

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA - MATERIAIS DENTÁRIOS

FORMULAÇÃO E AVALIAÇÃO DE RESINAS COMPOSTAS EXPERIMENTAIS
COM SILANO À BASE DE LÍQUIDO IÔNICO IMIDAZÓLICO

ISADORA MARTINI GARCIA

ORIENTADOR: DR. FABRÍCIO MEZZOMO COLLARES

PORTO ALEGRE, MARÇO DE 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

DOUTORADO EM ODONTOLOGIA

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA - MATERIAIS DENTÁRIOS

LINHA DE PESQUISA: BIOMATERIAIS E TÉCNICAS TERAPÊUTICAS EM ODONTOLOGIA

FORMULAÇÃO E AVALIAÇÃO DE RESINAS COMPOSTAS EXPERIMENTAIS

COM SILANO À BASE DE LÍQUIDO IÔNICO IMIDAZÓLICO

Defesa de tese de doutorado, requisito obrigatório para a obtenção do título de Doutor em Odontologia, Clínica Odontológica – Materiais Dentários.

ISADORA MARTINI GARCIA

ORIENTADOR: DR. FABRÍCIO MEZZOMO COLLARES

PORTO ALEGRE, MARÇO DE 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Martini Garcia, Isadora
FORMULAÇÃO E AVALIAÇÃO DE RESINAS COMPOSTAS
EXPERIMENTAIS COM SILANO À BASE DE LÍQUIDO IÔNICO
IMIDAZÓLICO / Isadora Martini Garcia. -- 2022.
108 f.
Orientador: Fabrício Mezzomo Collares.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Líquidos iônicos. 2. Bis-fenol a-glicidil metacrilato. 3. Materiais dentários. 4. Polimerização. 5. Testes mecânicos. I. Mezzomo Collares, Fabrício, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais, **Jorge Luís Oliveira Garcia** e **Vera Lúcia Martini Garcia**, e ao meu irmão, **Gustavo Martini Garcia**. Obrigada pela paciência, incessante apoio e amor incondicional. Amo muito vocês.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Jorge Luís Oliveira Garcia** e **Vera Lúcia Martini Garcia**, pelo carinho, cuidado, apoio nas horas mais difíceis e incentivo incondicional aos meus estudos. Obrigada por serem meu porto seguro, base sólida sempre repleta de amor, e por não medirem esforços para que eu e o Gustavo sejamos felizes.

Ao meu irmão, **Gustavo Martini Garcia**, pela paciência, lealdade e amor. Obrigada por estar sempre disposto a ouvir, ajudar e dar boas risadas. Meu melhor amigo, sou muito grata por te ter na minha vida.

Ao **Felipe Costa Ramos**, pelo carinho e paciência. Obrigada pela parceria, ajuda em momentos difíceis e exaustivos, pelas aventuras ao redor do mundo, pelo apoio e cuidado. Obrigada por sempre torcer pela minha felicidade.

Aos meus avós, **Glória Garcia**, **Miguel Garcia**, **Anacleto Martini** e **Brandina Martini**, e a minha dinda, **Marlene Martini Carneiro**. Apesar de não estarem mais presentes fisicamente, são sempre fontes de inspiração quanto à coragem, persistência e empatia.

À minha família, especialmente aos meus primos **Amanda Martini Carneiro**, **Daniela Cardona Garcia**, **Débora Rios Garcia**, **Liliane Martini Araújo**, **Patrícia Cardona Garcia** e **Maurício Martini**. Obrigada por estarem sempre por perto, pelos conselhos e apoio incondicional.

Ao **Luiz Antônio Bassanesi Ramos, Nanci do Carmo Costa Ramos, Rafael Costa Ramos e Bruna Tartari Guimarães**. Obrigada pelo apoio, torcida e carinho de sempre.

À professora **Dra. Susana Maria Werner Samuel**, por ser um exemplo de responsabilidade e pelo apoio de sempre.

Ao professor **Dr. Fabrício Mezzomo Collares**, por apoiar minha trajetória ao longo dos últimos dez anos, pelas discussões e ensinamentos.

Ao professor **Dr. Vicente Castelo Branco Leitune**, por estar sempre disponível para trocar ideias e ajudar.

À professora **Dra. Mary Anne Sampaio de Melo**, pela orientação durante o meu período de doutorado sanduíche, pela amizade, parceria, incentivo, paciência e dedicação.

Ao professor **Dr. Huakun Hockin Xu**, por ter aberto a mim as portas da Universidade de Maryland Baltimore (UMB) e pelo apoio prestado no período de doutorado sanduíche.

Ao professor **Dr. Michael Weir**, pela dedicação e ajuda em todos os “perrengues” no laboratório da UMB.

Ao professor **Dr. Jackson Damiani Scholten**, pela oportunidade de pesquisa no Laboratório de Catálise Molecular da UFRGS, parceria e paciência.

À **Dra Virgínia Serra de Souza**, pela amizade e ajuda de sempre, persistência nesse trabalho ao longo dos anos, conversas, risadas e conselhos.

À professora **Dra Fernanda Visioli**, pelos ensinamentos e suporte nas análises de citotoxicidade ao longo do meu mestrado e doutorado.

À equipe do **Laboratório de Materiais Dentários (LAMAD)** com a qual convivi ao longo dos anos, especialmente às minhas colegas de doutorado Gabriela Balbinot e Marla Cuppini, e aos alunos de iniciação científica que trabalharam comigo durante meu mestrado e doutorado, Lucas Silvestrin, Juliana Caletti e Michele Stürmer. Obrigada pelas conversas, incentivo, apoio e parceria.

À técnica **Luísa Mercado**, do Laboratório de Bioquímica e Microbiologia da UFRGS, pelas conversas, dedicação e prestatividade.

Às minhas melhores amigas, **Ana Paula Getz Pinto**, **Carol Rebeschini** e **Vivian Azambuja Zanotto**. Obrigada pelos conselhos e risadas e por tornarem o caminho mais leve.

À minha super amiga e colega de profissão, **Stéfani Becker Rodrigues**, pelo companheirismo e apoio de sempre, risadas, abraços e conselhos.

Às minhas amigas desde a graduação **Andressa Moreira**, **Bárbara Christófoli**, **Bruna Só**, **Carolina Radziuk**, **Emília Hagemann**, **Júlia Stocker**, **Mariél Goulart**, **Nathalia**

Mocellin e Stéphanie D'Ávila. Obrigada pelas risadas e por sempre torcerem por mim.
A trajetória da graduação até aqui foi mais leve com vocês.

Aos meus amigos **Aline Altmann, Carolina Rocha Augusto e Fábio Bohns**, por estarem sempre presente mesmo à distância.

Aos meus amigos, **Maria Ibrahim e AbdulRahman BalHaddad**, pelo carinho e parceria durante e após o período de doutorado sanduíche em Baltimore.

Ao **Laboratório Multiusuário de Análise Térmica (LAMAT) da UFRGS** pelas análises termogravimétricas desse estudo.

Ao **Centro de Microscopia e Microanálise (CMM) da UFRGS**, pelas análises de microscopia eletrônica de varredura desse estudo.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelo apoio à pesquisa e pelas minhas bolsas de doutorado e doutorado sanduíche.

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul e à Faculdade de Odontologia**, por todas as experiências proporcionadas e pela oportunidade de realizar este trabalho.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFRGS**. Obrigada por todas as oportunidades oferecidas aos seus alunos e pelo grande incentivo.

*“Não é o crítico que importa, nem aquele que aponta onde foi que o homem tropeçou
ou como o autor das façanhas poderia ter feito melhor.*

*O crédito pertence ao homem que está por inteiro na arena da vida, cujo rosto está
manchado de poeira, suor e sangue; que luta bravamente, que erra, que decepciona,
porque não há esforço sem erros e decepções, mas que, na verdade, se empenha em
seus feitos; que conhece o entusiasmo, as grandes paixões, que se entrega a uma causa
digna; que, na melhor das hipóteses, conhece no final o triunfo da grande conquista e
que, na pior, se fracassar, ao menos fracassa ousando grandemente.”*

Theodore Roosevelt

Trecho do discurso “Cidadania em uma República”

Sorbonne, 23 de abril de 1910

RESUMO

O objetivo desse estudo foi formular e avaliar resinas compostas com nanopartículas de sílica (SiO_2) silanizadas com diferentes concentrações de um silano experimental à base de líquido iônico imidazólico. O silano de líquido iônico foi sintetizado com (3-cloropropil) trimetoxissilano e 1-vinilimidazol. O silano foi caracterizado pelas espectroscopias de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) (n=1), ultravioleta-visível (UV-Vis) (n=1) e ressonância magnética nuclear (RMN) (n=1). Nanopartículas de sílica foram silanizadas com 1; 2,5; 5; 7,5 e 10%, em massa, de silano. Um grupo de sílica não foi silanizado para comparação. As sílicas foram analisadas por FTIR (n=1), UV-Vis (n=1), RMN (n=1), análise termogravimétrica (TGA) (n=1), microscopia eletrônica de varredura (MEV) (n=1) e microscopia eletrônica de transmissão (MET) (n=1). As sílicas com diferentes concentrações de silano foram incorporadas em 60%, em massa, à uma matriz para formular as resinas compostas. Seis resinas foram formuladas: com sílica sem silano (controle, G_{CTRL}) e com sílica silanizada com 1; 2,5; 5; 7,5 e 10% de silano. As resinas foram avaliadas por TGA (n=1), grau de conversão (GC) imediato e longitudinal (n=5), amolecimento em solvente ($\Delta\text{KHN}\%$) (n=5), resistência à flexão imediata e longitudinal (n=10), resistência coesiva imediata e longitudinal (n=10), atividade antimicrobiana por contagem de unidades formadoras de colônia (UFC) (n=6) e por microscopia de fluorescência (n=1) e citotoxicidade (n=5). FTIR, UV-Vis e RMN confirmaram, respectivamente, a presença das ligações químicas, comportamento frente ao espectro UV-Vis e estrutura molecular esperados para o silano sintetizado. A caracterização das sílicas indicou a presença do silano e como o mesmo interagiu com as nanopartículas. Quanto maior a concentração de silano nas resinas compostas, mais fortes se apresentavam os picos referentes à degradação desse material na análise de TGA. Não

houve diferença no GC de G_{CTRL} a G_{7.5%} ($p>0,05$). Todos os grupos aumentaram o GC após 2 meses ($p<0,05$). Todos os grupos alcançaram valores de GC similares aos encontrados para resinas compostas comerciais. O mínimo de 2,5% de silano levou a menor KHN% comparado ao G_{CTRL} ($p<0,05$). Enquanto a resistência à flexão indicou menor valor a partir de 1% de silano ($p<0,05$), a resistência coesiva não indicou diferenças entre os grupos ($p>0,05$). Não houve diferença entre os ensaios imediatos e longitudinais de resistência à flexão ($p>0,05$) ou coesiva ($p>0,05$). A adição de pelo menos 5% de silano reduziu a viabilidade de *Streptococcus mutans* comparado ao G_{CTRL} ($p<0,05$). A microscopia de fluorescência sugeriu mais bactérias com defeitos em membrana quanto maior a concentração de silano. Não houve diferença entre os grupos quanto à viabilidade de fibroblastos de gengiva ($p>0,05$). Um silano à base de líquido iônico foi sintetizado com sucesso e utilizado para silanizar nanopartículas de sílica empregadas como carga para resinas compostas experimentais. A resistência à flexão foi afetada negativamente pela incorporação de silano. No entanto, todos os outros testes físicos e químicos mostraram estabilidade ou melhores resultados para os materiais contendo o silano. Além disso, o silano propiciou atividade antibacteriana contra um biofilme maduro sem afetar a citotoxicidade. Neste estudo, foi sintetizado um silano isento de éster à base de líquido iônico com propriedade antibacteriana e versatilidade estrutural para o desenvolvimento de materiais dentários resinosos.

