

UNIVERSIDADE SANTO AMARO - UNISA
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

LUCIANA KATTY FIGUEIREDO SANCHES

**PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE RESINAS COMPOSTAS
INCORPORADAS COM FOSFATO DICÁLCICO DIHIDRATADO
CARREGADAS OU NÃO COM CLOREXIDINA.**

SÃO PAULO

2025

Luciana Katty Figueiredo Sanches

**PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE RESINAS COMPOSTAS
INCORPORADAS COM FOSFATO DICÁLCICO DIHIDRATADO
CARREGADAS OU NÃO COM CLOREXIDINA.**

Versão Final

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação ***Strictu Sensu*** em Odontologia da Universidade Santo Amaro para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. William Cunha Brandt

SÃO PAULO

2025

S191p

Sanches, Luciana Katty Figueiredo.

Propriedades físico-químicas de resinas composta incorporadas com fosfato dicálcico dihidratado carregadas ou não com clorexidina / Luciana Katty Figueiredo Sanches. – São Paulo, 2025.

56 p. : il., Color.

Orientador: Prof. Dr. William Cunha Brandt.

Tese. (Doutorado em Odontologia) – Universidade Santo Amaro, 2025.
Bibliografia incluída.

1. Resinas compostas. 2. Clorexidina. 3. Fosfato de cálcio. I. Brandt, William Cunha, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 617.6

LUCIANA KATTY FIGUEIREDO SANCHES

**PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE RESINAS COMPOSTAS
INCORPORADAS COM FOSFATO DICÁLCICO DIHIDRATADO
CARREGADAS OU NÃO COM CLOREXIDINA.**

Tese apresentada à Universidade Santo Amaro – UNISA, para a obtenção do título de Doutor em Odontologia em 2025.

Orientador: Prof. Dr. William Cunha Brandt.

São Paulo, 16 de junho de 2025.

Banca Examinadora

Prof. Doutor William Cunha Brandt

Parecer: Aprovado Assinatura: [assinatura]

Profa. Doutora Flávia Gonçalves

Parecer: Aprovado Assinatura: Flávia Gonçalves

Prof. Doutor Rafael Pino Vitti

Parecer: APROVADA Assinatura: [assinatura]

Profa. Doutora Marcela Charantola Rodrigues

Parecer: APROVADA Assinatura: Marcela Charantola Rodrigues

Prof. Doutor Isaias Donizete Silva

Parecer: Aprovada Assinatura: [assinatura]

CONCEITO FINAL: APROVADA

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, a meu esposo Daniel, a minha mãe Maria Helena, e aos meus cachorros Bacon e Cookie (in memorian). Obrigada pelo apoio e amor de vcs.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus que é o dono da minha vida e dos meus sonhos.

Gratidão a meu esposo que há mais de 22 anos me apoia em todos os meus caminhos.

Agradeço a minha mãe pelas orações e por sempre me ensinar a importância dos estudos.

À equipe da vigilância Sanitária de São Mateus que segurou a barra tantas vezes e me incentivou a prosseguir.

Agradeço ao departamento de Materiais Dentários e Bioquímica oral da Faculdade de Odontologia da USP, casa que me acolhe sempre que preciso.

À minha amada amiga-irmã, Leticia Boaro que já me acompanha a muitos anos na vida acadêmica e pessoal e que acreditou em mim desde o primeiro dia....até quando eu mesma não acreditava....sem seu suporte nada disso seria possível!

À querida Larissa Sampaio, que esteve ao meu lado com seu carinho e competência.

Obrigada aos colegas de Doutorado, que caminharam junto nesta jornada de conhecimento e aos professores do Programa que me deram a oportunidade de fazer parte desta família Unisa. Em especial a professora Flávia Gonçalves, amiga de longa data, e que também foi essencial no desenvolvimento desta pesquisa.

Minha gratidão à meu orientador Prof. Dr William Cunha Brandt, que me assumiu após a saída de minha antiga orientadora e me ajudou na condução desse trabalho.

RESUMO

O desenvolvimento de materiais restauradores com atividade remineralizante e antimicrobiana tem sido uma aspiração na odontologia restauradora como uma possível solução para reduzir as trocas das restaurações e preservar a estrutura dental. O objetivo desse estudo foi avaliar o módulo de elasticidade (E), resistência à flexão (RF) e grau de conversão (GC) de resinas compostas experimentais contendo diferentes percentuais de partículas bioativas de fosfato dicálcico dihidratado (DCPD) carregadas ou não com agente antimicrobiano clorexidina (CHX). Foram confeccionados um total de 8 resinas compostas experimentais com matrizes resinosas à base de Bis-GMA e TEGDMA em proporções de 1:1 em mols, sistema de fotoiniciação canforquinona (0,5% em massa) e amina (0,5% em massa) e incorporação de 5, 10, 15 ou 20% em massa de partículas de DCPD com ou sem CHX a 1%. O E e RF foram obtidos através do ensaio de flexão em três pontos (n=12). Para determinar o GC foi utilizado NIR-FTIR, calculando a área sob o pico 6165cm^{-1} (n=12). Os dados foram analisados utilizando ANOVA 2 fatores (tipo e percentual de partícula) e teste de Tukey, considerando nível global de significância de 5%. Os dados de E variaram entre 5,4 e 8,3 GPa. Os dados de E foram estatisticamente semelhantes entre os diferentes percentuais de partículas, com exceção do percentual de 5% de DCPD/CHX que foi estatisticamente maior que as demais, e da partícula DCPD/CHX 15% que teve valores menores de E. Os dados de RF variaram entre 40,6 e 62,3 MPa. Os dados de RF foram estatisticamente semelhantes tanto entre os diferentes percentuais quanto entre os diferentes tipos de partículas. O GC variou de 59 a 61% nos grupos apenas com partículas de DCPD e de 36 a 61% no grupo DCPD/CHX. O GC foi estatisticamente semelhante para todos os grupos, a exceção foi o grupo com 20% de DCPD/CHX que apresentou menor GC (36%). Pode-se concluir que a incorporação de CHX nas partículas de DCPD não afetou a RF das resinas experimentais independente do percentual de partículas utilizada, nem o GC para maioria dos grupos, com exceção de queda do GC para 20% de DCPD/CHX. A incorporação de CHX nas partículas de DCPD apenas diminuiu o E quando usada com um percentual de 15%.

