). Assim, a presença de íons fluoreto nos materiais de restauração, é uma vantagem porque os mantém próximo do local e em concentrações desejadas.

3. Outros compostos

Para além da incorporação dos compostos antibacterianos e remineralizantes supracitados em nanopartículas, utilizadas nos sistemas adesivos dentários, estão também descritos na literatura outros como o ferro, o cobre, a hidroxiapatite, a sílica, o quitosano, o zircónio e o ouro (Bapat et al., 2019).

Na verdade, para além dos compostos revistos anteriormente, existem nanopartículas com outras formulações, nomeadamente incorporando compostos anti-inflamatórios como a indometacina. Esta incorporação associa o poder restaurador do

material adesivo a uma ação anti-inflamatória. A indometacina é um anti-inflamatório não esteróide (AINE) que em contacto com as células da polpa dentária impede a produção de citocinas pró-inflamatórias. Contudo são necessários mais estudos que corroborem e garantam a efetividade da incorporação destes compostos uma vez que estão descritas dificuldades no aprisionamento dos mesmos na matriz polimérica, comprometendo as propriedades do material restaurador e do próprio composto. Uma das soluções passa então pelo uso de nanocápsulas poliméricas promovendo a libertação controlada da substância (Genari et al., 2017).

V. Conclusões e perspectivas futuras

Os sistemas adesivos dentários, assim como os inerentes pressupostos de adesão, têm experimentado progressos ao longo do tempo, contribuindo para o sucesso das restaurações adesivas.

Efetivamente, para alcançar a longevidade de uma restauração adesiva é necessário assegurar uma boa adesão na interface substrato dentário e resina adesiva, pela resposta às condicionantes que estas restaurações apresentam após aplicação. Fatores como a degradação hidrolítica pela sorção de água ou por proteínas proteolíticas e/ou até o crescimento de microrganismos bacterianos nas superfícies das resinas/adesivos podem ser solucionados com recurso à nanotecnologia, através da incorporação de nanopartículas nos sistemas adesivos.

A presente monografia revê as condicionantes associadas à longevidade da adesão, bem como as estratégias e os compostos que podem ser incorporados nos materiais adesivos restauradores com o objetivo de colmatar os problemas identificados.

Como soluções apresentadas, surge a incorporação de nanopartículas contendo compostos como derivados de sais de amônio quaternário, que a solo ou em associação a metais como a prata, podem inibir a proliferação bacteriana nas superfícies dentárias, diminuindo a possibilidade de ocorrer uma cárie secundária. Adicionalmente, outros metais como o zinco ou a clorhexidina também já foram estudados.

Na verdade, e apesar do crescimento bacteriano e sua infiltração na superfície dentária ser um desafio, também é imperativa a remineralização das lesões cariogênicas através de compostos como o fosfato de cálcio e/ou fluoretos.

A literatura encontra-se cada vez mais robusta na resposta a esta problemática da dentisteria adesiva através da incorporação de nanopartículas, uma vez que a evolução da nanotecnologia proporciona avanços significativos.

Importa, no entanto, continuar os estudos e em particular explorar a utilização em sinergia de outros compostos e/ou fármacos com o objetivo primário da promoção da adesão da interface substrato/adesivo dentário, diminuindo, assim, o aparecimento de cáries secundárias. De salientar que a incorporação e utilização de nanopartículas nos sistemas adesivos dentários deve ter em atenção a manutenção das propriedades químicas, físicas e mecânicas dos mesmo, assim como o estudo da citotoxicidade de novos compostos, ou a utilização sinérgica dos revistos na presente monografia.