Palavras-chave: Líquidos iônicos. Bis-fenol a-glicidil metacrilato. Materiais dentários. Polimerização. Testes mecânicos.

ABSTRACT

The aim of this study was to formulate and evaluate resin composites with silica nanoparticles (SiO_2) silanized with different concentrations of an experimental silane based on an imidazole ionic liquid. The ionic liquid silane was synthesized with (3-chloropropyl) trimethoxysilane and 1-vinylimidazole. The silane was characterized by Fourier transform infrared (FTIR) (n=1), ultraviolet-visible (UV-Vis) (n=1) and nuclear magnetic resonance (NMR) (n=1) spectroscopies. Silica nanoparticles were silanized with 1, 2.5, 5, 7.5, and 10 wt.% of silane. One group of silica was not silanized for comparison. The silicas were analyzed by FTIR (n=1), UV-Vis (n=1), NMR (n=1), thermogravimetric analysis (TGA) (n=1), scanning electron microscopy (SEM) (n=1), and transmission electron microscopy (TEM) (n=1). The silicas with different silane concentrations were incorporated at 60 wt.% into a matrix to formulate resin composites. Six resins were formulated: with silica without silane (control, G_{CTRL}) and with silica silanized with 1, 2.5, 5, 7.5, and 10% silane. The resins were evaluated by TGA (n=1), immediate and long-term degree of conversion (DC%) (n=5), softening in solvent ($\Delta\text{KHN}\%$) (n=5), immediate and long-term flexural strength (n=10), immediate and long-term ultimate tensile strength (n=10), antimicrobial activity by counting the colony-forming units (CFU) (n=6) and by fluorescence microscopy (n=1), and cytotoxicity (n=5). FTIR, UV-Vis, and NMR confirmed, respectively, the presence of chemical bonds, behavior against the UV-Vis spectrum, and molecular structure expected for the synthesized silane. The characterization of silicas indicated the presence of silane and how it interacted with the nanoparticles. The higher the concentration of silane in the resins composite, the stronger the peaks related to the degradation of this material in the TGA analysis. There was no difference in the DC% from G_{CTRL} to $G_{7.5\%}$ ($p>0.05$). All

groups increased the DC% after two months ($p < 0.05$). All groups achieved DC% values similar to those found for commercial resin composites. The minimum of 2.5% silane led to lower KHN% than GCTRL ($p < 0.05$). While the flexural strength indicated a lower value from 1% silane compared to GCTRL ($p < 0.05$), the ultimate tensile strength did not indicate differences among groups ($p > 0.05$). There was no difference within groups between the immediate and long-term tests of flexural strength ($p > 0.05$) or ultimate tensile strength ($p > 0.05$). The addition of at least 5% silane reduced the viability of *Streptococcus mutans* compared to GCTRL ($p < 0.05$). Fluorescence microscopy suggested more bacteria with membrane defects, the higher the silane concentration. There was no difference among groups regarding the viability of gingival fibroblasts ($p > 0.05$). An ionic liquid-based silane was successfully synthesized and used to silanize silica nanoparticles used as fillers for experimental resin composites. The flexural strength was negatively affected by silane incorporation. However, all other physical and chemical tests showed stability or better results for the silane-containing materials. Furthermore, the silane provided antibacterial activity against a mature biofilm without affecting cytotoxicity. In this study, an ionic liquid-based ester-free silane with antibacterial property and structural tunability was synthesized, a versatile component for the development of resinous dental materials.

Keywords: Ionic liquids. Bisphenol a-glycidyl methacrylate. Dental materials. Polymerization. Mechanical tests.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 HISTÓRICO	14
1.2 COMPOSIÇÃO DAS RESINAS COMPOSTAS.....	17
1.2.1 Matriz resinosa:.....	18
1.2.2 Partículas inorgânicas (carga inorgânica):.....	18
1.2.4 Sistema iniciador ou ativador-iniciador:	19
1.2.5 Agente de união:	20
1.3 LONGEVIDADE DE RESTAURAÇÕES DE RESINA COMPOSTA	22
1.4 DESENVOLVIMENTO DE NOVAS RESINAS COMPOSTAS	24
1.5 ANTIMICROBIANOS EM MATERIAIS RESTAURADORES RESINOSOS .	25
1.6 SILANOS ANTIMICROBIANOS	28
1.7 LÍQUIDOS IÔNICOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS NA ODONTOLOGIA	30
2. OBJETIVO	36
3. ARTIGO	37
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
REFERÊNCIAS	92

1. INTRODUÇÃO

Um dos objetivos dos materiais dentários é a reprodução das características dos dentes naturais, como cor e forma. A busca por materiais para restauração direta que tenham características similares aos tecidos dentários duros levou ao desenvolvimento das resinas compostas (CHAN *et al.*, 2010). Com o advento da adesão aos tecidos dentários duros (BUONOCORE, 1955; NAKABAYASHI *et al.*, 1982), a resina composta também foi aprimorada ao longo dos anos para ser usada conjuntamente aos sistemas adesivos (FERRACANE, 2011).

Com a introdução do condicionamento ácido do esmalte por Buonocore em 1955 (BUONOCORE, 1955), houve uma mudança de paradigma na Odontologia Restauradora. Anteriormente, o material restaurador definia o preparo cavitário especialmente pelo uso do amálgama dentário (INNES *et al.*, 2019). Atualmente, pode-se trabalhar com uma perspectiva minimamente invasiva utilizando-se, por exemplo, sistemas adesivos e resinas compostas (INNES *et al.*, 2019). Dessa forma, os preparos dentários podem ser realizados em função do tecido dentário comprometido irreversivelmente e podem ser utilizados materiais que reforçam a estrutura dentária remanescente (INNES *et al.*, 2019) e que melhor possibilitem o reparo das restaurações (KANZOW; WIEGAND, 2020).

1.1 HISTÓRICO

As resinas compostas, como conhecemos atualmente, são resultado da evolução do primeiro material à base de resina utilizado para restauração direta: resina acrílica (RUEGGEBERG, 2002). As resinas acrílicas quimicamente ativadas surgiram na década de 1940, eram aplicadas nas cavidades dentárias e polimerizadas *in situ*. Esses materiais

sofriam alta contração de polimerização, tinham baixa estabilidade de cor, baixa resistência ao desgaste e propriedades mecânicas insatisfatórias (RUEGGEBERG, 2002).

Para tentar reduzir a alta contração de polimerização das resinas acrílicas tradicionais, partículas de quartzo foram inseridas no material. Assim, haveria uma redução relativa do volume ocupado por monômeros e menor contração de polimerização (ANUSAVICE, 2013). Contudo, essas partículas de carga não eram ligadas quimicamente à matriz resinosa, fazendo com que o compósito apresentasse baixa resistência ao desgaste e baixa estabilidade de cor (REIS; LOGUERCIO, 2021).

Na década de 1950, resinas epóxicas foram avaliadas como substitutas às resinas de polimetil metacrilato (BOWEN, 1956) devido a menor contração de polimerização, baixa solubilidade e melhores propriedades mecânicas. Contudo, as resinas epóxicas têm uma importante desvantagem quanto ao tempo de polimerização, o qual é muito longo comparado às resinas de metacrilato, limitando sua aplicação clínica (REIS; LOGUERCIO, 2021).

Em 1956, Bowen criou o monômero mais utilizado até hoje para a formulação de resinas compostas: o bisfenol A glicidil metacrilato (BisGMA) (ANTONUCCI *et al.*, 2005). Essa molécula apresenta a “espinha dorsal” das resinas epóxicas, mas as terminações possuem grupamentos metacrilatos. Portanto, com a introdução do BisGMA, foi possível unir as vantagens das resinas epóxicas (satisfatórias propriedades físicas e químicas) às vantagens das resinas acrílicas (tempo de polimerização clinicamente viável). Desde 1962, o BisGMA vem sendo usado em formulação de resinas odontológicas (BOWEN, 1962).

Além da introdução do BisGMA, Bowen introduziu uma importante molécula para a formulação das resinas compostas: os organossilanos. Os organossilanos são moléculas usadas para compor o segmento interfacial entre a fase contínua de monômeros

e a fase dispersa de cargas inorgânicas. São moléculas contendo silício e hidroxilas em uma extremidade e radical orgânico na outra extremidade (ANTONUCCI *et al.*, 2005). Quando o radical orgânico apresenta um grupo funcional ativo, como o metacrilato, os organossilanos são úteis na formulação de estruturas híbridas, como as resinas compostas, por se ligarem à fase inorgânica no segmento com silício e à fase orgânica no segmento com metacrilato (ANTONUCCI *et al.*, 2005)

A primeira resina composta com BisGMA, partículas de carga e silano surgiu no mercado em 1970, a qual ficou conhecida por ser um sistema pasta/pasta com o nome comercial de “Adaptic”, da empresa Johnson & Johnson (RUEGGEBERG, 2002). Até cerca da metade da década de 1970, as resinas compostas eram ativadas quimicamente. Portanto, precisavam ser apresentadas comercialmente em duas diferentes pastas, uma com iniciador e outra com ativador. A partir da metade da década de 1970, as resinas passam a ser ativadas por luz no comprimento de onda ultra-violeta (UV) (FERRACANE, 2011). Nesses materiais, a energia UV era usada para criar radicais livres e iniciar o processo de polimerização, permitindo que as resinas compostas fossem comercializadas em pasta única. Entretanto, esses materiais apresentavam desvantagens como o risco biológico pela exposição de energia UV e a baixa capacidade de penetração comparada à luz visível, reduzindo a polimerização em maior profundidade (FERRACANE, 2011).

No final da década de 1970, foram disponibilizadas as resinas compostas ativadas por luz visível, as quais tinham a canforoquinona como iniciador e amina terciária como coiniciador (FERRACANE, 2011). A luz visível apresenta menor frequência, maior comprimento de onda e maior capacidade de penetração, reduzindo os riscos biológicos e melhorando a profundidade de polimerização das resinas quando comparada à energia UV. Com o advento dessas resinas compostas, também passam a ser usados aparelhos de fotoativação com lâmpadas halógenas (FERRACANE, 2011).

Desde o final da década de 1970 até o início dos anos 2000, as maiores alterações das resinas compostas ocorreu por modificações do tamanho das partículas de carga (FERRACANE, 2011). Inicialmente, macroparticuladas, com problemas relacionados principalmente à baixa capacidade de polimento, até as atuais resinas nanoparticuladas e nanohíbridas, com satisfatórias propriedades mecânicas e estéticas (FERRACANE, 2011). Atualmente, os maiores avanços encontram-se no desenvolvimento de resinas auto-adesivas, resinas com baixa contração de polimerização, resinas capazes de serem utilizadas em grandes incrementos (chamadas de *bulk fill*), e resinas com propriedades bioativas e antimicrobianas (FERRACANE, 2011; FUGOLIN; PFEIFER, 2017; VAN ENDE *et al.*, 2017).