Palavras-chave: resinas compostas; clorexidina; fosfato de cálcio; propriedades físicas.

ABSTRACT

The development of restorative materials with remineralizing and antimicrobial activity has been an aspiration in restorative dentistry as a solution to reduce restoration replacements and preserve the tooth. The aim of this study was to evaluate the properties (elasticity modulus (E), flexural strength (RF), degree of conversion (DC) of experimental composites when bioactive particles of dicalcium phosphate dihydrate (DCPD) added or not with the antimicrobial agent chlorhexidine (CHX). A total of 8 composites were prepared with resin matrices based on Bis-GMA and TEGDMA in proportions of 1:1 in moles, photoinitiation system camphorquinone (0.5% by mass) and amine (0.5% by mass), and incorporation of different percentages: 5, 10, 15 or 20% of DCPD particles with or without CHX at 1%. The E and RF were obtained through the three-point bending test (n=12). To determine the degree of conversion, NIR-FTIR was used, calculating the area under the peak at 6165 cm^{-1} (n=12). Data were analyzed using 2-way ANOVA and Tukey's test, considering significance level of 5%. E ranged from 5.4 to 8.3 GPa. Elasticity modulus was statistically similar between the different percentages and between particles types, except for the percentage 5% DCPD/CHX which was statistically higher than the others, and the CHX 15% particle which had lower E values. RF ranged from 40.6 to 62.3 MPa. Flexural strength was statistically similar between different percentages and between distinct types of particles. The degree of conversion ranged from 59% to 61% in the groups with only DCPD particles and from 36% to 61% in the DCPD/CHX group. The degree of conversion was statistically similar for all groups, the exception was the group with 20% DCPD/CHX, which presented the lowest DC (36%). It can be concluded that the incorporation of CHX into the DCPD particles did not affect the RF of the experimental composites regardless of the percentage of particles used, nor the DC for most of the groups, except for a decrease in the DC for 20% DCPD/CHX. The incorporation of CHX into the DCPD particles only decreased the E when used with a percentage of 15%.

Keywords: dental composites; chlorhexidine; calcium phosphate; mechanical properties.

Lista de Tabelas e Figuras

Tabela 1- Fases dos ortofosfatos de cálcio.....	16
Figura 1- Resumo dos resultados da fase anterior.....	30
Tabela 2- Grupos experimentais.....	31
Figura 2- A) equipamento FTIR; B) corpo de prova em posição com feixe de laser centralizado.....	32
Figura 3- A) máquina de ensaio universal (INSTRON); B) corpo de prova com dimensões 10x2x1mm centralizado com distância entre os apoios de 8mm; C) corpo de prova após ensaio de flexão em 3 pontos.....	33
Tabela 3- Médias (Desvio Padrão) para o grau de conversão para as resinas compostas.....	35
Tabela 4- Médias (Desvio padrão) dos dados de módulo de elasticidade (E) em GPa e resistência a flexão (RF) em MPa.....	36

Lista de abreviaturas e siglas

CHX: clorexidina
MMT: montmorilonita
DCPD: fosfato dicálcico dihidratado
CA: cálcio
P: fosfato
MSN: sílica mesoporosa
MCPM: monocálcico monohidratado
MCPA: fosfato monocálcico anidro
DCPA: fosfato de cálcio anidro
OCP: fosfato octacálcico
 α -TCP: α - Fosfato tricálcico
 β -TCP: β - Fosfato tricálcico
ACP ou NACP: fosfato de cálcio amorfo
CDHA: hidroxiapatita carbonatada
HA/ HAP: hidroxiapatita
FA: fluorapatita
CaF₂: fluoreto de cálcio
AO: oxiapatita
TTCP: fosfato tetracálcico
MDPB: brometo de 12-metacriloiloxidodecilmiridínio
QADM: dimetacrilato de amônio quaternário
DMAHDM: dimetilaminohexadecil metacrilato
DMADDM: dimetilaminododecil metacrilato
Ag: prata
Nag: nanopartículas de prata
ATP: adenosina trifosfato
Cu: cobre
AMPs: peptídeos antimicrobianos
MMPs: metaloproteinase
PGA: ácido poli-L-glicólico
CHX-HMP: clorexidina-hexametafosfato
PMMA: polimetacrilato
CPP-ACP: cálcio amorfo estabilizado pelo fosfopeptídeo da caseína
MEV: microscopia eletrônica de varredura
UV/Vis: elementar por espectrofotometria
CIM: concentração inibitória mínima
FTIR: espectrofotômetro infravermelho com transformada de Fourier
RF: resistência a flexão
E: módulo de elasticidade
GC: grau de conversão
nm: nanômetros
 μ m: micrometro
g: gramas
rpm: rotações por minuto
J: joule
cm: centímetro
mm: milímetro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 Generalidades sobre Fosfato de Cálcio	15
2.2 Generalidades sobre a Clorexidina	17
2.3 Materiais com Atividade Antimicrobiana	18
2.4 Materiais com Potencial Remineralizador	22
2.5 Materiais que combinam Atividade Antimicrobiana e Potencial Remineralizador	25
3 OBJETIVO	28
4 MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 Síntese da Nano-partícula DCPD e DCPD/Clorexidina	29
4.2 Síntese das Resinas Compostas Experimentais	30
4.3 Grupos Experimentais	31
4.4 Grau de Conversão	31
4.5 Módulo de Elasticidade e Resistência à Flexão	32
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
6 RESULTADOS	35
6.1 Grau de Conversão	35
6.2 Módulo de Elasticidade e Resistência à Flexão	36
7 DISCUSSÃO	37
8 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

O esmalte dentário é composto por inúmeros cristais nanométricos de ortofosfatos de cálcio em uma estrutura apatítica, agrupados em prismas ou bastonetes ordenados paralelamente, o que garante resistência mecânica, dureza, proteção biológica e estética do dente (DOROZHKIN, 2013).

O processo de desmineralização e remineralização da estrutura dental (processo des-re) é contínuo na cavidade oral. A desmineralização é a dissolução dos cristais de apatita do esmalte através da perda de íons para a saliva ou biofilme. A remineralização é a precipitação mineral na superfície dental após a neutralização dos ácidos do biofilme, com reabastecimento dos íons dissolvidos (CHUNG; HUANG, 2013; ROBSON et al., 2000). Tal processo é dinâmico e afetado por outros fatores, tais como, fluxo salivar e função tampão da saliva, presença de carboidratos fermentáveis e disponibilidade de íons solúveis no meio (ROSIN-GRGET et al., 2013; WATSON et al., 2014).