VI. Bibliografia

- Abad-Coronel, C., Naranjo, B., & Valdiviezo, P. (2019). Adhesive Systems Used in Indirect Restorations Cementation: Review of the Literature. *Dentistry Journal*, 7(71), 1–18. <https://doi.org/10.3390/dj7030071>
- Aeran, H., Kumar, V., Uniyal, S., & Tanwer, P. (2015). Nanodentistry: Is just a fiction or future. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 5(3), 207–211. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.06.012>
- Alex. (2015). Universal adhesives: the next evolution in adhesive dentistry? *Compendium of continuing education in dentistry*, 36(1), 15–26.
- AlKahtani, R. N. (2018). The implications and applications of nanotechnology in dentistry: A review. *Saudi Dental Journal*, 30(2), 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2018.01.002>
- Almaroof, A., Niazi, S. A., Rojo, L., Mannocci, F., & Deb, S. (2017). Evaluation of dental adhesive systems incorporating an antibacterial monomer eugenyl methacrylate (EgMA) for endodontic restorations. *Dental Materials*, 33(5), e239–e254. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.01.016>
- Anusavice, K. J., Shen, C., & Rawls, H. R. (2013). *Phillips' Science of Dental Materials* (12^a; K. Anusavice, C. Shen, & H. R. Rawls, Eds.). ST. Louis, Missouri: Elsevier Inc.
- Bapat, R. A., Joshi, C. P., Bapat, P., Chaubal, T. V., Pandurangappa, R., Jnanendrapa, N., ... 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>
- Barszczewska-Rybarek, I. M. (2009). Structure-property relationships in dimethacrylate networks based on Bis-GMA, UDMA and TEGDMA. *Dental Materials*, 25(9), 1082–1089. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.01.106>
- Barszczewska-Rybarek, I. M. (2014). Characterization of urethane-dimethacrylate derivatives as alternative monomers for the restorative composite matrix. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials*, 30(12), 1336–1344. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2014.09.008>
- Borges, A., Chasqueira, F., & Portugal, J. (2009). Grau de Conversão de Resinas Compostas. Influência do Método de Fotopolimerização. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, 50(4), 197–203.
- Breschi, L., Ferracane, J., Cadenaro, M., Mazzoni, A., & Hilton, T. (2013). *Summitt's*

- Fundamentals of Operative Dentistry: A Contemporary Approach* (Fourth Ed.). Illinois, EUA: Quintessence Publishing Company.
- Breschi, L., Mazzoni, A., Ruggeri, A., Cadenaro, M., Lenarda, R. Di, & Dorigo, E. S. (2008). Dental adhesion review: Aging and stability of the bonded interface. *Dental Materials*, 24(1), 90–101. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.02.009>
- Cadenaro, M., Maravic, T., Comba, A., Mazzoni, A., Fanfoni, L., Hilton, T., ... Breschi, L. (2019). The role of polymerization in adhesive dentistry. *Dental Materials*, 35(1), e1–e22. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.11.012>
- Cardoso, M. V., De Almeida Neves, A., Mine, A., Coutinho, E., Van Landuyt, K., De Munck, J., & Van Meerbeek, B. (2011). Current aspects on bonding effectiveness and stability in adhesive dentistry. *Australian Dental Journal*, 56(SUPPL. 1), 31–44. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01294.x>
- Carvalho, R. M., Manso, A. P., Geraldeli, S., Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2012). Durability of bonds and clinical success of adhesive restorations. *Dental Materials*, 28(1), 72–86. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2011.09.011>
- Cheng, L., Weir, M. D., Xu, H. H. K., Antonucci, J. M., Lin, N. J., Lin-Gibson, S., ... Zhou, X. (2012). Effect of amorphous calcium phosphate and silver nanocomposites on dental plaque microcosm biofilms. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 100B(5), 1378–1386. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jbm.b.32709>
- Cheng, L., Zhang, K., Weir, M. D., Melo, M. A. S., Zhou, X., & Xu, H. H. K. (2015). Nanotechnology strategies for antibacterial and remineralizing composites and adhesives to tackle dental caries. *Nanomedicine*, 10(4), 627–641. <https://doi.org/10.2217/nnm.14.191>
- Cheng, L., Zhang, K., Zhang, N., Melo, M. A. S., Weir, M. D., Zhou, X. D., ... Xu, H. H. K. (2017). *Developing a New Generation of Antimicrobial and Bioactive Dental Resins*. <https://doi.org/10.1177/0022034517709739>
- Chimeli, T. B. C., D’Alpino, P. H. P., Pereira, P. N., Hilgert, L. A., Di Hipólito, V., & Garcia, F. C. P. (2014). Effects of solvent evaporation on water sorption/solubility and nanoleakage of adhesive systems. *Journal of Applied Oral Science*, 22(4), 294–301. <https://doi.org/10.1590/1678-775720130653>
- Coelho, A., Canta, J. P., Martins, J. N. R., Oliveira, S. A., & Marques, P. (2012). Perspectiva histórica e conceitos atuais dos sistemas adesivos amelodentinários -