1.2 COMPOSIÇÃO DAS RESINAS COMPOSTAS

As resinas compostas são materiais compósitos, os quais são definidos como resultado da mistura de dois ou mais componentes quimicamente diferentes, levando à formação de um material com propriedades intermediárias às características dos componentes que o originaram (ANUSAVICE, 2013). Os compósitos à base de resina são os mais utilizados por terem ampla variedade de aplicações clínicas, como materiais restauradores diretos, materiais restauradores indiretos, agentes de cimentação e selantes de fósulas e fissuras. A principal diferença entre os compósitos resinosos e suas diversas aplicações se dá pela variação na viscosidade do material, alteradas especialmente pela quantidade de partículas inorgânicas (FERRACANE, 2011).

As resinas compostas apresentam três principais componentes: matriz resinosa, partículas inorgânicas (carga) e agente de união (silanos). Além desses três componentes, elas apresentam um sistema iniciador ou ativador-iniciador de polimerização e modificadores ópticos (ANTONUCCI *et al.*, 2005).

1.2.1 Matriz resinosa: a resina é o componente quimicamente ativo do compósito. Por meio do processo de polimerização radicalar, os monômeros são transformados em um polímero rígido. Esse processo permite que compósitos resinosos sejam usados como materiais restauradores, pois podem ser manipulados, esculpidos e se tornar um material rígido após a polimerização.

O monômero mais utilizado na formulação de resinas compostas é o BisGMA. Contudo, outros monômeros podem ser usados como “monômeros estruturais”, como o dimetacrilato de bisfenol A etoxilado (BSEMA) e uretano dimetacrilato (UDMA). A função de monômeros de alto peso molecular é fornecer maior módulo de elasticidade e estabilidade hidrolítica (por meio de menor sorção e solubilidade, por exemplo) à matriz resinosa (RUEGGERBERG, 2002; FERRACANE, 2006; COLLARES *et al.*, 2011).

O BisGMA apresenta alta massa molecular e alta viscosidade, fazendo com que ele tenha baixo grau de conversão à temperatura ambiente (GAJEWSKI *et al.*, 2012; RODRIGUES *et al.*, 2015). Para melhorar as propriedades da resina e suas características de manipulação, monômeros com menor peso molecular e baixa viscosidade são adicionados como “diluentes” às resinas. Esses “controladores de viscosidade” reduzem a viscosidade final da matriz resinosa, possibilitando a adição de altas quantidades de carga, além de aumentar a quantidade de ligações cruzadas (PEUTZFELDT, 1997; GAJEWSKI *et al.*, 2012). Os principais representantes desses monômeros na composição das resinas compostas são: dimetacrilato de trietileno glicol (TEGDMA) e etilenoglicol dimetacrilato (EGDMA) (GAJEWSKI *et al.*, 2012).

1.2.2 Partículas inorgânicas (carga inorgânica): os principais representantes são vidros de fluoralumino silicato, quartzo, sílica, zircônio, estrôncio e bário. Cargas inorgânicas

tendem a reduzir a contração de polimerização da resina composta; reduzir o coeficiente de expansão térmica do compósito em relação àquele da matriz resinosa, aproximando do valor de expansão térmica dos tecidos dentais duros; melhorar as propriedades mecânicas como resistência, rigidez e dureza das resinas compostas; aumentar a radiopacidade das resinas e modificar propriedades estéticas, como cor, translucidez e fluorescência (FERRACANE, 2011; YADAV; KUMAR, 2019; REIS; LOGUERCIO, 2021).

1.2.3 Modificadores ópticos: são materiais incorporados à resina para controlar sua translucidez, opacidade e fluorescência, simulando as características do esmalte ou dentina. Óxidos metálicos são os principais representantes dos modificadores ópticos e são adicionados em baixas concentrações. As partículas de carga podem ter cor, forma e índice de refração que também influenciam nas propriedades ópticas das resinas compostas (VAN ENDE *et al.*, 2017; TABATABAEI *et al.*, 2019).

1.2.4 Sistema iniciador ou ativador-iniciador: são os responsáveis pela polimerização radicalar fotoiniciada das resinas compostas. Fotoiniciadores podem ser classificados como tipo I ou tipo II. Tipo I são aqueles que não precisam de um coiniciador, ou seja, após a absorção de luz, ocorre a fragmentação da molécula fotoiniciadora e geração de radicais livres. Ex.: fenil propadiona (PPD), Lucerina TPO, Irgacure 819 e Ivocerin®. Tipo II são aqueles que precisam de um coiniciador, ou seja, após a absorção de luz, a molécula reage com outra para gerar radicais livres. Ex.: Canforoquinona, a qual reage com uma amina terciária, como a dimetil p-toluidina. Esse sistema é o mais comumente encontrado nas resinas compostas comerciais (RUEGGEBERG *et al.*, 2017; VAIDYANATHAN *et al.*, 2017). Além dos componentes essenciais para que a reação de polimerização ocorra, são adicionados às resinas compostas inibidores de polimerização,

como o butil hidroxitolueno (BHT). Esses materiais são geralmente adicionados em baixas concentrações (cerca de 0,1 % a 0,2 % em massa (FUGOLIN *et al.*, 2021; BALBINOT *et al.*, 2020) para inibir polimerização precoce da resina composta, pois conseguem capturar radicais livres e impedir a propagação da reação.

1.2.5 Agente de união: é responsável pela união entre as partículas inorgânicas e a matriz resinosa, formando a interface entre a fase orgânica e fase inorgânica. Pode ser definido como “uma fase interfacial que se liga às fases contínua e dispersa, aumentando assim o módulo elástico e as propriedades mecânicas da fase polimérica mais fraca e facilitando a transferência de tensão entre essas fases (orgânico e inorgânico), formando um material unitário” (ANTONUCCI *et al.*, 2005). A presença de cargas inorgânicas silanizadas aumenta a resistência à flexão e módulo de elasticidade das resinas compostas em comparação às resinas com cargas não tratadas (ANTONUCCI *et al.*, 2005; YANG *et al.*, 2020). Além disso, resinas compostas com 2 a 10 % de silano apresentaram recentemente maior resistência à sorção em água, melhor manutenção do brilho e menor rugosidade após simulação de escovação (CAVALCANTE *et al.*, 2021).

Os agentes de união devem ter ao menos dois radicais: um radical, em uma extremidade, para se ligar covalentemente ao oxigênio ou hidrogênio das partículas; outro radical, na outra extremidade, para se ligar aos monômeros por meio da conversão das ligações duplas entre carbonos do grupamento metacrilato em ligações simples entre os carbonos. Esse processo faz com que o agente de união copolimerize com a resina, mantendo a carga também quimicamente presa na matriz (ANTONUCCI *et al.*, 2005).

O agente de união mais utilizado é um organossilano denominado γ -metacriloxipropiltrimetilsilonaxo (MPTS) (ANTONUCCI *et al.*, 2005; ELSHEREKSI *et al.*, 2017), mas também existe na Odontologia compósitos com organozirconatos,

organotitanatos e 4-metacriloxietil anidrido trimelítico (4-META) (ELSHEREKSI *et al.*, 2017; MATINLINNA *et al.*, 2018). Embora esses agentes representem uma baixa fração na formulação de compósitos, eles têm um efeito significativo em suas propriedades (DRUMMOND, 2008). O agente de acoplamento atua na transferência de tensões do polímero para as cargas inorgânicas, no reforço do material e na melhoria da distribuição da carga pela matriz orgânica (ELSHEREKSI *et al.*, 2017). Além de potencializar propriedades como a resistência à flexão, os agentes de união reduzem a degradação hidrolítica das resinas compostas (KARMAKER *et al.*, 2007). Portanto, podemos sumarizar as vantagens dos agentes de união da seguinte forma: transferência homogênea de tensões mastigatórias entre a matriz e a carga, união das partículas à matriz e aumento da estabilidade hidrolítica e de cor ao longo do tempo.

Os organossilanos têm sido usados na Odontologia há mais de cinquenta anos (ELSHEREKSI *et al.*, 2017) para compor o segmento interfacial entre a fase contínua de monômeros / oligômeros e a fase dispersa de cargas (ANTONUCCI *et al.*, 2005). O 3-MPTS tem sido amplamente utilizado em materiais odontológicos devido à sua eficiência e devido ao seu custo mais baixo em comparação a outros agentes de união (como organozirconatos) (ELSHEREKSI *et al.*, 2017). O 3-MPTS é uma molécula bifuncional capaz de interagir consigo mesma, com cargas inorgânicas e monômeros. Ele forma ligações de siloxano (Si-O-Si) via reação com óxidos ou grupos hidroxila nas superfícies das partículas (KOELLING; KOLB, 1965; ELSHEREKSI *et al.*, 2017) e ligações covalentes carbono-carbono com os monômeros (ANTONUCCI *et al.*, 2005).

A quantidade de agente de união necessária para revestir as partículas de carga afeta o comportamento do compósito dentário (MOHSEN; CRAIG, 1995; SIDERIDOU; KARABELA, 2009; CAVALCANTE *et al.*, 2021). Por um lado, o recobrimento insuficiente leva a dispersão não homogênea de carga no polímero, enquanto o excesso

também pode prejudicar as propriedades mecânicas. No estudo mais recente sobre diferentes concentrações de 3-MPTS em resina composta, observou-se que a quantidade ideal para aprimoramento de propriedades físico-químicas de compósitos é de cerca de 2% da massa total de carga inorgânica utilizada (CAVALCANTE *et al.*, 2021).

1.3 LONGEVIDADE DE RESTAURAÇÕES DE RESINA COMPOSTA

Quanto a longevidade dos tratamentos com resina composta em dentes posteriores, uma revisão selecionou ensaios clínicos que investigaram restaurações durante pelo menos 5 anos de acompanhamento publicados entre 1996 e 2011 (DEMARCO *et al.*, 2012). 90% dos estudos clínicos indicaram taxa de falha anual entre 1 % e 3 % para Classe I e II, dependendo de fatores como tipo e localização do dente, operador e elementos socioeconômicos, demográficos e comportamentais. As principais razões para a falha a longo prazo foram cárie recorrente e fratura, relacionados ao risco de cárie e hábitos parafuncionais, respectivamente (DEMARCO *et al.*, 2012). De forma similar, um estudo com 29 anos de acompanhamento revelou taxa média de falha anual de 1,92 %, taxa de sobrevivência cumulativa de 91,7 % em seis anos, 81,6 % em 12 anos e 71,4 % em 19 anos (MONTAG *et al.*, 2018).

Outro artigo sobre longevidade em dentes posteriores realizou uma revisão sistemática com metanálise de estudos longitudinais com pelo menos 5 anos de acompanhamento, entre 1990 e 2013 (OPDAM *et al.*, 2014). O desenvolvimento de cárie como causa de falha de restaurações de resina composta é o fator mais importante a partir de cinco anos desde a colocação da restauração. Nesse cenário, pacientes com alto risco de cárie apresentaram taxa de falha anual de 4,6 % em dez anos, enquanto os de baixo risco de cárie mostraram valor de 1,6 % no mesmo período. Ou seja, a taxa de falha anual de pacientes com alto risco de cárie foi quase três vezes maior do que aqueles com baixo

risco de cárie. O mesmo estudo indicou que enquanto os pacientes de baixo risco apresentaram cerca de 60 % de sobrevida das restaurações, os de alto risco de cárie apresentavam sobrevida de apenas 35 % em 20 anos (OPDAM *et al.*, 2014).