A lesão cariosa é o resultado do desequilíbrio desse processo des-re, causada pelos ácidos orgânicos (principalmente láctico e acético), produzidos por bactérias cariogênicas do biofilme (como *Streptococcus mutans* e *Lactobacilos*), dos carboidratos fermentáveis do açúcar, que abaixam o pH do meio para valores críticos, ou seja, $\text{pH} < 5,5$ (WATSON et al., 2014).

A cárie secundária, é uma das principais causas de falha e substituição de restaurações de resina composta (FERRACANE, 2011; JANDT, SIGUSCH, 2009; CHEN, 2010) e a incidência é maior para os materiais resinosos quando comparada a outros como, por exemplo, o amálgama (RASINES et al., 2014; DEMARCO et al., 2012).

O desenvolvimento de materiais restauradores com atividade antimicrobiana e remineralizante tem sido uma aspiração na odontologia restauradora como uma possível solução para reduzir as trocas das restaurações, e conseqüentemente, preservar ao máximo a estrutura dental.

O agente antimicrobiano agiria diretamente na inibição de bactérias cariogênicas. Mediante a impossibilidade de se eliminar totalmente o biofilme, o uso de materiais que liberem substâncias antimicrobianas poderiam diminuir o impacto de sua patogenicidade e alterar o microbioma entre dente-restauração (SPENCER et al., 2014). Já a liberação de íons cálcio e fosfato pelo agente remineralizante

favorecia a remineralização, principalmente em pHs críticos (YANG et al., 2021).

Dentre os inúmeros materiais com atividade antimicrobiana, a clorexidina (CHX) é considerada padrão ouro contra microrganismos bucais, e é amplamente utilizada para tratar e prevenir infecções orais, uma vez que atua contra as principais bactérias de interesse na Odontologia. Mesmo em pequenas concentrações, a clorexidina é capaz de causar morte e inibição bacteriana, e a sua atividade antimicrobiana tem relação direta com a sua concentração (CHENG et al., 2012 (1); ZHANG et al., 2014).

Contudo, o uso de CHX incorporada as resinas compostas ainda possui limitações, uma vez que, quando adicionada diretamente a resina composta há diminuição das propriedades físicas e da integridade do material, além de liberação abrupta e não sustentada ao longo do tempo. Sendo assim, a incorporação da CHX tem sido associada a outras partículas carreadoras na tentativa de contornar tais limitações (ZHANG et al., 2014).

Quanto aos agentes remineralizantes destacam-se os ortofosfatos, que além de liberarem íons cálcio e fosfato (ANTONUCCI, MISRA, PECKOO, 1981; CHIARI et al., 2015; PEETSCH et al., 2013; NATALE et al., 2017; RODRIGUES et al., 2018; (ALANIA et al., 2016), podem atuar como carreadores do agente antimicrobiano (DEMIRBUGA, DAYAN, BALKAYA, 2023).

Contudo, a presença de fosfatos em resinas compostas podem dificultar a fotopolimerização, uma vez que muitos ortofosfatos apresentam índices de refração superiores ao da matriz orgânica da resina composta (RODRIGUES et al., 2015). Os fosfatos podem ainda prejudicar as propriedades físicas das resinas pela sua não interação química com a matriz orgânica, favorecendo propagação de defeitos quando aplicadas tensões (BRAGA, 2019).

No estudo de Yang (2021), o autor sintetizou partículas bioativas com fosfato de cálcio amorfo (ACP) carregando o agente antimicrobiano clorexidina (CHX), numa estrutura de core-shell. O resultado obtido foi a inibição de *Streptococcus mutans* advinda da clorexidina, e liberação de íons cálcio/fosfato com conseqüente ação remineralizante decorrentes da presença do ACP. No entanto, as partículas de ACP/CHX afetaram negativamente a capacidade de fotopolimerização, com conseqüente redução de grau de conversão da resina composta. O autor observou também queda nos valores de resistência a flexão e módulo quanto maior a quantidade de partículas de ACP/ CHX.

Neste contexto, destaca-se o Fosfato Dicálcico Dihidratado (DCPD), uma vez que este ortofosfato apresenta índices de refração entre 1,54 e 1,55, próximos aos valores da matriz orgânica (1,50 a 1,55) (RODRIGUES et al., 2014). Além disso, a presença de DCPD em resinas compostas, mesmo em frações baixas, está associada a recuperação mineral e redução da profundidade de lesões em esmalte (CHIARI, et al., 2015). O DCPD possui ainda outras vantagens, tais como maior facilidade de síntese e menor custo do que outros agentes carreadores e remineralizantes (DOROZHKIN, 2017; ALANIA et al., 2019).

A literatura apontou também que a presença de DCPD em até 20% em volume de partículas, funcionalizadas ou não, não afetaram a formação da rede polimérica e o grau de conversão das resinas (RODRIGUES et al., 2018). Outro estudo demonstrou que não houve diminuição nas propriedades de grau de conversão e resistência a flexão em resinas compostas incorporadas com até 10% de partículas de DCPD, quando comparada a resina composta sem partículas de DCPD, como controle (ALANIA et al., 2016).

Recente estudo (SILVA, 2023) sintetizou partículas de clorexidina a 1% carreadas pelo DCPD, e confirmou atividade antimicrobiana destas partículas contra *Streptococcus mutans*. Contudo, não há na literatura artigos que elucidem qual o efeito nas propriedades (grau de conversão, resistência a flexão e módulo), de resinas compostas, quando na incorporação de diferentes percentuais do agente antimicrobiano clorexidina carreado pelo DCPD.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Generalidades sobre Fosfatos de cálcio

A composição dos ortofosfatos de cálcio compreendem 3 elementos químicos principais: cálcio, fósforo e oxigênio (DOROZHKIN, 2016). Os ortofosfatos são os principais constituintes minerais dos ossos e dentes (WANG, NANCOLLAS, 2008). Materiais a base de fosfato de cálcio são utilizados como substitutos ósseos por sua capacidade osteocondutiva e boa compatibilidade biológica (WANG et al., 2021). Contudo, os fosfatos de cálcio também estão associados a calcificações patogênicas como cálculo dentário, cálculo renal ou urinário (RAFAEEK, CHOI, EVANS, 2021).