- revisão da literatura. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, 53(1), 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2011.11.008>
- Comissão Europeia. (2011). Recomendação da Comissão de 18 de Outubro de 2011 sobre a definição de nanomaterial. *JOUE*, L275, 38–40.
- Cury, J. A., Oliveira, B. H., Santos, A. P. P., & Tenuta, L. M. A. (2016). Are fluoride releasing dental materials clinically effective on caries control? *Dental Materials*, 32(3), 323–333. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dental.2015.12.002>
- Elkassas, D., & Arafa, A. (2017). The innovative applications of therapeutic nanostructures in dentistry. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 13(4), 1543–1562. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.01.018>
- Fattal, E., & Vauthier, C. (2013). Nanoparticles as Drug Delivery Systems. Em J. Swarbrick (Ed.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology* (4th ed., pp. 1864–1882). London, United Kingdom: Taylor & Francis Ltd.
- FDA. (2014). Guidance for industry considering whether an FDA-regulated product involves the application of nanotechnology. <https://doi.org/10.1089/blr.2011.9814>
- Felizardo, K. R., Lemos, L. V. F. M., de Carvalho, R. V., Gonini Junior, A., Lopes, M. B., & Moura, S. K. (2011). Bond strength of HEMA-containing versus HEMA-free self-etch adhesive systems to dentin. *Brazilian Dental Journal*, 22(6), 468–472. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402011000600005>
- Ferracane, J. L. (2011). Resin Composite - State of the art. *Dental Materials*, 27(1), 29–38. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dental.2010.10.020>
- Filipe, J. . (2015). NANOTECHNOLOGY AND MEDICINE IMPROVEMENT. *International Journal of Academic Research*, 7(2), 32–37. <https://doi.org/10.7813/2075-4124.2015/7-2/A.5>
- Fornaguera, C., & García-Celma, M. J. (2017). Personalized nanomedicine: A revolution at the nanoscale. *Journal of Personalized Medicine*, 7(4), 14–21. <https://doi.org/10.3390/jpm7040012>
- Franci, G., Falanga, A., Galdiero, S., Palomba, L., Rai, M., Morelli, G., & Galdiero, M. (2015). *Silver Nanoparticles as Potential Antibacterial Agents*. 8856–8874. <https://doi.org/10.3390/molecules20058856>
- Gandhi, G., Kalra, J. P. S., Goyal, A., & Sharma, A. (2018). Microphotographic Assessment of Enamel Surface using Self-Etching Primer and Conventional Phosphoric Acid: An In vitro Study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 9(1), 15–19. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_647_17