Resultados similares de taxa de falha e tempo de sobrevivência foram observados por Pallesen e Van Dijken (PALLESEN e VAN DIJKEN, 2015). A análise de restaurações classe II culminou em taxa de falha anual de 1,6 %. Entre as falhas, 54% foram causadas por cárie recorrente. Enquanto pacientes de baixo risco mostraram probabilidade de sobrevida das restaurações de 66 %, pacientes com alto risco de cárie mostraram probabilidade de apenas 35 % (PALLESEN e VAN DIJKEN, 2015).

Quanto a longevidade dos tratamentos com resina composta em dentes anteriores, um estudo clínico longitudinal retrospectivo mostrou taxa de falha anual de 4,6 % em dez anos para cerca de 70 mil restaurações avaliadas (COLLARES *et al.*, 2017). Portanto, de modo geral, as resinas compostas suportam um tratamento longo e confiável, sendo o principal material de escolha para restauração em dentes anteriores e posteriores. Contudo, claramente os fatores relacionados aos pacientes e aos dentistas influenciam no desfecho (DEMARCO *et al.*, 2017).

A sobrevivência das restaurações não depende apenas do material, mas também de fatores relacionados ao paciente e ao operador. Como a cárie é uma doença biofilme-açúcar dependente, com classe social, renda, conhecimento, educação e comportamento como fatores modificadores da gravidade da doença, claramente abordagens clínicas centradas no paciente devem estar sempre em foco visando a manutenção e maior longevidade das restaurações (PALLESEN; VAN DIJKEN, 2015; COLLARES *et al.*, 2017; DEMARCO *et al.*, 2017).

Nesse contexto, o desenvolvimento de materiais restauradores com propriedades terapêuticas aprimoradas, como capacidade antimicrobiana e bioatividade, vêm sendo

pesquisados (FUGOLIN; PFEIFER, 2017; GARCIA *et al.*, 2019b; BALBINOT *et al.*, 2020; IBRAHIM *et al.*, 2020b; GARCIA *et al.*, 2021a; GARCIA *et al.*, 2021b; GARCIA *et al.*, 2021c). Almeja-se que esses materiais venham a auxiliar na manutenção dos tratamentos especialmente para pacientes em grupo de alto risco.

1.4 DESENVOLVIMENTO DE NOVAS RESINAS COMPOSTAS

As resinas compostas vêm sendo modificadas quanto à composição da matriz orgânica, cargas e sistemas de fotoiniciação. As principais alterações estão focadas no desenvolvimento de resinas para inserção em grandes incrementos, ou *bulk fill*, autoadesivas, com menor degradação hidrolítica, com potencial de autorreparo, com comportamento de “materiais inteligentes” e com propriedades antimicrobianas e bioativas (FERRACANE, 2011; FUGOLIN; PFEIFER, 2017; MAAS *et al.*, 2017).

Para desenvolver resinas *bulk fill*, vêm-se modificando os monômeros para que eles tenham mobilidade de cadeia distinta dos monômeros convencionais (VAN ENDE *et al.*, 2017). O objetivo é criar compósitos com menor contração de polimerização e capazes de polimerizar na base de grandes incrementos (com cerca de 4 a 5 mm de espessura). Assim, as marcas comerciais têm investido, por exemplo, em monômeros de fragmentação adicional e uretano dimetacrilato aromático (VAN ENDE *et al.*, 2017). Algumas resinas *bulk fill* também apresentam modificações nos iniciadores (como a mistura de TPO com canforoquinona e amina, na tentativa de aumentar o grau de conversão do compósito) e nas cargas (forma, cor ou índice de refração) (VAN ENDE *et al.*, 2017). Até o momento, as resinas *bulk fill* têm demonstrado, tanto em classe I quanto em classe II, baixos valores de taxa de falha anual, girando em torno de 1 a 2 % e sem diferença em relação às resinas compostas convencionais em estudos de até 6 (VAN DIJKEN e PALLESEN, 2017) e 10 anos de acompanhamento (HECK *et al.*, 2018).

Outra modificação na matriz orgânica inclui o uso de monômeros ácidos para o desenvolvimento de resinas autoadesivas, como pelo uso de dimetacrilato de glicerolfosfato (GPDM) (FERRACANE, 2011; MAAS *et al.*, 2017). Ainda sobre modificações na matriz orgânica, monômeros à base de acrilamida vêm sendo explorados para auxiliar na estabilidade hidrolítica de resinas odontológicas devido à ausência de grupamento éster nesses monômeros (FUGOLIN; PFEIFER, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2018).

Resinas com capacidade de autorreparo, especialmente por meio de cápsulas que carregam o agente reparador, vêm sendo estudadas. Já foram formuladas cápsulas contendo iniciadores e TEGDMA que visam preencher espaços no material restaurador quando ocorrem trincas (OUYANG *et al.*, 2011). Por fim, “materiais inteligentes” vêm sendo desenvolvidos. Esses materiais são formulados para que eles liberem agentes remineralizantes ou antimicrobianos quando o ambiente em torno da restauração está favorável ao desenvolvimento de cárie (PARHI *et al.*, 2021).

Agentes antibacterianos e agentes remineralizantes vêm sendo bastante explorados em resinas compostas. Esses agentes têm o intuito de reduzir a formação de biofilme na interface compósito-dente, reduzir processos de desmineralização ou induzir a remineralização do tecido dentário. Exemplos de materiais já incorporados são: flúor, clorexidina, nanopartículas de óxido de zinco, metacrilatos derivados de sais de amônio e partículas derivadas de fosfato de cálcio (FUGOLIN; PFEIFER, 2017; MAAS *et al.*, 2017).

1.5 ANTIMICROBIANOS EM MATERIAIS RESTAURADORES RESINOSOS

Estratégias que dificultem a adesão de microrganismos na interface dente-material restaurador vêm sendo densamente estudadas, como por meio da incorporação de agentes

antimicrobianos na matriz resinosa (SPENCER *et al.*, 2019). Esses agentes podem ser, basicamente, partículas ou moléculas dispersas na resina ou moléculas com grupamento metacrilato, as quais se ligarão covalentemente à matriz resinosa (IBRAHIM *et al.*, 2020b).

O principal objetivo da adição de agentes antimicrobianos nos materiais restauradores é a redução da formação de biofilme na interface com os tecidos dentários por meio da morte ou redução metabólica dos microrganismos que entram em contato com esse material modificado (SPENCER *et al.*, 2019). No entanto, os materiais também vêm sendo modificados por meio de alterações de propriedades físicas de superfície, como o aumento da hidrofobia (DEGRAZIA *et al.*, 2017). É possível também alterar o perfil microbiano, composição química dos biofilmes, ou produtos formados a partir desses biofilmes (ANDRÉ *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2018).

Como principais exemplos de agentes antimicrobianos que vêm sendo incorporados aos materiais resinosos, destacam-se aqueles em nanodimensão (PRIYADARSINI *et al.*, 2018) como as nanopartículas de prata e nanopartículas de óxido de zinco (MELO *et al.*, 2016; GARCIA *et al.*, 2018; GARCIA *et al.*, 2021a). Nanomateriais apresentam maior área de superfície comparado à área de micro e macromateriais considerando-se o mesmo volume, o que justifica em grande parte o incremento das propriedades antimicrobianas de nanoestruturas (PRIYADARSINI *et al.*, 2018). Nanoestruturas como nanotubos de haloisita (GARCIA *et al.*, 2020), nanotubos de dióxido de titânio (STÜRMER *et al.*, 2021) e nanocápsulas (PRIYADARSHINI *et al.*, 2016) vêm sendo também explorados como carreadores de agentes antimicrobianos em materiais restauradores resinosos, demonstrando resultados promissores contra a formação de biofilme.

Outros agentes que podem ser destacados são aqueles originados a partir de sais de amônio quaternário, os quais apresentam um grupamento catiônico proveniente do amônio (NH_4^+). Essas moléculas exibem um nitrogênio ligado a quatro elementos ou quatro cadeias de carbono, as quais podem ser diferentes entre si ou não (NR_4^+) (MAKVANDI *et al.*, 2018). Compostos quaternários de amônio têm ação antimicrobiana por contato direto entre sua carga elétrica positiva e as cargas negativas da parede e membrana microbiana (LU *et al.*, 2007). A atividade é elevada quanto maior o comprimento das cadeias de carbonos devido ao aumento da lipofilicidade da molécula, elevando sua compatibilidade com compostos lipofílicos da membrana e parede dos microrganismos (LI *et al.*, 2013).

Os estudos acerca de agentes antimicrobianos em materiais restauradores resinosos foi iniciado por Imazato, no Japão, em 1993, o qual pesquisou as implicações da incorporação de brometo de metacrilóiloxidodecílpiridínio (MDPB) em sistema adesivo (IMAZATO, 2003; IMAZATO *et al.*, 2003). O MDPB é um monômero derivado de sal de amônio quaternário, o qual liga-se covalentemente ao material resinoso por meio de seu grupamento metacrilato. Como vantagem, acredita-se que o material restaurador é menos propício a liberar o agente antimicrobiano em comparação àqueles com agentes antimicrobianos livres na matriz. Outros monômeros com quaternários de amônio se destacaram nos anos seguintes, especialmente aqueles propostos por Xu, como o metacrilato de dimetilaminohexadecil (DMAHDM) (CHENG *et al.*, 2012; CHENG *et al.*, 2013; MELO *et al.*, 2016).

No mercado, ainda há poucos materiais restauradores resinosos com agentes antimicrobianos. Em sistemas adesivos, encontramos o MDPB em um adesivo autocondicionante de dois passos (Clearfil Protect Bond, Kuraray Dental, Kurashiki, Japão), glutaraldeído em um sistema adesivo convencional de dois passos

(Gluma 2, Hanau, Alemanha), diacetato de clorexidina em um sistema adesivo convencional de dois passos (Peak Universal Bond, Ultradent Products Inc., South Jordan, UT Estados Unidos). Recentemente, em resina composta, encontramos partículas de dióxido de silício funcionalizadas com compostos quaternários de amônio (Infinix, Nobio, Kadima, Israel). A resina Infinix é a primeira do mercado com o conceito de funcionalizar partículas com moléculas que copolimerizem com a matriz resinosa. Contudo, estudos prévios já demonstravam interesse por essa abordagem.

1.6 SILANOS ANTIMICROBIANOS

A funcionalização de partículas com moléculas antimicrobianas que copolimerizem com a matriz resinosa pode trazer vantagens aos materiais restauradores. Além de assegurar a não lixiviação das partículas, a molécula fornece efeito antimicrobiano. Para sintetizar silanos antimicrobianos, moléculas derivadas de sais de amônio são utilizadas. Ao pesquisar acerca desses materiais (estratégia de busca: "quaternary ammonium silane" OR "surface modified silica" OR "quaternary ammonium methacryloxy silicate" OR "quaternary ammonium methacryloxy silane"), 108 artigos foram encontrados na base PubMed. Dentre esses, 26 artigos são relacionados à Odontologia. Um trialcóxissilano organofuncional chamado “cloreto de dimetiloctadecil [3- (trimetoxissilil) propil] amônio (SiQAC)” utilizado como revestimento de dispositivos médicos passou a ser utilizado na Odontologia. SiQAC conferia atividade antimicrobiana por meio de sua cadeia alquila longa (18 carbonos). Contudo, esse efeito era perdido ao longo do tempo nos dispositivos médicos devido à presença do SiQAC se limitar à superfície. Para o melhor aproveitamento do SiQAC na Odontologia, SiQAC foi incorporado a blendas de BisGMA e TEGDMA, criando polímeros antimicrobianos (GONG *et al.*, 2012b).