A maior parte dos ortofosfatos são pouco solúveis em água, mas todos se dissolvem em ácido. Ao entrar em contato com tecidos vivos, o fosfato de cálcio pode ser dissolvido, e íons cálcio e fosfato liberados para o meio, fato que o torna útil como carreador de drogas, por possibilitar a liberação de moléculas incorporadas (EPPLÉ et al., 2009). A baixa solubilidade particularmente na presença de íons fluoreto, faz com que seja necessário ambientes ácidos para produzir íons capazes de se difundirem nas lesões de esmalte (DOROZHKIN, 2013).

Os ortofosfatos de cálcio preparados artificialmente possuem semelhança química com a parte inorgânica dos tecidos calcificados normais, como ossos e dentes, possuem boa biocompatibilidade, bioatividade e osteocondutividade (DOROZHKIN, 2017; DOROZHKIN, 2016).

Os fosfatos de cálcio possuem muitas fases que são dependentes das razões de Cálcio/Fosfato (Ca/P), da solubilidade, da temperatura e do pH. Compostos quimicamente puros possuem razão Ca/P entre 0,5 e 2,0 (Tabela 1). Em linhas gerais, quanto menor esta proporção mais ácido e solúvel em água é a fase do fosfato de cálcio (DOROZHKIN, 2002).

Em soluções mais ácidas encontram-se frequentemente fases como a Brushita (DCPD). O DCPD tem sido apontado como possível precursor na formação de apatita. O DCPD consiste em cadeias de CaPO_4 dispostas paralelamente entre si, com camadas de moléculas de água intercaladas em sua estrutura cristalina (WANG, NANCOLLAS, 2008). O DCPD também é apontado como um intermediário da mineralização óssea e do esmalte e vem sendo utilizado como intermediário para a

remineralização dentária, e controle da atividade da cárie, associado a cremes dentais com flúor (DOROZHKIN, 2017; DOROZHKIN, 2016). Um estudo demonstrou que a adição de DCPD proporcionou melhor biodisponibilidade de íons fluoreto e cálcio livres (KUSUMA et al., 2022). A reação desencadeada pelo DCPD com íons fluoreto favorece a formação de fluorapatita (WEFEL; HARLESS, 1987).

Tabela 1- Fases dos ortofosfatos de cálcio.

Fase do ortofosfato de cálcio		Razão Ca/P
Fosfato monocálcico monohidratado	MCPM	0,5
Fosfato monocálcico anidro	MCPA	0,5
Fosfato dicálcico dihidratado	DCPD	1,0
Fosfato de cálcio anidro	DCPA	1,0
Fosfato octacálcico	OCP	1,33
α - Fosfato tricálcico	α -TCP	1,5
β - Fosfato tricálcico	β -TCP	1,5
Fosfato de cálcio amorfo	ACP	1,2-2,2
Hidroxiapatita carbonatada	CDHA	1,5-1,67
Hidroxiapatita	HA ou HAP	1,67
Fluorapatita	FA ou FAP	1,67
Oxiapatita	AO	1,67
Fosfato tetracálcico	TTCP	2,0

Adaptado de: Dorozhkin SV. Calcium orthophosphates (CaPO₄): Occurrence and properties. Morphologie. 2017 Sep;101(334):p 127.

2.2 Generalidades sobre a Clorexidina

A clorexidina é considerada o antimicrobiano padrão ouro na odontologia. Possui amplo espectro de ação, pela sua capacidade de agir contra bactérias gram-negativas e gram-positivas, leveduras, fungos e vírus lipofílicos (ZANATTA, 2022).

O mecanismo de ação antibacteriana é explicado pelo fato da molécula catiônica da clorexidina ser atraída pela carga negativa da superfície bacteriana, e então adsorvida a membrana celular por interações eletrostáticas. Essa adsorção é concentração-dependente, por isso em altas concentrações ela causa precipitação e coagulação das proteínas citoplasmáticas e morte bacteriana; já em doses baixas a clorexidina altera a integridade da membrana celular resultando em extravasamento de componentes bacterianos de baixo peso molecular (ZANATTA, 2022).

A clorexidina ainda é considerada estável, não é citotóxica aos tecidos, parece não atravessar a barreira placentária, não provoca efeitos tóxicos colaterais sistêmicos com uso prolongado, bem como não promove alterações maléficas na microbiota oral (CHENG et al., 2017).

Uma de suas principais propriedades é a substantividade, advinda da sua composição dicatiônica, o que confere uma ação bacteriostática prolongada e um efeito anti-biofilme significativo (CARRILHO et al., 2010; SOUZA et al., 2012; COUSIDO et al., 2010). O pH bucal também exerce influência sobre a ação da clorexidina, sendo alcançado melhor efeito na variação de 6.4 a 9.0 (ZANATTA, 2022).

Na odontologia, há evidências de benefícios quando utilizada a clorexidina para controle de biofilme, higienização de próteses, uso algumas doenças periodontais, cárie dentária, infecções associadas a extração, periimplantites, desinfecção endodôntica de canais e controle de aerossóis bacterianos (BROOKES et al., 2020; AMORIM et al., 2004; PRIVITERA et al., 2017). Há inúmeras formas de utilização tais como bochechos, géis, dentifícios, sprays, etc (ZANATTA, 2022).

A clorexidina ainda é utilizada incorporada a resinas compostas dentárias buscando inibir o biofilme e conseqüentemente a cárie secundária. Sua incorporação vem sendo associada a outras moléculas carreadoras, uma vez que quando adicionada diretamente a resina composta diminui as propriedades físicas e a integridade do material, o que não ocorre quando incorporada em outras partículas (ZHANG et al., 2014).

Contudo, a utilização da clorexidina deve ser ponderada uma vez que apresenta efeitos indesejáveis tais como manchas extrínsecas em dentes, alteração de paladar, formação de cálculo, descamações da mucosa oral, e mais raramente reações alérgicas graves (BROOKES et al., 2020; ZANATTA, 2022). A maior preocupação quanto a resistência à CHX é quando utilizada por períodos prolongados e em concentrações elevadas, como no uso diário de enxaguatórios bucais e cremes dentais, por exemplo (SALEEM et al., 2016).