- García-Contreras, R., Argueta-Figueroa, L., Mejía-Rubalcava, C., Jiménez-Martínez, R., Cuevas-Guajardo, S., Sánchez-Reyna, P. A., & Mendieta-Zeron, H. (2011). Perspectives for the use of silver nanoparticles in dental practice. *International Dental Journal*, 61(6), 297–301. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2011.00072.x>
- Ge, Y., Wang, S., Zhou, X., Wang, H., Xu, H. H. K., & Cheng, L. (2015). The use of quaternary ammonium to combat dental caries. *Materials*, 8(6), 3532–3549. <https://doi.org/10.3390/ma8063532>
- Genari, B., Leitune, V. C. B., Jornada, D. S., Camassola, M., Pohlmann, A. R., Guterres, S. S., ... Collares, F. M. (2017). Effect of indomethacin-loaded nanocapsules incorporation in a dentin adhesive resin. *Clinical Oral Investigations*, 21(1), 437–446. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1810-7>
- Giannini, M., Makishi, P., Paula, A., Ayres, A., & Moreira, P. (2015). Self - Etch Adhesive Systems : A Literature Review. *Brazilian Dental Journal*, 26(1), 3–10. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201302442> Review
- Hao, Y., Huang, X., Zhou, X., Li, M., Ren, B., Peng, X., & Cheng, L. (2018). Influence of Dental Prosthesis and Restorative Materials Interface on Oral Biofilms. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 3157. <https://doi.org/10.3390/ijms19103157>
- Hashimoto, M., Ohno, H., Kaga, M., Sano, H., Tay, F. R., Oguchi, H., ... 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/https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(02\)00004-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0300-5712(02)00004-0)
- He, J., Luo, Y., Liu, F., & Jia, D. (2010). Synthesis and characterization of a new trimethacrylate monomer with low polymerization shrinkage and its application in dental restoration materials. *Journal of biomaterials applications*, 25(3), 235–249. <https://doi.org/10.1177/0885328209350088>
- Hiraishi, N., Yiu, C. K. Y., King, N. M., Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2008). Chlorhexidine Release and Water Sorption Characteristics of Chlorhexidine-Incorporated Hydrophobic/Hydrophilic Resins N. *Dental Materials*, 24(10), 564–574. <https://doi.org/doi:10.1016/j.dental.2008.03.011>
- Hojati, S. T., Alaghemand, H., Hamze, F., Babaki, F. A., Rajab-Nia, R., Rezvani, M. B., ... Atai, M. (2013). Antibacterial, physical and mechanical properties of flowable resin composites containing zinc oxide nanoparticles. *Dental Materials*, 29(5), 495–505. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.03.011>

- Imazato, S., Chen, J. hua, Ma, S., Izutani, N., & Li, F. (2012). Antibacterial resin monomers based on quaternary ammonium and their benefits in restorative dentistry. *Japanese Dental Science Review*, 48(2), 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2012.02.003>
- Imazato, S., Ma, S., Chen, J. H., & Xu, H. H. K. (2014). Therapeutic polymers for dental adhesives: Loading resins with bio-active components. *Dental Materials*, 30(1), 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.06.003>
- Jun, S. K., Yang, S. A., Kim, Y. J., El-Fiqi, A., Mandakhbayar, N., Kim, D. S., ... Lee, H. H. (2018). Multi-functional nano-adhesive releasing therapeutic ions for MMP-deactivation and remineralization. *Scientific Reports*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23939-6>
- Kasraei, S., Sami, L., Hendi, S., AliKhani, M.-Y., Rezaei-Soufi, L., & Khamverdi, Z. (2014). Antibacterial properties of composite resins incorporating silver and zinc oxide nanoparticles on Streptococcus mutans and Lactobacillus . *Restorative Dentistry & Endodontics*, 39(2), 109. <https://doi.org/10.5395/rde.2014.39.2.109>
- Kolishetti, N., Dhar, S., Valencia, P. M., Lin, L. Q., Karnik, R., Lippard, S. J., ... Farokhzad, O. C. (2010). Engineering of self-assembled nanoparticle platform for precisely controlled combination drug therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(42), 17939–17944. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011368107>
- Kuang, X., Chen, V., & Xu, X. (2018). Novel Approaches to the Control of Oral Microbial Biofilms. *BioMed Research International*, 2018, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2018/6498932>
- Kwon, J. H., Park, H. C., Zhu, T., & Yang, H.-C. (2015). Inhibition of odontogenic differentiation of human dental pulp cells by dental resin monomers. *Biomaterials Research*, 19(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40824-015-0030-6>
- Li, F., Weir, M. D., Chen, J., & Xu, H. H. K. (2013). Comparison of quaternary ammonium-containing with nano-silver-containing adhesive in antibacterial properties and cytotoxicity. *Dental Materials*, 29(4), 450–461. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.01.012>
- Liao, J., Anchun, M., Zhu, Z., & Quan, Y. (2010). Antibacterial titanium plate deposited by silver nanoparticles exhibits cell compatibility. *International Journal of Nanomedicine*, 5(1), 337–342. <https://doi.org/10.2147/ijn.s9518>
- Liu, Y., Tjäderhane, L., Breschi, L., Mazzoni, A., Li, N., Mao, J., ... Tay, F. R. (2011).