Ao longo dos anos, o silano à base de composto quaternário de amônio continuou a ser utilizado na Odontologia diretamente em blendas (LIU *et al.*, 2016), em solução para tratamento do tecido dentinário (inibição de metaloproteinases) (UMER *et al.*, 2017) ou como irrigante para desinfecção (DAOOD *et al.*, 2017). Além disso, partículas de silicatos organicamente modificados (ORMOSIL) por moléculas derivadas de SiQAC foram produzidas e testadas em resinas de uso odontológico (GONG *et al.*, 2012a).

Em 2019, Bai e colaboradores (BAI *et al.*, 2019) sintetizaram uma sílica mesoporosa, a qual foi usada para carrear metronidazol, e funcionalizada com um silano à base de composto quaternário de amônio (BAI *et al.*, 2019). Pela primeira vez na Odontologia, a partícula de sílica foi sintetizada e, em seguida, uma solução de ortosilicato de tetraetilo (TEOS) e SiQAC foi utilizada para a funcionalização das partículas. Não foi realizada a síntese das partículas ao mesmo tempo em que elas eram funcionalizadas, sendo então um procedimento de funcionalização mais similar à silanização corriqueiramente proposta no desenvolvimento de compósitos odontológicos. As partículas mostraram efeito antimicrobiano por contato (devido à presença da molécula antimicrobiana de funcionalização) e por lixiviação (devido à presença do metronidazol no núcleo da partícula de sílica) (BAI *et al.*, 2019). Nesse estudo, as partículas não foram incorporadas em outros materiais, sendo testadas apenas de forma pura contra microrganismos importantes para doenças bucais (BAI *et al.*, 2019).

Em 2021, foram descritas a síntese de um silano à base de composto quaternário de amônio e sua aplicação para silanização de SiO₂ nanoparticulada (NIKOLAIDIS *et al.*, 2021). As nanopartículas silanizadas foram então adicionadas na concentração de 22% em massa em uma blenda de BisGMA e TEGDMA. Esse foi o primeiro estudo em que nanopartículas foram silanizadas por um silano antimicrobiano e, em seguida, foram usadas na formulação de um compósito odontológico. Contudo, foram analisadas apenas

algumas propriedades físico-químicas, sem avaliação de propriedades biológicas (NIKOLAIDIS *et al.*, 2021).

A síntese de silanos antimicrobianos e sua aplicação na Odontologia é uma área promissora para o aprimoramento dos materiais dentários. Contudo, são necessários estudos que avaliem as propriedades físicas, químicas, antimicrobianas e citotóxicas dos materiais desenvolvidos. E ainda, outras moléculas poderiam servir como base para a síntese dos silanos. Como exemplo, líquidos iônicos são alternativas promissoras para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos para driblar problemas atuais como a resistência a agentes antimicrobianos.

1.7 LÍQUIDOS IÔNICOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS NA ODONTOLOGIA

Líquidos iônicos são sais orgânicos fundidos abaixo de 100 °C. Esses materiais compreendem um núcleo catiônico, geralmente um grupo orgânico com nitrogênio (imidazol ou piridina, por exemplo), ligado a uma cadeia alquila, os quais se relacionam com um contraíon aniônico simples (como haletos) (WEINGÄRTNER, 2008) ou espécies orgânicas mais complexas (como aminoácidos com carga negativa) (KAGIMOTO *et al.*, 2006). A figura abaixo (**Figura 1**) indica exemplos de líquidos iônicos imidazólicos.

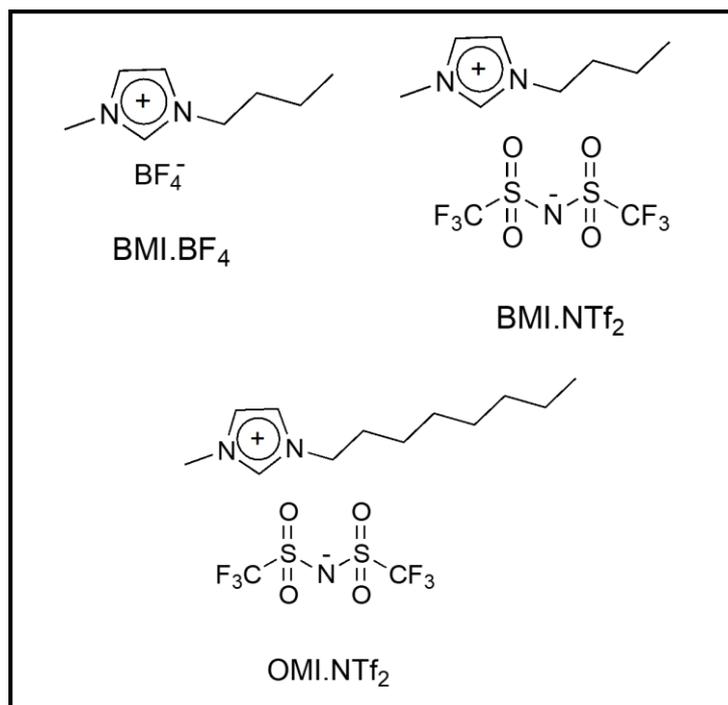


Figura 1. Exemplos de líquidos iônicos contendo anel imidazólico na estrutura, cadeia alifática com diferentes comprimentos de cadeia (quatro carbonos nos dois exemplos superiores e oito carbonos no exemplo inferior) e distintos ânions (BF₄⁻ ou NTf₂⁻). O cátion é composto por uma estrutura de grande peso molecular, como o anel imidazólico, associado à cadeia de carbonos. O ânion é composto por estruturas moleculares ou estruturas simples, como haletos. No exemplo da figura, observa-se os seguintes líquidos iônicos: tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio (BMI.BF₄), bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-butil-3-metilimidazólio (BMI.NTf₂) e bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-octil-3-metilimidazólio. Fonte: do autor.

O primeiro líquido iônico à temperatura ambiente (nitrato de etilamônio) foi sintetizado em 1914 (WALDEN, 1914) e impulsionou a primeira geração de estudos sobre líquidos iônicos, os quais se baseavam apenas em suas propriedades físicas peculiares (baixa pressão) e levaram ao uso desses sais como solventes. Na segunda geração de estudos acerca de líquidos iônicos, as propriedades físicas e químicas foram

estudadas, e eles passaram a ser utilizados em sistemas fotocatalíticos, como em células solares (ZHOU *et al.*, 2019). Porém, a partir da década de 1990, avanços significativos na compreensão das propriedades biológicas dos líquidos iônicos impulsionaram sua aplicação nas ciências da saúde, principalmente pela indústria farmacêutica (FERRAZ *et al.*, 2011). Cerca de 50 % dos medicamentos disponíveis são administrados como sais, os quais geralmente apresentam desvantagens como a alta temperatura de fusão (influência negativa no processamento e biodisponibilidade da droga) e a transformação polimórfica espontânea (BLACK *et al.*, 2007; FERRAZ *et al.*, 2011). Esses fatores, especialmente o último, pode reduzir a segurança do fármaco e elevar os custos de planejamento e processamento das drogas no intuito de elevar seu tempo de prateleira e segurança (FERRAZ *et al.*, 2011). Portanto, o uso de drogas com sais na forma líquida, como líquidos iônicos, poderia evitar problemas de polimorfismo associados aos sólidos (BALK *et al.*, 2015), evidenciando um dos motivos pelo qual esse sal vem sendo estudado.

Além disso, a versatilidade e o potencial para múltiplas funcionalidades dos líquidos iônicos os tornam estratégias antimicrobianas inovadoras capazes de fornecer a diversidade química necessária para o design de drogas no intuito de acompanhar o desafio à resistência microbiana (PENDLETON; GILMORE, 2015). Os problemas associados ao desenvolvimento e disseminação da resistência a antibióticos vêm aumentando desde a década de 1960 decorrente do uso excessivo dos mesmos (BRAGG *et al.*, 2014). Os mecanismos de resistência bacteriana tipicamente envolvem um ou mais dos seguintes: modificação enzimática ou destruição do próprio fármaco; alteração do alvo do fármaco na célula bacteriana; redução da permeabilidade do fármaco na membrana ou limitação do acúmulo do fármaco como resultado do efluxo ativo do fármaco na membrana celular. Entre estes, a resistência a biocidas catiônicos (como

compostos quaternários de amônio), os quais têm analogia estrutural com líquidos iônicos, ocorre geralmente por meio de alterações na permeabilidade da membrana celular ou na função da bomba de efluxo (BRAGG *et al.*, 2014). Os primeiros estudos sobre resistência de bactérias orais contra agentes utilizados na Odontologia, como clorexidina e compostos quaternários de amônio, foram publicados recentemente. Observou-se aumento de hidrofobicidade da parede bacteriana, alteração na expressão de proteínas e aumento da concentração mínima bactericida para *Enterococcus faecalis* frente à exposição repetitiva à clorexidina e aumento da hidrofobicidade da parede bacteriana frente à exposição repetitiva a um composto quaternário de amônio (cloreto de cetilpiridíneo) (KITAGAWA *et al.*, 2016). Portanto, estudos com novos materiais que possam vir a superar esse problema vêm sendo impulsionados.

A atividade antimicrobiana dos líquidos iônicos é atribuída à cabeça catiônica, à cadeia alifática ou ao ânion (FERRAZ *et al.*, 2011; PENDLETON; GILMORE, 2015). As características de um grupamento orgânico catiônico de alto peso molecular ligado a uma ou mais cadeias alquilas faz com que os líquidos iônicos compartilhem analogias estruturais e funcionais com compostos quaternários de amônio (FERRAZ *et al.*, 2011). Acredita-se que a interação entre o grupamento catiônico e as cargas negativas na membrana de células procariotas, constituída por fosfolipídios e ácidos aniônicos, seja essencial para a propriedade antibacteriana dos líquidos iônicos (FERRAZ *et al.*, 2011; PENDLETON; GILMORE, 2015).

Entre os cátions mais utilizados na formação do grupamento catiônico dos líquidos iônicos, os anéis imidazólicos ganharam destaque por apresentarem reconhecido efeito antifúngico e biocompatibilidade (FERRAZ *et al.*, 2011; PENDLETON; GILMORE, 2015). Na Odontologia, líquidos iônicos imidazólicos foram sugeridos para proteger as superfícies de titânio de implantes contra a colonização bacteriana, mantendo

a viabilidade de fibroblastos gengivais e diferenciação de pré-osteoblastos, (GINDRI *et al.*, 2014; GINDRI *et al.*, 2015). Líquidos iônicos imidazólicos também foram utilizados com nanopartículas de prata e sugeridos em solução para desinfecção de canais radiculares contra *Enterococcus faecalis*, demonstrando maior viabilidade de fibroblastos (células L929) comparado ao uso de solução aquosa com 2,5% de hipoclorito de sódio ou 0,2 % de clorexidina (ABBASZADEGAN *et al.*, 2015). Além disso, observou-se maior ação antibacteriana de nanopartículas de prata associadas ao líquido iônico em comparação às nanopartículas de prata com carga superficial neutra ou negativa (ABBASZADEGAN *et al.*, 2015). Mais recentemente, um líquido imidazólico contendo o ânion tetrafluoroborato (BF_4^-) foi utilizado para funcionalização de pontos quânticos de dióxido de titânio, os quais foram adicionados à resina adesiva experimental, apresentando efeito antibacteriano e viabilidade de fibroblastos satisfatória (GARCIA *et al.*, 2019b). Outro líquido iônico imidazólico foi testado em resina ortodôntica, mas contendo o ânion trifluorometanosulfonil imida (NTf_2^-), demonstrando efeito contra *Streptococcus mutans*, viabilidade de queratinócitos e propriedades físico-químicas satisfatórias (GARCIA *et al.*, 2019a). Mais recentemente, o mesmo líquido iônico imidazólico contendo NTf_2^- foi encapsulado por microcápsulas, as quais foram adicionadas em um infiltrante resinoso experimental (CUPPINI *et al.*, 2021). Foi possível incorporar microcápsulas de líquido iônico ao infiltrante sem afetar a resistência coesiva do material, mas aumentando o ângulo de contato e reduzindo a energia livre de superfície dos polímeros. As alterações das propriedades superficiais talvez auxiliem a reduzir a adesão de microrganismos em contato com o polímero. E ainda, a adição de até 10 % em massa de microcápsulas com líquido iônico não influenciou na viabilidade de queratinócitos humanos (CUPPINI *et al.*, 2021).