Outra questão apontada na literatura é que o uso de contínuo da clorexidina poderia induzir mudanças profundas na composição da microbiota e na atividade metabólica, e em alguns casos até agravar a doença por favorecer maior número de cepas mais patogênicas ou por provocar alta produção de lactato, atingindo não só as bactérias associadas a doença no biofilme, mas também os microorganismos comensais (CHATZIGIANNIDOU et al., 2020).

Apesar de haver relatos na literatura de resistência bacteriana à CHX, esta substância ainda é considerada muito eficaz e com um amplo espectro de ação (KAMPF, 2016; SALEEM et al., 2016). Sendo assim, seu uso é considerado seguro e adequado, e o risco desta substância promover seleção de bactérias resistentes é reduzido (MEYER, COOKSON, 2010).

2.3 Materiais com Atividade Antimicrobiana

As resinas compostas são o material de primeira escolha para restaurações diretas atualmente. Contudo as principais razões de falha destas restaurações estão associadas a cárie secundária e fratura do material (DEMARCO et al., 2012; WORTHINGTON et al., 2021; BECK et al., 2015). Mediante este cenário, são empregados esforços no desenvolvimento de materiais terapêuticos e bioativos, incluindo agentes antimicrobianos e remineralizantes (FERRACANE, 2011).

Quanto aos materiais restauradores com agentes antimicrobianos apontados na literatura, podemos citar: com flúor, nanopartículas de amônio quaternário, nanopartículas de prata, nanopartículas de óxido de zinco, nanopartículas de cobre, nanopartículas de óxido de magnésio, nanomateriais a base de outros metais, quitosana, peptídeos antimicrobianos (AMPs) e a clorexidina (CHENG, et al., 2017). A seguir, será brevemente descrito os pontos relevantes de cada um destes agentes

antimicrobianos.

Referente aos materiais com capacidade de liberar flúor, esses podem atuar como um reservatório e aumentar o nível deste flúor na saliva, no biofilme e nos tecidos duros dentais. As características de liberação e absorção de flúor dependem das matrizes, cargas e conteúdo de flúor, bem como dos mecanismos de fixação deste. Materiais liberadores de flúor, predominantemente ionômeros de vidro e compômeros, demonstraram propriedades cariostáticas, afetando o metabolismo bacteriano sob condições cariogênicas simuladas *in vitro*. Contudo, a literatura ainda é conflitante sobre se esses materiais previnem ou inibem significativamente cárie secundária em comparação com restaurações não fluoretadas (WIEGAND, BUCHALLA, ATTIN, 2007).

O amônio quaternário pode ser encontrado em diversas formas, tais como brometo de 12-metacrilóiloxidodecilmiridínio (MDPB) (IMAZATO et al., 2003), dimetacrilato de amônio quaternário (QADM) (CHENG et al., 2012 (2)), dimetilaminohexadecil metacrilato (DMAHDM) (WU et al., 2015), e dimetilaminododecil metacrilato (DMADDM) (LI et al., 2014). Seu mecanismo de ação é romper a membrana celular da bactéria por meio do contato entre a célula bacteriana negativa e a carga positiva da amina quaternária e impedir sua adesão (GE et al., 2015). Contudo, essa ação exige contato direto e, conseqüentemente, a adsorção de proteínas nas superfícies das resinas compostas pode reduzir sua efetividade contra as bactérias (BEYTH et al., 2006; ZHANG et al., 2015 (1)). Existem dois métodos principais de incorporação do amônio quaternário em compósitos resinosos dentários a saber: polimerizados como monômeros de controle ou utilizados como partículas de enchimento (ALGARNI, 2024).

Quanto ao monômero MDPB (brometo de 12-metacrilóiloxidodecilmiridínio), em baixas concentrações (8 µg/ml) apresentou efeito bacteriostático ao interferir na atividade da enzima lactato desidrogenase bacteriana e inibiu a produção de ácido do *Streptococcus mutans*; já em concentrações mais elevadas (1.000 µg/ml) teve efeito bactericida sobre plancton e biofilme *Streptococcus mutans* (ALGARNI, 2024). Outro estudo demonstra efeito inibitório sobre o *Streptococcus mutans* quando na incorporação de 2,5% de MDPB em adesivo, quando comparado ao grupo controle sem MDPB, sem alterar a resistência de união e o grau de conversão (IMAZATO et al., 2003).

Um estudo com resinas compostas incorporados com QADM, esse mostrou forte atividade antimicrobiana com redução da contagem de colônias, redução da atividade metabólica e da produção de ácido de biofilmes de *Streptococcus mutans*, mantendo as propriedades mecânicas semelhantes a resinas compostas comerciais (CHENG et al., 2012 (2)).

Já em um trabalho que utilizou DMADDM incorporado ns resina composta e no adesivo, demonstraram inflamação pulpar mais leve e formação de dentina terciária maior do que quando comparado ao adesivo e compósito resinoso controle sem a DMADDM (LI et al., 2014).

Os nanocompostos a base de prata (Ag) possuem atividade antimicrobiana, antifúngica e antiviral. As nanopartículas de prata têm a capacidade de penetrar nas paredes celulares bacterianas, alterando a estrutura das membranas celulares resultando na morte celular; provocam ruptura da membrana citoplasmática e da parede celular, desnaturação do ribossomo, inibição de síntese proteica e ainda interrompem a formação de adenosina trifosfato (ATP), com efeito bactericida da Ag em bactérias gram-positivas e gram-negativas. Um artigo relatou que 1% seria a concentração máxima a ser de Ag no compósito resinoso para oferecer efeito antibacteriano sem alterar as propriedades dos material (ALGARNI, 2024; YIN et al., 2020; MAKVANDI et al., 2020).

As nanopartículas de óxido de zinco são consideradas insolúveis e incolores, e apontadas como antibacterianos de amplo espectro, e tem demonstrado efeito sobre *Streptococcus mutans* maior do que a Ag, quando utilizados na mesma concentração (1% em resinas compostas). Contudo a atividade antimicrobiana contra *Lactobacilos* é a mesma para ambos (MAKVANDI et al., 2020). As nanopartículas de cobre exibem capacidade antimicrobiana, incluindo atividade contra ínumeros patógenos orais como *Staphylococcus aureus*; *Escherichia Coli*, e *Streptococcus mutans*. Em baixas concentrações (1-2%) proporcionaram efeito antimicrobiano sem afetar as propriedades físicas, resistência de união e grau de conversão; contudo em concentrações mais altas (5%) reduziram significativamente o grau de conversão (ALGARNI, 2024; ARUN et al., 2020; MAKVANDI et al., 2020).