- Limitations in bonding to dentin and experimental strategies to prevent bond degradation. *Journal of Dental Research*, 90(8), 953–968. <https://doi.org/10.1177/0022034510391799>
- Manso, A. P., Bedran-Russo, A. K., Suh, B., Pashley, D. H., & Carvalho, R. M. (2009). Mechanical stability of adhesives under water storage. *Dental Materials*, 25(6), 744–749. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dental.2008.12.006>
- Martins, D. O., Isabel, A., & Portela, P. (2014). *Agentes antimicrobianos nos sistemas adesivos*. 130–134.
- Mehnert, W., & Mäder, K. (2011). Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47(2–3), 165–196. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00105-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00105-3)
- Melo, M. A. S., Cheng, L., Weir, M. D., Hsia, R. C., Rodrigues, L. K. A., & Xu, H. H. K. (2013). Novel dental adhesive containing antibacterial agents and calcium phosphate nanoparticles. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 101B(4), 620–629. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.32864>
- Melo, M. A. S., Cheng, L., Zhang, K., Weir, M. D., Rodrigues, L. K. A., & Xu, H. H. K. (2013). Novel dental adhesives containing nanoparticles of silver and amorphous calcium phosphate. *Dental Materials*, 29(2), 199–210. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dental.2012.10.005>
- Melo, Mary A S, Guedes, S. F. F., Xu, H. H. K., Rodrigues, L. K. A., & Furtado, M. (2013). Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management. *Trends in Biotechnology*, 31(8), 459–467. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.05.010>
- Miyazaki, M., Tsujimoto, A., Tsubota, K., Takamizawa, T., Kurokawa, H., & Platt, J. A. (2014). *Important compositional characteristics in the clinical use of adhesive systems*. 56(1), 1–9.
- Monteiro, D. R., Gorup, L. F., Takamiya, A. S., Ruvollo-Filho, A. C., Camargo, E. R., & Barbosa, D. B. (2009). The growing importance of materials that prevent microbial adhesion: antimicrobial effect of medical devices containing silver. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 34(2), 103–110. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.01.017>
- Nature Nanotechnology. (2009). «Plenty of room» revisited. *Nature Nanotechnology*, 4(12), 781. <https://doi.org/10.1038/nnano.2009.356>
- Nikalje, A. P. (2015). Nanotechnology and its Applications in Medicine. *Medicinal*