Apesar dos resultados promissores observados até o momento, almeja-se o desenvolvimento de materiais dentários de base resinosa com líquidos iônicos capazes de copolimerizar com a matriz orgânica. Dessa forma, espera-se uma maior estabilidade do material ao longo do tempo e manutenção da atividade antibacteriana. Contudo, não há relatos na literatura acerca da adição de líquidos iônicos copolimerizáveis em materiais dentários. Uma maneira de utilizá-los seria por meio da incorporação de um silano à base de líquido iônico contendo uma ligação insaturada entre carbonos em uma das extremidades. Assim, um importante reagente para a formulação de compósitos seria desenvolvido, podendo ser utilizado para fornecer atividade antibacteriana em diferentes blendas.

2. OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi formular e avaliar resinas compostas experimentais com diferentes concentrações de um silano experimental à base de líquido iônico imidazólico.

3. ARTIGO

Essa tese de doutorado se apresenta na forma de um artigo, escrito na língua inglesa e que segue as normas referentes ao periódico *Acta Biomaterialia*, para o qual será submetido.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A longevidade de restaurações feitas com resina composta é influenciada por diversos fatores, como hábitos parafuncionais, dieta e risco de cárie do paciente, habilidade do dentista, sensibilidade técnica do procedimento e propriedades dos materiais utilizados (DEMARCO *et al.*, 2012; DEMARCO *et al.*, 2017). Com o intuito de aprimorar as propriedades biológicas de materiais restauradores, agentes bioativos e antimicrobianos vêm sendo incorporados às resinas (FUGOLIN; PFEIFER, 2017; SPENCER *et al.*, 2019; IBRAHIM *et al.*, 2020a). Dessa forma, são liberados íons capazes de estimular o processo de remineralização dentária e agentes antimicrobianos para reduzir a colonização microbiana na interface dente-restauração. Contudo, a lixiviação desses agentes pode resultar na perda dessas propriedades do material. O uso de agentes antimicrobianos capazes de copolimerizar com a matriz resinosa é, atualmente, a abordagem mais promissora (GARCIA *et al.*, 2020; IBRAHIM *et al.*, 2020b; BALHADDAD *et al.*, 2021; GARCIA *et al.*, 2021; THONGTHAI *et al.*, 2021).

No presente estudo, desenvolvemos uma resina composta com um agente antimicrobiano polimerizável e livre de grupamento éster. O agente é composto por um silano à base de líquido iônico imidazólico, o qual foi utilizado para conectar as partículas de carga (sílica nanoparticulada) à uma blenda de BisGMA e TEGDMA. Pela primeira vez, um silano experimental foi utilizado para a silanização das nanopartículas, e a resina composta resultante foi avaliada não apenas quanto a propriedades biológicas, mas também físicas e químicas. Anteriormente, outro silano antimicrobiano à base de composto quaternário de amônio foi sintetizado e usado para a silanização de uma sílica mesoporosa (BAI *et al.*, 2019). No entanto, essas partículas não foram incorporadas a outros materiais, sendo testadas apenas na forma livre (BAI *et al.*, 2019). Mais recentemente, o mesmo silano foi testado em apenas uma concentração para silanizar

sílica nanoparticulada usada como carga de uma resina composta experimental. Contudo, foram avaliadas apenas propriedades físico-químicas e não propriedades biológicas. Além disso, a concentração total de carga silanizada incorporada à resina (22 % em massa) (NIKOLAIDIS *et al.*, 2021) era bastante inferior àquela utilizada no presente estudo e observada na literatura para a formulação de resinas compostas de viscosidade regular (60 % em massa de SiO₂ coloidal com 40 nm de diâmetro), as quais são usadas para a restauração de dentes posteriores e anteriores (SIDERIDOU; KARABELA, 2009; CAVALCANTE *et al.*, 2021). A falta da triagem de concentração ideal de silano antimicrobiano, aliada ao uso de uma concentração baixa de SiO₂ silanizada e a falta da avaliação de propriedades biológicas do compósito formulado são as principais lacunas na literatura.

O silano utilizado nesse estudo para a formulação das resinas compostas foi sintetizado à base de um líquido iônico imidazólico. Como vantagens em relação aos compostos quaternários de amônio, os líquidos iônicos são materiais com maior versatilidade química. Estima-se que seja possível a criação de 10¹⁸ líquidos iônicos devido a vasta gama de pares iônicos teoricamente possíveis (PENDLETON; GILMORE, 2015). Essa singular flexibilidade vem sendo utilizada para sintetizar compostos cada vez mais específicos de acordo com a função necessária do material ou droga contendo o líquido iônico (PENDLETON; GILMORE, 2015). O potencial para múltiplas funcionalidades desses sais tornou-os também uma estratégia promissora para driblar resistência microbiana e fornecer propriedades distintas aos materiais onde eles são aplicados (PENDLETON; GILMORE, 2015).

Escolhemos um líquido iônico imidazólico devido ao potencial antimicrobiano que eles apresentam e sua baixa citotoxicidade. A cadeia alquila curta e o ânion simples e não citotóxico (Cl⁻) auxilia na manutenção da biocompatibilidade. E ainda, o silano à

base de líquido iônico sintetizado nesse estudo tem a mesma quantidade de carbonos (três) na cadeia alifática comparado ao silano comercial γ -metacriloxipropiltrimetilsiloxano (MPTS), mas com a vantagem de não ter grupamento éster na estrutura. Esse grupamento é encontrado no 3-MPTS e em monômeros metacrilatos, sofrendo hidrólise em meio ácido. Como consequência, as propriedades mecânicas do polímero e a validade dos materiais comerciais é reduzida (DE MUNCK *et al.*, 2005; VAN LANDUYT *et al.*, 2007). Estudos futuros poderiam avaliar as resinas compostas aqui formuladas em meio ácido e comparar os resultados com resinas compostas contendo 3-MPTS como agente de união. Em meio ácido contendo microrganismos cariogênicos, por exemplo, é possível que a falta do grupamento éster e a presença de atividade antimicrobiana auxiliem na manutenção das propriedades do compósito.

Ainda acerca da estrutura química do silano sintetizado, seria interessante realizar modificações no intuito de incrementar a atividade antimicrobiana mantendo a extensão da cadeia alquila comparável ao 3-MPTS. A substituição do ânion Cl^- por bis (trifluorometanossulfonil) imida (NTf_2^-) seria uma alternativa para essa finalidade. Em estudos anteriores, um líquido iônico também imidazólico e com cadeia alquila curta (quatro carbonos) foi sintetizado com o ânion NTf_2^- , o qual apresenta maior hidrofobicidade em comparação ao Cl^- . Esse líquido iônico foi testado na forma livre (GARCIA *et al.*, 2019a) e em microcápsulas (CUPPINI *et al.*, 2021) em resinas odontológicas, demonstrando efeito antibacteriano (GARCIA *et al.*, 2019a) sem alterar a viabilidade de células humanas (GARCIA *et al.*, 2019a; CUPPINI *et al.*, 2021).

Fornecer propriedades biológicas diferenciadas aos materiais restauradores sem prejudicar qualquer propriedade física ou química é um desafio durante o desenvolvimento de novos materiais. Nesse estudo, as resinas compostas com SiO_2 silanizadas com 5 % de silano mostraram menor amolecimento em solvente comparado

ao grupo controle (sem silano) e grupo com 1% de silano. Além disso, o grupo com 5 % apresentou alto grau de conversão e manutenção da resistência coesiva, ambas propriedades sem diferença estatística comparado ao grupo controle. Por fim, esse grupo mostrou atividade antibacteriana sem efeitos citotóxicos contra fibroblastos de gengiva humana. Apesar desses resultados favoráveis, todos os grupos contendo silano demonstraram menor resistência à flexão comparado ao grupo controle. A razão desse resultado não foi elucidada nesse estudo, mas é possível que a orientação das camadas de silano em torno da SiO_2 tenha sido influenciada pela presença do anel imidazólico, gerando, por exemplo, mais camadas paralelas em vez de camadas perpendiculares em comparação aos achados com a mesma resina composta contendo 3-MPTS (SIDERIDOU; KARABELA, 2009). No estudo de Sideridou e Karabela, foi usada a mesma blenda resinosa, as mesmas partículas de SiO_2 , na mesma concentração. Contudo, não houve a comparação com um grupo controle sem a adição de silano (SIDERIDOU; KARABELA, 2009), o que talvez nos auxiliaria a elucidar os resultados de resistência à flexão.

Além da aplicação em resinas compostas, estudos futuros poderiam avaliar o comportamento do silano sintetizado frente a cerâmicas com matriz vítrea. Devido à presença de silício nessas estruturas, espera-se um comportamento adequado de silanização com o silano do presente estudo. Além das cerâmicas vítreas, o estudo sobre a interação do silano à base de líquido iônico com cerâmicas policristalinas também seria válido, pois foram observadas alterações na superfície dos cadinhos de alumina utilizados nas análises de TGA das SiO_2 silanizadas durante sua caracterização.

A busca por silanos estáveis em soluções aquosas ácidas é outra linha de desenvolvimento de materiais em que a versatilidade dos líquidos iônicos poderia ser explorada. Sabe-se que o 3-MPTS deve ser ativado (hidrólise) para que tenha

grupamentos hidroxila capazes de interagir com a SiO_2 . Contudo, o silanol não é estável em soluções com baixo pH mesmo após apenas um dia em frasco comercial (YOSHIHARA *et al.*, 2016). Assim, adesivos universais perdem a função do silano, pois seu baixo pH leva à condensação das moléculas de 3-MPTS e desidratação das mesmas ainda dentro do frasco, inativando-os (YOSHIHARA *et al.*, 2016). A ausência de éster no silano à base de líquido iônico já é uma possível vantagem frente ao 3-MPTS, visto que esse grupamento é propício à hidrólise em meio ácido. Contudo, a versatilidade dos líquidos iônicos poderia ser explorada para modificar também a extremidade responsável pela interação com a sílica no intuito de criar um silano com maior estabilidade no frasco comparado ao 3-MPTS, sem que haja a condensação e desidratação do silano.

A presente tese de doutorado é a primeira etapa de desenvolvimento de materiais odontológicos com líquidos iônicos polimerizáveis. Graças às inúmeras combinações que os líquidos iônicos podem assumir, almeja-se explorar o silano aqui sintetizado quanto a composição química e aplicação. Além da geração de um artigo científico, o pedido de depósito de patente das resinas compostas desenvolvidas encontra-se em análise pela Secretaria de Desenvolvimento Tecnológico (SEDETEC) da UFRGS.