As nanoparículas de cobre (Cu) quando incorporadas a adesivos e materiais a base de ionômero de vidro aumentam significativamente o potencial microbicida. Acredita-se que as partículas de cobre se agregam na membrana da célula bacteriana,

criando buracos na superfície celular com consequente extravazamento de componentes intracelulares da bactéria, penetração do Cu e liberação de íons metálicos. Contudo, a desvantagem está deste agente antimicrobiano está relacionada a citotoxicidade do Cu, que chega a ser maior do que da Ag (TORRES-ROSAS et al., 2020; MAKVANDI et al., 2020).

As nanopartículas de óxido de Magnésio são substâncias biocompatíveis com atividade antimicrobiana contra patógenos orais. Seu modo de ação depende da liberação de íons de magnésio, causando ruptura da membrana celular bacteriana e redução do crescimento das bactérias. Em baixas concentrações (2-7.5% em peso) aumenta as propriedades anti-biofilme sem comprometer as propriedades mecânicas, físico-químicas, e a biocompatibilidade dos materiais (ALGARNI, 2024).

Outros nanomateriais a base de metais são citados na literatura com atividade antimicrobiana, tais como a base de titânio, de ouro, de bismuto, de tântalo (MAKVANDI et al., 2020). A literatura relata também nanodiamantes, que são uma classe de partículas a base de carbono que teriam ação contra bactérias Gram Positivas e Gram negativas (MAKVANDI et al., 2020).

A quitosana, por sua vez, é um polissacarídeo considerado antimicrobiano polimérico natural, biocompatível e biodegradável. Seu mecanismo de ação envolve ruptura da membrana celular, uma vez que as grandes partículas de quitosana carregadas positivamente interagem com a parede celular bacteriana carregada negativamente, aumentando a permeabilidade da membrana celular bacteriana (ZHAO et al., 2023). Segundo estudo, a quitosana demonstrou atividade antimicrobiana contra *Streptococcus mutans* quando incorporadas a primer experimental, inativando as metaloproteinases presentes na dentina (SAHARIAH; MASSON, 2017). A quitosana promoveu ainda ligações cruzadas entre as fibrilas de colágeno, melhorando a integridade estrutural da dentina desmineralizada (NEVES et al., 2021). Enquanto alguns artigos apontam que tais nanopartículas também não diminuíram a resistência de união (NEVES et al., 2021), outros apontam piora nas propriedades mecânicas (dureza e resistência à flexão) do material (STENHAGEN et al., 2019).

Outra categoria de materiais antimicrobianos são os peptídeos antimicrobianos (AMPs- peptídeos de defesa do hospedeiro), que possuem ampla atividade contra bactérias, fungos, leveduras e vírus. Os aminoácidos carregados positivamente dos AMPs são atraídos eletrostaticamente por microorganismos carregados

negativamente. Estes materiais quando incorporados em resinas compostas e adesivos conferiram atividade antimicrobiana e melhora da resistência de união (MAKVANDI et al., 2020).

A clorexidina, foco deste estudo, possui comprovada atividade antimicrobiana de amplo espectro (bactérias Gram negativas e Gram positivas), e baixa citotoxicidade (ZHANG et al., 2014). Seu modo de ação consiste em penetrar e comprometer a integridade da célula. Em concentrações elevadas apresenta efeito bactericida causando precipitação e coagulação citoplasmática (ALGARNI, 2024).

Contudo, a clorexidina não possui ligações duplas de metacrilato e por isso não pode ser imobilizada em uma matriz polimérica sem que as propriedades físicas e mecânicas do polímero sejam reduzidas. Por este motivo, ela tem sido incorporada à outras partículas (YANG et al., 2021). Sua liberação também tende a ser rápida, com liberação descontrolada de rajadas que duram um curto período de tempo (CHENG et al., 2017). Esta questão vem sendo superada através do encapsulamento e/ou da nanoparticulação deste material. No encapsulamento a clorexidina é aprisionada em um veículo para ser liberada lentamente ao longo do tempo (ex. nanopartícula de sílica porosa contendo clorexidina). Na nanoparticulação, nanopartículas foram sintetizadas a partir de clorexidina e hexmetafosfato de sódio, com liberação sustentada da clorexidina por longo período (MAKVANDI et al., 2020).

No artigo de Boaro (2019), incorporou-se a clorexidina a partícula de montmorilonita (MMT), e constatou inibição das bactérias *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans* e *Porphyromonas Gingivalis*, para todas os percentuais de clorexidina testados (2.5%, 5% e 10% em peso), exceto para 2.5% no caso da *Porphyromonas Gingivalis*. O estudo observou ainda que houve liberação lenta da clorexidina durante os 28 dias analisados. Outros autores corroboram com a atividade antibacteriana da clorexidina em compósitos resinosos (MENG et al., 2009; AKRAM et al., 2021; CARVALHO et al., 2021; PENG et al., 2022; MAI et al., 2019; PRIYADARSHINI et al., 2016).

2.4 Materiais com Potencial Remineralizador

Os dentes sofrem ciclos constantes de perda mineral (pH oral baixo com

dissolução e perda mineral) e reparação (condições orais favorecendo a redeposição mineral)- processo des-re (ABOU NEEL et al., 2016; TOLEDANO, OSORIO, 2015). A perda ou ganho destes minerais ao longo do tempo é que determina se a lesão irá avançar, estabilizar ou regredir. A saliva, tem por sua vez um papel significativo na remineralização não só pela capacidade tampão para neutralizar o baixo pH, mas também por atuar como transportador de íons cálcio e fosfato que desempenham papel positivo na remineralização do esmalte (FAROOQ, BUGSHAN, 2020).

Neste contexto é que temos os materiais com função remineralizante. Os materiais bioativos para restaurações dentárias podem promover a remineralização da interface dente-material, evitando trocas e preservando a estrutura dental, uma vez que aumentam a disponibilidade de íons para o meio (KHAN, SYED, 2019).