- Chemistry*, 5(2), 081–089. <https://doi.org/10.1201/9781315365954>
- Nishitani, Y., Yoshiyama, M., Wadgainkar, 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).
- Osorio, R., Osorio, E., Medina-Castillo, A. L., & Toledano, M. (2014). Polymer nanocarriers for dentin adhesion. *Journal of Dental Research*, 93(12), 1258–1263. <https://doi.org/10.1177/0022034514551608>
- Ozturk, B., Cobanoglu, N., Cetin, A. R., & Gunduz, B. (2013). Conversion degrees of resin composites using different light sources. *European Journal of Dentistry*, 7, 102–109.
- Padovani, G. C., Feitosa, V. P., Sauro, S., Tay, F. R., Durán, G., Paula, A. J., & Durán, N. (2015). Advances in Dental Materials through Nanotechnology: Facts, Perspectives and Toxicological Aspects. *Trends in Biotechnology*, 33(11), 621–636. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.09.005>
- Papakonstantinou, A. E., Eliades, T., Cellesi, F., Watts, D. C., & Silikas, N. (2013). Evaluation of UDMA's potential as a substitute for Bis-GMA in orthodontic adhesives. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials*, 29(8), 898–905. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.05.007>
- Pashley, D. H., Tay, F. R., Breschi, L., Tjäderhane, L., Carvalho, R. M., & Carrilho, M. (2013). State of the art etch-and-rinse adhesives. *Dental Materials*, 27(1), 1–34. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2010.10.016.State>
- Peng, J. J.-Y., Botelho, M. G., & Matinlinna, J. P. (2012). Silver compounds used in dentistry for caries management: A review. *Journal of Dentistry*, 40(7), 531–541. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2012.03.009>
- Perdigão, J. (2007). New Developments in Dental Adhesion. *Dental Clinics of North America*, 51(2), 333–357. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.01.001>
- Perdigão, J., Swift, E. ., & Walter, R. (2013). Fundamental Concepts of Enamel and Dentin Adhesion. Em *Sturdevant's Art & Science of Operative Dentistry* (6th ed.). Missouri: Elsevier Mosby.
- Perdigão, Jorge, Reis, A., & Loguercio, A. D. (2013). Dentin adhesion and MMPs: A comprehensive review. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 25(4), 219–241. <https://doi.org/10.1111/jerd.12016>
- Priyadarshini, B. M., Mitali, K., Lu, T. B., Handral, H. K., Dubey, N., & Fawzy, A. S. (2017). PLGA nanoparticles as chlorhexidine-delivery carrier to resin-dentin

- adhesive interface. *Dental Materials*, 33(7), 830–846. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.04.015>
- Priyadarsini, S., Mukherjee, S., & Mishra, M. (2018). Nanoparticles used in dentistry: A review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 8(1), 58–67. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2017.12.004>
- Priyanka, K. P., Sukirtha, T. H., Balakrishna, K. M., & Varghese, T. (2016). Microbicidal activity of TiO₂ nanoparticles synthesised by sol-gel method. *IET Nanobiotechnology*, 10(2), 81–86. <https://doi.org/https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2015.0038>
- Quiram, G., Montagner, F., Palmer, K., Stefan, M., Washington, K., & Rodrigues, D. (2018). Novel Chlorhexidine-Loaded Polymeric Nanoparticles for Root Canal Treatment. *Journal of Functional Biomaterials*, 9(2), 29. <https://doi.org/10.3390/jfb9020029>
- Ranganathan, R., Madanmohan, S., Kesavan, A., Baskar, G., Krishnamoorthy, Y. R., Santosham, R., ... Venkatraman, G. (2012). Nanomedicine: Towards development of patient-friendly drug-delivery systems for oncological applications. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 1043–1060. <https://doi.org/10.2147/IJN.S25182>
- Ritter, A. V., Boushell, L. W., & Walter, R. (2019). *Sturdevant's art and science of operative dentistry* (Seventh; Elsevier, Ed.). ST. Louis, Missouri.
- Rokaya, D., Srimaneepong, V., Sapkota, J., & Qin, J. (2018). Polymeric materials and films in dentistry: An overview. *Journal of Advanced Research*, 14, 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.05.001>
- Schmalz, G., Hickel, R., van Landuyt, K. L., & Reichl, F. X. (2017). Nanoparticles in dentistry. *Dental Materials*, 33(11), 1298–1314. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.08.193>
- Sevinç, B. A., & Hanley, L. (2010). Antibacterial activity of dental composites containing zinc oxide nanoparticles. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 94(1), 22–31. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31620>
- Sezinando, A. (2014). Looking for the ideal adhesive - A review. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, 55(4), 194–206. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2014.07.004>
- Sharma, S., Jaiswal, S., Duffy, B., & Jaiswal, A. K. (2019). Nanostructured Materials for Food Applications: Spectroscopy, Microscopy and Physical Properties. *Bioengineering*, 6(1), 1–17. <https://doi.org/10.3390/bioengineering6010026>