REFERÊNCIAS

ABBASZADEGAN, A. et al. Positively charged imidazolium-based ionic liquid-protected silver nanoparticles: a promising disinfectant in root canal treatment.

Int. Endod. J., v. 48, n. 8, p. 790-800, Aug 2015.

ANDRÉ, C. B. et al. Modulation of *Streptococcus mutans* virulence by dental adhesives containing anti-caries agents. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 33, n. 10, p. 1084-1092, Oct 2017.

ANTONUCCI, J. M. et al. Chemistry of Silanes: Interfaces in Dental Polymers and Composites. **J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.**, v. 110, n. 5, p. 541-558, Sep-Oct 2005.

ANUSAVICE, K. J. PHILLIPS - MATERIAIS DENTÁRIOS 12^a Ed. **Rio de Janeiro, ed. Elsevier**, 2013.

BAI, Y. M. et al. Bimodal antibacterial system based on quaternary ammonium silane-coupled core-shell hollow mesoporous silica. **Acta Biomater.**, Oxford, v. 85, p. 229-240, Feb 2019.

BALBINOT, G. S. et al. Niobium silicate particles as bioactive fillers for composite resins. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 36, n. 12, p. 1578-1585, Dec 2020.

BALHADDAD, A. A. et al. Bifunctional Composites for Biofilms Modulation on Cervical Restorations. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 100, n. 10, p. 1063-1071, Sep 2021.

BALK, A.; HOLZGRABE, U.; MEINEL, L. 'Pro et contra' ionic liquid drugs - Challenges and opportunities for pharmaceutical translation. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 94, p. 291-304, Aug 2015.

BLACK, S. N. et al. Structure, solubility, screening, and synthesis of molecular salts. **J. Pharm. Sci.**, Easton, v. 96, n. 5, p. 1053-1068, May 2007.

BORGES, M. G. et al. Effect of the addition of thiourethane oligomers on the sol-gel composition of BisGMA/TEGDMA polymer networks. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 35, p. 1523-1531, 2019.

BOWEN, R. L. Use of epoxy resins in restorative materials. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 35, n. 3, p. 360-369, Jun 1956.

BOWEN, R. L. Dental filling materials comprising vinyl silane treated fused silica and a binder consisting of the reaction products of bisphenol and glycidyl methacrylate. **U.S. Patent 3,066,012**, 1962.

BRAGG, R. et al. Bacterial resistance to Quaternary Ammonium Compounds (QAC) disinfectants. **Adv. Exp. Med. Biol.**, New York, v. 808, p. 1-13, 2014.

BUONOCORE, M. G. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 34, n. 6, p. 849-853, Dec 1955.

CAVALCANTE, L. M. et al. Silane content influences physicochemical properties in nanostructured model composites. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 37, n. 2, p. e85-e93, Feb 2021.

CHAN, K. H. S. et al. Review: Resin Composite Filling. **Materials (Basel)**, Basel, v. 3, n. 2, p. 1228-1243, 2010.

CHENG, L. et al. Dental primer and adhesive containing a new antibacterial quaternary ammonium monomer dimethylaminododecyl methacrylate. **J. Dent.**, Bristol, v. 41, n. 4, p. 345-355, Apr 2013.

CHENG, L. et al. Antibacterial nanocomposite with calcium phosphate and quaternary ammonium. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 91, n. 5, p. 460-466, May 2012.

COLLARES, F. M. et al. Influence of 2-hydroxyethyl methacrylate concentration on polymer network of adhesive resin. **J. Adhes. Dent.**, New Malden, v. 13, n. 2, p. 125-129, Apr 2011.

COLLARES, K. et al. Longevity of Anterior Composite Restorations in a General Dental Practice-Based Network. . **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 96, n. 10, p. 1092-1099, Sep 2017.

CUPPINI, M. et al. Ionic liquid-loaded microcapsules doped into dental resin infiltrants. **Bioact. Mater.**, Beijing, v. 6, n. 9, p. 2667-2675, Sep 2021.

DAOOD, D. et al. Effect of a novel quaternary ammonium silane cavity disinfectant on durability of resin-dentine bond. **J. Dent.**, Bristol, v. 60, p. 77-86, May 2017.

DE MUNCK, J. et al. A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 84, n. 2, p. 118-132, Feb 2005.

DEGRAZIA, F. W. et al. Boron nitride nanotubes as novel fillers for improving the properties of dental adhesives. **J. Dent.**, Bristol, v. 62, p. 85-90, Jul 2017.

DEMARCO, F. F. et al. Should my composite restorations last forever? Why are they failing? **Braz. Oral Res.**, São Paulo, v. 31, n. suppl 1, p. e56, Aug 28 2017.

DEMARCO, F. F. et al. Longevity of posterior composite restorations: not only a matter of materials. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 28, n. 1, p. 87-101, Jan 2012.

DRUMMOND, J. L. Degradation, fatigue, and failure of resin dental composite materials. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 87, n. 8, p. 710-719, Aug 2008.

ELSHEREKSI, N. W. et al. Review of titanate coupling agents and their application for dental composite fabrication. **Dent. Mater. J.**, Tokyo, v. 36, n. 5, p. 539-552, Sep 26 2017.

ELTAHLAH, D. et al. An update on the reasons for placement and replacement of direct restorations. **J. Dent.**, Bristol, v. 72, p. 1-7, 2018.

EVORA, M. C. Comparação de Técnicas FTIR de Transmissão, Reflexão e Fotoacústica na Análise de Poliamida-6, Reciclada e Irradiada. **Polímeros**, v. 12, p. 60-8, 2002.

FARIA E. S. A. L et al. Impact of material shade and distance from light curing unit tip on the depth of polymerization of composites. **Braz. Dent. J.**, v. 28, p. 632-637, 2017.

FERRACANE, J. L. Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 22, n. 3, p. 211-222, Mar 2006.

FERRACANE, J. L. Resin composite--state of the art. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 27, n. 1, p. 29-38, Jan 2011.

FERRAZ, R. et al. Ionic liquids as active pharmaceutical ingredients. **ChemMedChem**, Weinheim, v. 6, n. 6, p. 975-985, Jun 6 2011.

FUGOLIN, A. P. P.; PFEIFER, C. S. New Resins for Dental Composites. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 96, n. 10, p. 1085-1091, Sep 2017.

FUGOLIN, A. P. P. et al. Toughening and polymerization stress control in composites using thiourethane-treated fillers. **Sci. Rep.**, London, v. 11, n. 1, 7638, April 2021.

GAJEWSKI, V. E. et al. Monomers used in resin composites: degree of conversion, mechanical properties and water sorption/solubility. **Braz. Dent. J.**, Ribeirão Preto, v. 23, n. 5, p. 508-514, 2012.

GARCIA, I. M. et al. Influence of zinc oxide quantum dots in the antibacterial activity and cytotoxicity of an experimental adhesive resin. **J. Dent.**, Bristol, v. 73, p. 57-60, Jun 2018.

GARCIA, I. M. et al. Ionic liquid as antibacterial agent for an experimental orthodontic adhesive. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 35, n. 8, p. 1155-1165, Aug 2019a.

GARCIA, I. M. et al. Ionic Liquid-Stabilized Titania Quantum Dots Applied in Adhesive Resin. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 98, n. 6, p. 682-688, Jun 2019b.

GARCIA, I. M. et al. Chemical, Mechanical and Biological Properties of an Adhesive Resin with Alkyl Trimethyl Ammonium Bromide-loaded Halloysite Nanotubes. **J. Adhes. Dent.**, New Malden, v. 22, n. 4, p. 399-407, 2020.

GARCIA, I.M. et al. Quantum Dots of Tantalum Oxide with an Imidazolium Ionic Liquid as Antibacterial Agent for Adhesive Resin. **J. Adhes. Dent.**, v. 22, p. 207-214, 2020.

GARCIA, I. M. et al. Quaternary ammonium compound as antimicrobial agent in resin-based sealants. **Clin. Oral Investig.**, Berlin, v. 24, n. 2, p. 777-784, Feb 2020.

GARCIA, I. M. et al. Zinc-based particle with ionic liquid as a hybrid filler for dental adhesive resin. **J. Dent.**, Bristol, v. 102, p. 103477, 2020.

GARCIA, I. M. et al. Antibacterial response of oral microcosm biofilm to nano-zinc oxide in adhesive resin. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 37, n. 3, p. e182-e193, Mar 2021a.

GARCIA, I. M. et al. Magnetic motion of superparamagnetic iron oxide nanoparticles-loaded dental adhesives: physicochemical/biological properties, and dentin bonding performance studied through the tooth pulpal pressure model. **Acta Biomater.**, Oxford, Jul 21 2021b.

GARCIA, I. M. et al. Physicochemical and biological evaluation of a triazine-methacrylate monomer into a dental resin. **J. Dent.**, Bristol, v. 114, p. 103818, Sep 2021c.

GINDRI, I. M. et al. Dicationic imidazolium-based ionic liquids: a new strategy for non-toxic and antimicrobial materials. **RSC Advances**, Cambridge, v. 4, n. 107, p. 62594-62602, Nov. 2014.

GINDRI, I. M. et al. Ionic liquid coatings for titanium surfaces: effect of il structure on coating profile. **ACS Appl. Mater. Interfaces**, Washington, v. 7, n. 49, p. 27421-27431, Nov. 2015.

GONG, S. Q. et al. An ORMOSIL-containing orthodontic acrylic resin with concomitant improvements in antimicrobial and fracture toughness properties. **PloS One**, San Francisco, v. 7, n. 8, p. e42355, Aug. 2012a.

GONG, S. Q. et al. Quaternary ammonium silane-functionalized, methacrylate resin composition with antimicrobial activities and self-repair potential. **Acta Biomater.**, Oxford, v. 8, n. 9, p. 3270-3282, Sep 2012b.

HECK, K. et al. Clinical evaluation of the bulk fill composite QuiXfil in molar class I and II cavities: 10-year results of a RCT. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 34, n. 6, p. e138-e147, Jun 2018.

HEINTZE, S.D.; ROUSSON, V. Clinical effectiveness of direct class II restorations - a meta-analysis. **J. Adhes. Dent.**, New Malden, v. 14, p. 407-31, 2012.

IBRAHIM, M. S. et al. Tooth sealing formulation with bacteria-killing surface and on-demand ion release/recharge inhibits early childhood caries key pathogens. **J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.**, Hoboken, v. 108, n. 8, p. 3217-3227, Nov 2020a.

IBRAHIM, M. S. et al. How we are assessing the developing antibacterial resin-based dental materials? A scoping review. **J. Dent.**, Bristol, v. 99, p. 103369, Aug 2020b.

IMAZATO, S. Antibacterial properties of resin composites and dentin bonding systems. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 19, n. 6, p. 449-457, Sep 2003.

IMAZATO, S. et al. Antibacterial activity of bactericide-immobilized filler for resin-based restoratives. **Biomaterials**, Amsterdam, v. 24, n. 20, p. 3605-3609, Sep 2003.

INNES, N. P. T. et al. A Century of Change towards Prevention and Minimal Intervention in Cariology. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 98, n. 6, p. 611-617, June 2019.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 10993-5. Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. 1-34, 2009.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 4049:2019 Dentistry — Polymer-based restorative materials. p. 1-29, 2009.