Quanto aos materiais com ação remineralizante relatados na literatura, podemos citar: materiais a base de flúor (WIEGAND, BUCHALLA, ATTIN, 2007), vidros bioativos (TAHA et al., 2017), nanohidroxiapatita sintética (nHA) (LUNG et al., 2016), ortofosfatos (DOROZHKIN, 2013) tais como fosfato de cálcio amorfo estabilizado pelo fosfopeptídeo da caseína (CPP-ACP) (GONZÁLEZ, FERNÁNDEZ, 2018; MEYER-LUECKEL et al., 2015), fosfato de cálcio amorfo (ACP) (LANGHORST, O'DONNELL, SKRTIC, 2009) ou fosfato dicálcico dihidratado (DCPD) (ALANIA et al., 2016; ALANIA et al., 2019; CHIARI et al., 2015). Uma breve descrição de cada um deles será realizada a seguir.

Os materiais a base de flúor são amplamente utilizados para remineralização do esmalte, há décadas. O flúor controla a cárie através do efeito tóxico inibindo a desmineralização através da formação de fluorapatita na superfície do esmalte (AMAECHEI, VAN LOVEREN, 2013; BYEON, LEE, BAE, 2016). A fluorapatita é menos solúvel que a hidroxiapatita, aumentando a resistência do esmalte à dissolução durante os ataques ácidos. Os produtos a base de flúor possuem inúmeras apresentações tais como cremes dentais, vernizes, enxaguatórios, géis, etc (WIEGAND, BUCHALLA, ATTIN, 2007). No artigo de Sauro (2023), o autor associou o flúor a fosfatos de cálcio em materiais restauradores, demonstrando liberação prolongada de íons fluoreto no meio.

Os vidros bioativos são promissores por induzirem a formação de apatita (hidroxiapatita ou fluorapatita) quando em contato com a saliva, o que favorece a remineralização em ambientes de baixo pH (TAHA et al., 2017).

A hidroxiapatita (HA) sintética é utilizada no processo de remineralização de

lesões de esmalte e cárie iniciais, favorecendo a deposição mineral principalmente na camada externa da lesão. Os mecanismos de ação, descritos na literatura, envolvem a deposição de nanopartículas de apatita na lesão cariiosa preenchendo os microporos do esmalte formados pela desmineralização, bem como a atuação como reservatório de cálcio permitindo a precipitação de íons cálcio e fosfato, o que contribuiu para a remineralização superficial. A literatura apontou ainda que o tamanho da HA também pode influenciar nesse processo de remineralização (HUANG et al., 2011; PEPLA et al., 2014).

O cálcio amorfo estabilizado pelo fosfopeptídeo da caseína (CPP-ACP) é um sistema estabilizado de cálcio e fosfato, no qual o fosfato de cálcio em alta concentração é mantido em suspensão, atuando na remineralização inclusive das partes mais profundas da lesão de cárie (COCHRANE, REYNOLDS, 2012; REYNOLDS, 2009). O CPP-ACP vem sendo introduzido em gomas de mascar e dentifrícios com efeito remineralizante (GONZÁLEZ, FERNÁNDEZ, 2018; MEYER-LUECKEL et al., 2015). Outras evidências apontam que o CPP-ACP além da eficácia remineralizante, teriam influência benéfica na ecologia microbiana e na homeostase do biofilme, mediante sua ação anti-adesão, tamponante e mediadora do biofilme (PHILIP N, WALSH L, 2019). Uma revisão de literatura de 2019 (PITHON et al., 2019) apontou que os materiais a base de caseína-fosfato de cálcio amorfo (CPP-ACP), foram capazes de prevenir e tratar as lesões ativas de mancha branca por neutralizarem o pH e induzirem remineralização. Outros artigos corroboram com este (UY et al., 2019; MA et al., 2019; AREF, ALRASHEED, 2022; DAI et al., 2019; COCHRANE et al., 2008; REISE et al., 2021; MAO et al., 2021; MEMARPOUR et al., 2020).

O fosfato de cálcio amorfo (ACP) é utilizado na liberação de níveis supersaturados de íons de cálcio e fosfato, o que favorece a formação da apatita e portanto a recuperação mineral (WEIR, CHOW, XU, 2012). Esse ortofosfato é utilizado em inúmeros produtos tais como adesivos ortodônticos, selantes de fóssulas e fissuras, compósitos resinosos poliméricos, géis clareadores, etc (DOROZHKIN, 2013; HUA et al., 2020; LIANG et al., 2019; GAO et al., 2020; YU et al., 2021; NIU et al., 2021; FAN et al., 2021; CHOW, WU, EVANS, 2011; GROBLER et al., 2011; JAHANBIN et al., 2017).

Em recente artigo de 2024 (DEGLI et al., 2024) os autores utilizaram um fosfato de cálcio extraído de espinha de peixe (CaP-N), e apontam atividade remineralizante

e boa oclusão de túbulos dentinários, com excelente interação com as estruturas mineralizadas e com as fibrilas colágenas expostas. Em outro artigo, nanopartículas de fosfato de cálcio foram sintetizadas (CaP-NCs) para aplicação em erosões de esmalte dentário, e os resultados do teste de microdureza indicaram grande potencial para reparo do estágio inicial de erosão no esmalte (WANG et al., 2022).

O DCPD, foco deste estudo, tem sido aplicado como agente remineralizante e como transportador bioativo (RODRIGUES et al., 2014). O estudo de Alania (2019), avaliou o efeito de compósitos resinosos experimentais contendo DCPD (0, 10 e 20%) na remineralização de cárie, concluindo que mesmo frações baixas de DCPD a 10%, independente da funcionalização com TEGDMA, foram capazes de promover a recuperação mineral e reduzir a profundidade das lesões de esmalte. Outro artigo da mesma autora, Alania (2016), avaliou a liberação de íons, a resistência à flexão e o grau de conversão de resinas compostas experimentais com partículas de DCPD (0,10 e 20% em volume), e constatou que a presença deste não reduziu o grau de conversão, e que a resistência à flexão com 10% de DCPD foi semelhante ao grupo controle sem DCPD. Houve liberação de íons cálcio, contudo, esta foi maior quanto maior a fração de DCPD.