- Sideridou, I., Tserki, V., & Papanastasiou, G. (2002). *Effect of chemical structure on degree of conversion in light-cured dimethacrylate-based dental resins*. 23, 1819–1829.
- Silva e Souza, M. H., Carneiro, K. G. K., Lobato, M. F., Silva e Souza, P. D. A. R., & Góes, M. F. (2010). Adhesive systems: important aspects related to their composition and clinical use. *Journal of applied oral science : revista FOB*, 18(3), 207–214. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20856995>
- Skrtic, D, Antonucci, J. M., & Eanes, E. D. (2011). Effect of the monomer and filler systems on the remineralizing potential of bioactive dental composites based on amorphous calcium phosphate. *Polymers for Advanced Technologies*, 12(6).
- Skrtic, Drago, & Antonucci, J. M. (2015). Dental Composites: Bioactive Polymeric Amorphous Calcium Phosphate-Based. *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*, 4(4), 192–198. <https://doi.org/10.1081/e-ebpp-120051063>
- Soares, S., Sousa, J., Pais, A., & Vitorino, C. (2018). Nanomedicine: Principles, properties, and regulatory issues. *Frontiers in Chemistry*, 6(AUG), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00360>
- Sofan, E., Romeo, U., Migliau, G., & Migliau, G. (2017). Classification review of dental adhesive systems : from the IV generation to the universal type Corresponding author : *Annali di Stomatologia*, VIII(1), 1–17.
- Spencer, P., & Wang, Y. (2002). Adhesive phase separation at the dentin interface under wet bonding conditions. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 62(3), 447–456. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jbm.10364>
- Spencer, P., Ye, Q., Park, J., Topp, E. M., Misra, A., Marangos, O., ... Katz, J. L. (2010). Adhesive/Dentin Interface: The Weak Link in the Composite Restoration. *Annals of Biomedical Engineering*, 38(6), 1989–2003. <https://doi.org/10.1007/s10439-010-9969-6>
- Strobel, S., & Hellwig, E. (2015). The effects of matrix-metallo- proteinases and chlorhexidine on the adhesive bond. *Swiss Dental Journal*, 125, 134–140.
- Tay, F. R., Hashimoto, M., Pashley, D. H., Peters, M. C., Lai, S. C. N., You, C. K. Y., & Cheong, C. (2003). Aging Affects Two Modes of Nanoleakage Expression in Bonded Dentin. *Journal of Dental Research*, 82(7), 537–541. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/154405910308200710>
- Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2003). Have dentin adhesives become too hydrophilic? *Journal (Canadian Dental Association)*, 69(11), 726–731.

- Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2005). Bonding to Enamel. Em G. Eliades, D. C. Watts, & T. Eliades (Eds.), *Dental Hard Tissues and Bonding* (2005.^a ed., pp. 3–27).
- Tjäderhane, L. (2015). Dentin bonding: can we make it last? *Operative Dentistry*, *40*(1), 4–18. <https://doi.org/10.2341/14-095-BL>
- Torres-Méndez, F., Martínez-Castañón, G. A., Torres-Gallegos, I., Zavala-Alonso, N. V., Patiño-Marin, N., Niño-Martínez, N., & Ruiz, F. (2017). Effects of silver nanoparticles on the bonding of three adhesive systems to fluorotic enamel. *Dental Materials Journal*, *36*(3), 266–274. <https://doi.org/10.4012/dmj.2015-299>
- Turp, V., Sen, D., Tuncelli, B., & Özcan, M. (2013). Adhesion of 10-MDP containing resin cements to dentin with and without the etch-and-rinse technique. *Journal of Advanced Prosthodontics*, *5*(3), 226–233. <https://doi.org/10.4047/jap.2013.5.3.226>
- Upadhyay, Y. (2015). NANODENTISTRY: Exploring the beauty of miniature. *Indian Journal of Public Health Research and Development*, *6*(1), 1–6. <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2015.00001.7>
- Van Landuyt, K. L., Snauwaert, J., De Munck, J., Peumans, M., Yoshida, Y., Poitevin, A., ... 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., Kanumilli, P., De Munck, J., Van Landuyt, K., Lambrechts, P., & Peumans, M. (2005). A randomized controlled study evaluating the effectiveness of a two-step self-etch adhesive with and without selective phosphoric-acid etching of enamel. *Dental Materials*, *21*(4), 375–383.
- Van Meerbeek, B., De Munck, J., Yoshida, Y., Inoue, S., Vargas, M., Vijay, P., ... Vanherle, G. (2003). Adhesion to enamel and dentin: Current status and future challenges. *Operative Dentistry*, *28*(3), 215–235.
- Velhal, S. G., Kulakrni, S. ., & Jaybhave, R. . (2014). Titanium Dioxide Nanoparticles for Control of Microorganisms. *Research in Chemistry and Environment*, *4*(4), 192–198.
- Wang, Z., Shen, Y., & Haapasalo, M. (2014). Dental materials with antibiofilm properties. *Dental Materials*, *30*(2), e1–e16. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.12.001>
- Weir, M. D., Ruan, J., Zhang, N., Chow, L. C., Zhang, K., Chang, X., ... Xu, H. H. K. (2017). Effect of calcium phosphate nanocomposite on in vitro remineralization of human dentin lesions. *Dental Materials*, *33*(9), 1033–1044.

- <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.06.015>
- Xie, X., Wang, L., Xing, D., Zhang, K., Weir, M. D., Liu, H., ... Xu, H. H. K. (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. K., Moreau, J. L., Sun, L., & Chow, L. C. (2011). Nanocomposite containing amorphous calcium phosphate nanoparticles for caries inhibition. *Dental Materials*, 27(8), 762–769. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2011.03.016>
- Yoshida, Y., & Inoue, S. (2012). Chemical analyses in dental adhesive technology. *Japanese Dental Science Review*, 48(2), 141–152. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2012.03.001>
- Yu, B., Liu, F., & He, J. (2014). Preparation of low shrinkage methacrylate-based resin system without Bisphenol A structure by using a synthesized dendritic macromer (G-IEMA). *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 35, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2014.03.012>
- Yu, B., Liu, F., He, J., He, Y., & Lin, Z. (2015). Preparation of Bis-GMA-Free Dental Restorative Composites with Dendritic Macromer (G-IEMA). *Advances in Polymer Technology*, 34(4), 1–6. <https://doi.org/10.1002/adv.21519>
- Yuan, Y., Shimada, Y., Ichinose, S., Sadr, A., & Tagami, J. (2007). Effects of Dentin Characteristics on Interfacial Nanoleakage. *Journal of Dental Research*, 86(10), 1001–1006. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/154405910708601016>
- Zhang, K., Melo, M. A. S., Cheng, L., Weir, M. D., Bai, Y., & Xu, H. H. K. (2012). Effect of quaternary ammonium and silver nanoparticle-containing adhesives on dentin bond strength and dental plaque microcosm biofilms. *Dental Materials*, 28(8), 842–852. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2012.04.027>
- Zhang, N., Weir, M. D., Romberg, E., Bai, Y., & Xu, H. H. K. (2015). Development of novel dental adhesive with double benefits of protein-repellent and antibacterial capabilities. *Dental Materials*, 31(7), 845–854. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dental.2015.04.013>
- 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, Yu, Chen, Y., Hu, Y., Huang, F., & Xiao, Y. (2018). *Quaternary ammonium compounds in dental restorative materials*. 37(2), 183–191.

<https://doi.org/10.4012/dmj.2017-096>

Zhou, W., Liu, S., Zhou, X., Hannig, M., & Rupf, S. (2019). Modifying Adhesive Materials to Improve the Longevity of Resinous Restorations. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 1–20. <https://doi.org/10.3390/ijms20030723>