KAGIMOTO, J.; FUKUMOTO, K.; OHNO, H. Effect of tetrabutylphosphonium cation on the physico-chemical properties of amino-acid ionic liquids. **ChemComm.**, Cambridge, n. 21, p. 2254-2256, June 2006.

KANZOW, P.; WIEGAND, A. Teaching of composite restoration repair: Trends and quality of teaching over the past 20 years. **J. Dent.**, Bristol, v. 95, p. 103303, April 2020.

KARMAKER, A.; PRASAD, A.; SARKAR, N. K. Characterization of adsorbed silane on fillers used in dental composite restoratives and its effect on composite properties. **J. Mater. Sci.: Mater. Med.**, London, v. 18, n. 6, p. 1157-1162, June 2007.

KELCH, M. et al. Time-dependent degree of conversion, Martens parameters, and flexural strength of different dual-polymerizing resin composite luting materials. **Clin. Oral Investig.**, Berlin, v. 26, p. 1067-1076, 2021.

KITAGAWA, H. et al. Evolution of resistance to cationic biocides in *Streptococcus mutans* and *Enterococcus faecalis*. **J. Dent.**, Bristol, v. 47, p. 18-22, April 2016.

KOELLING, J. G.; KOLB, K. E. Infrared study of reaction between alkoxysilanes and silica. **ChemComm.**, Cambridge, n. 1, p. 6-7, 1965.

KRETH, J. et al. At the interface of materials and microbiology: a call for the development of standardized approaches to assay biomaterial-biofilm interactions. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 98, p. 850-852, 2019.

LENZA, R. F. S.; VASCONCELOS, W. L. Structural evolution of silica sols modified with formamide. **Mater. Res.** v. 4, 2001.

LI, F.; WEIR, M. D.; XU, H. H. Effects of quaternary ammonium chain length on antibacterial bonding agents. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 92, n. 10, p. 932-938, Oct 2013.

LIU, S. Y. et al. Antimicrobial activity of a quaternary ammonium methacryloxy silicate-containing acrylic resin: a randomised clinical trial. **Sci. Rep.**, London, v. 6, p. 21882, Feb 2016.

LU, G.; WU, D.; FU, R. Studies on the synthesis and antibacterial activities of polymeric quaternary ammonium salts from dimethylaminoethyl methacrylate. **React. Funct. Polym.**, Amsterdam, v. 67, n. 4, p. 355-366, April 2007.

LUNA-LÓPEZ, J.A. et al. FTIR and photoluminescence of annealed silicon rich oxide films. **Superficies y Vacío**, v. 22, p. 11-4, 2009.

MAAS, M. S. et al. Trends in restorative composites research: what is in the future? **Braz. Oral Res.**, São Paulo, v. 31, n. suppl 1, p. e55, Aug 28 2017.

MACHADO, A. H. S. et al. Triclosan-loaded chitosan as antibacterial agent for adhesive resin. **J. Dent.**, Bristol, v.83, p. 33-39, 2019.

MACIEL, A. C. B. et al. Palygorskite modification with ionic liquid for potentially toxic metals adsorption. Abstract of Congress: XXVIII Jornada de Iniciação Científica e IV Jornada de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação 2020.

MAKVANDI, P. et al. Antibacterial quaternary ammonium compounds in dental materials: A systematic review. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 34, n. 6, p. 851-867, June 2018.

MATINLINNA, J. P.; LUNG, C. Y. K.; TSOI, J. K. H. Silane adhesion mechanism in dental applications and surface treatments: A review. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 34, n. 1, p. 13-28, Jan 2018.

MELO, M. A. et al. Designing Multiagent Dental Materials for Enhanced Resistance to Biofilm Damage at the Bonded Interface. **ACS Appl. Mater. Interfaces**, Washington, v. 8, n. 18, p. 11779-11787, May 2016.

MOHSEN, N. M.; CRAIG, R. G. Effect of silanation of fillers on their dispersability by monomer systems. **J. Oral Rehabil.**, Oxford, v. 22, n. 3, p. 183-189, Mar 1995.

MONTAG, R. et al. Clinical and Micromorphologic 29-year Results of Posterior Composite Restorations. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 97, n. 13, p. 1431-1437, Dec 2018.

NAKABAYASHI, N.; KOJIMA, K.; MASUHARA, E. The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates. **J. Biomed. Mater. Res.**, Hoboken, v. 16, n. 3, p. 265-273, May 1982.

NIKOLAIDIS, A. K. et al. Synthesis of Novel Dental Nanocomposite Resins by Incorporating Polymerizable, Quaternary Ammonium Silane-Modified Silica Nanoparticles. **Polymers**, Basel, v. 13, n. 11, May 21 2021.

OPDAM, N. J. et al. Longevity of posterior composite restorations: a systematic review and meta-analysis. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 93, n. 10, p. 943-949, Oct 2014.

OUYANG, X. et al. Synthesis and characterization of triethylene glycol dimethacrylate nanocapsules used in a self-healing bonding resin. **J. Dent.**, Bristol, v. 39, n. 12, p. 825-833, Dec 2011.

PALLESEN, U.; VAN DIJKEN, J. W. A randomized controlled 27 years follow up of three resin composites in Class II restorations. **J. Dent.**, Bristol, v. 43, n. 12, p. 1547-1558, Dec 2015.

PARHI, S. et al. Strategies toward development of antimicrobial biomaterials for dental healthcare applications. **Biotechnol. Bioeng.**, New York, Oct 2021.

PENDLETON, J. N.; GILMORE, B. F. The antimicrobial potential of ionic liquids: A source of chemical diversity for infection and biofilm control. **Int. J. Antimicrob. Agents**, Amsterdam , v. 46, n. 2, p. 131-139, Aug 2015.

PEUTZFELDT, A. Resin composites in dentistry: the monomer systems. **Eur. J. Oral Sci.**, Copenhagen, v. 105, n. 2, p. 97-116, April 1997.

PRIYADARSHINI, B. M. et al. Chlorhexidine Nanocapsule Drug Delivery Approach to the Resin-Dentin Interface. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 95, n. 9, p. 1065-1072, Aug 2016.

PRIYADARSINI, S.; MUKHERJEE, S.; MISHRA, M. Nanoparticles used in dentistry: A review. **J. Oral Biol. Craniofacial Res.**, Amsterdam, v. 8, n. 1, p. 58-67, Jan-Apr 2018.

REIS, A.; LOGUERCIO, A. Materiais Dentários Diretos - Dos Fundamentos à Aplicação Clínica. 2ª Edição. Santos. 2021.

RODRIGUES, S. B. et al. Influence of hydroxyethyl acrylamide addition to dental adhesive resin. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 31, n. 12, p. 1579-1586, Dec 2015.

RODRIGUES, S. B. et al. Acrylamides and methacrylamides as alternative monomers for dental adhesives. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 34, n. 11, p. 1634-1644, Nov 2018.

RUEGGERBERG, F. A. From vulcanite to vinyl, a history of resins in restorative dentistry. **J. Prosthet. Dent.**, St. Louis, v. 87, n. 4, p. 364-379, Apr 2002.

RUEGGERBERG, F. A. et al. Light curing in dentistry and clinical implications: a literature review. **Braz. Oral Res.**, São Paulo, v. 31, n. suppl 1, p. e61, Aug 2017.

SHEIHAM, A. Minimal intervention in dental care. **Med. Princ. Pract.**, v. 11, Suppl 1:2-6, 2002.

SCHNEIDER, L. F. et al. Cross-link density evaluation through softening tests: effect of ethanol concentration. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 24, p. 199-203, 2008.

SIDERIDOU, I. D.; KARABELA, M. M. Effect of the amount of 3-methacyloxypropyltrimethoxysilane coupling agent on physical properties of dental resin nanocomposites. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 25, n. 11, p. 1315-1324, Nov 2009.

SONG, L. et al. Modulating pH through lysine integrated dental adhesives. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 34, n. 11, p. 1652-1660, Nov 2018.

SPENCER, P. et al. Threats to adhesive/dentin interfacial integrity and next generation bio-enabled multifunctional adhesives. **J. Biomed. Mater. Res. B**, Hoboken, v. 107, n. 8, p. 2673-2683, Nov 2019.

STÜRMER, M. et al. Titanium dioxide nanotubes with triazine-methacrylate monomer to improve physicochemical and biological properties of adhesives. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 37, n. 2, p. 223-235, Feb 2021.

TABATABAEI, M. H. et al. Fluorescence and Opalescence of Two Dental Composite Resins. **Eur. J. Dent.**, Ankara, v. 13, n. 4, p. 527-534, 2019.

THEN, Y. Y. et al. Surface modifications of oil palm mesocarp fiber by superheated steam, alkali, and superheated steam-alkali for biocomposite applications. **Bioresources** 9, 2014.

THONGTHAI, P. et al. Evaluation of the long-term antibiofilm effect of a surface coating with dual functionality of antibacterial and protein-repellent effects. **Dent. Mater. J.**, Tokyo, Nov 2021.

UMER, D. et al. Effect of a novel quaternary ammonium silane on dentin protease activities. **J. Dent.**, Bristol, v. 58, p. 19-27, Mar 2017.

VAIDYANATHAN, T. K. et al. Study of visible light activated polymerization in BisGMA-TEGDMA monomers with Type 1 and Type 2 photoinitiators using Raman spectroscopy. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 33, n.1, p. 1-11.

VAN DIJKEN, J. W. V.; PALLESEN, U. Bulk-filled posterior resin restorations based on stress-decreasing resin technology: a randomized, controlled 6-year evaluation. **Eur. J. Oral Sci.**, Copenhagen, v. 125, n. 4, p. 303-309, Aug 2017.

VAN ENDE, A. et al. Bulk-Fill Composites: A Review of the Current Literature. **J. Adhes. Dent.**, New Malden, v. 19, n. 2, p. 95-109, 2017.

VAN LANDUYT, K. L. et al. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. **Biomaterials**, Amsterdam, v. 28, n. 26, p. 3757-3785, Sep 2007.

WALDEN, P. Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts. **Bull Russ. Acad. Sci.:Phys.**, v. 1800, p. 405-422, 1914.

WEINGÄRTNER, H. Understanding Ionic Liquids at the Molecular Level: Facts, Problems, and Controversies. **Angew. Chem. Int. Ed.**, Weinheim, v. 47, n. 4, p. 654-670, 2008.

YADAV, R.; KUMAR, M. Dental restorative composite materials: A review. **J. Oral Biosci.**, Tokyo, v. 61, n. 2, p. 78-83, Jun 2019.

YOSHIHARA, K. et al. Effectiveness and stability of silane coupling agent incorporated in 'universal' adhesives. **Dent. Mater.**, Copenhagen, v. 32, n. 10, p. 1218-1225, Oct 2016.

YANG, J. et al. Effect of APTES- or MPTS-Conditioned Nanozirconia Fillers on Mechanical Properties of Bis-GMA-Based Resin Composites. **ACS Omega**, Washington, v. 5, n. 50, p. 32540-32550, Dez 2020.

XIU, Y. et al. Selective dehydration of sorbitol to 1,4-anhydro-d-sorbitol catalyzed by a polymer-supported acid catalyst. **RSC Advances**, Cambridge, v. 5, p. 28233-2841, 2015.

ZHOU, X. et al. Doping amino-functionalized ionic liquid in perovskite crystal for enhancing performances of hole-conductor free solar cells with carbon electrode.

Chem. Eng. Sci., London, v. 372, p. 46-52, Sept 2019.