O estudo de Chiari (2015), constatou a liberação em resinas compostas experimentais de íons cálcio para os grupos com DCPD a 0, 10% e 20% de forma constante durante os 28 dias analisados. Observou ainda, que não houve alteração no grau de conversão entre os grupos. Contudo, quanto maior o teor de DCPD, maior foi a redução nas propriedades mecânicas (flexão e módulo). Já a tenacidade a fratura aumentou com a adição de DCPD.

Em contrapartida, um estudo associando DCPD com resinas compostas, apontou que a incorporação do DCPD não minimizou a aderência do *Streptococcus mutans*, nem a formação de biofilme em função das propriedades superficiais do material (IONESCU et al., 2017).

2.5 Materiais que combinam Atividade Antimicrobiana e Potencial Remineralizador

Uma nova classe de materiais com características antimicrobianas e remineralizantes tem mostrado resultados promissores na reposição de minerais

perdidos, inibição de cárie recorrente, neutralização de ácidos, supressão de biofilme, proteção da polpa dentária e promoção na formação de dentina terciária (ZHANG et al, 2016(2)).

Em um estudo de 2021 (ZHOU, LI, WONG, 2021), os autores apresentaram a síntese de um peptídeo bioativo capaz de inibir bactérias cariogênicas (*Streptococcus mutans*), e proteger os dentes da desmineralização em ambientes ácidos, induzindo a regeneração autocurativa no ambiente de remineralização. O mecanismo de mineralização estaria ligado ao fato das cargas negativas na camada mais externa do peptídeo bioativo repelirem íons de ácidos e atraírem íons de cálcio para remineralização. Sendo assim, o peptídeo bioativo duplo seria um agente funcional promissor na prevenção de cárie secundária.

No artigo de Melo (2016), o autor associou um agente antimicrobiano, as nanopartículas de prata (NAg) e as nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo (NACP) em primer, adesivo e resina composta. Os resultados indicaram que os compostos odontológicos multiagentes foram capazes de reduzir o impacto ácido do biofilme oral e melhoraram a resistência à falha de fadiga da interface dentina-resina.

Outro estudo (ZHANG et al., 2016(1)) incorporou agente antimicrobiano (nanopartículas de prata- NAg) e nanopartículas remineralizantes (fosfato de cálcio amorfo- NACP) em cimentos ortodônticos de ionômero de vidro modificados por compósitos resinosos. A conclusão do estudo apontou aumento da liberação de íons cálcio e fosfato na presença do NACP e que a presença do NAg produziu forte função antibacteriana, reduzindo significativamente a viabilidade do biofilme e a produção de ácido.

No trabalho de Chen (2014), o autor incorporou nanopartículas de amônio quaternário em fosfato de cálcio amorfo (NACP) nas frações de massa 10%, 20%, 30%, 40% e adicionou no adesivo, observando diminuição substancial da atividade metabólica do biofilme e da produção de ácido láctico. Além disso relatam redução dos microorganismos totais, estreptococos totais e *Streptococcus mutans*. O aumento do nível de NACP de 10 para 40 % também aumentou a liberação de íons cálcio e fosfato em uma ordem de magnitude. Quando na diminuição do pH de 7 para 4 houve aumento da liberação de íons no adesivo de 6-10 vezes, ou seja, foi favorável em pH ácido no qual estes íons são mais necessários para inibir a cárie.

Em outro recente estudo, associou-se fosfato de cálcio e flúor nas concentrações de 0 (controle), 10 e 20 %. Os resultados demonstraram que na

concentração de 10% houve maior liberação de íons cálcio enquanto, na concentração de 20% maior liberação de íons fluoreto, mas que não houve diferença na liberação de íons fosfato. Os materiais com a nanopartícula também apresentaram maior atividade antibacteriana (ALAMBIAGA-CARAVACA et al., 2024).

No estudo de Cheng (2012 (1)), o autor desenvolveu resinas compostas com clorexidina como agente antimicrobiano, associada a nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo (ACP) ou fluoreto de cálcio (CaF₂) e determinou as propriedades mecânicas e antimicrobianas. O autor concluiu que a incorporação da clorexidina em ambas as nanopartículas (ACP e CaF₂), conferiram capacidade antimicrobiana, reduziram a produção de ácido do biofilme e a atividade metabólica em comparação ao controle, e que as propriedades mecânicas foram semelhantes à resina composta comercial (controle).

Um trabalho de 2022 (AL-QARNI et al.,2022), o autor relata potencial antibacteriano e remineralizável de compósitos resinosos adesivos contendo DMAHDM (dimetilaminohexadecil) e NACP (fosfato de cálcio amorfo), capazes de diminuir a atividade metabólica, a produção de ácido láctico e as unidades formadoras de colônia do biofilme, e ainda, liberar altos níveis de íons cálcio e fosfato, inicialmente e após serem recarregados. O mesmo foi encontrado por outros autores (LI et al., 2019; TAO et al., 2020; WU et al., 2015 (1); FEI et al., 2020; XIE et al., 2017; ZHANG et al., 2015(2))

No artigo de Yang (2021), o autor sintetizou nanopartículas de clorexidina (CHX) e fosfato de cálcio amorfo (ACP), que foram incorporadas em resina composta (1, 5 e 10 % em peso) a fim de obter propriedades remineralizantes e antimicrobianas. Na síntese das partículas o autor observou a formação de uma estrutura núcleo-invólucro (core-shell) com diâmetro de 98,5nm composta de ACP com o núcleo cheio de clorexidina. Essas partículas foram capazes de liberar íons fosfato, cálcio e clorexidina, bem como inibir o crescimento de *Streptococcus mutans*. A solução ainda apresentou capacidade de remineralização, fato verificado por microscopia eletrônica de varredura (MEV). Outros artigos também apontam benefícios da estrutura de core-shell (CHATTERJEE et al., 2014; JENJOB, PHAKKEEREE, CRESPIY, 2020). Outros autores também utilizaram o ACP associado a clorexidina e obtiveram resultados semelhantes (TAO et al., 2019; CAI et al., 2017).

3. OBJETIVO

O objetivo neste estudo foi avaliar as propriedades físico-químicas (GC, RF e E) de resinas compostas experimentais contendo diferentes percentuais de partículas bioativas de fosfato dicálcico dihidratado (DCPD) carregadas ou não com agente antimicrobiano clorexidina (CHX).

A hipótese do estudo foi que a inclusão das partículas de clorexidina carregadas pelo DCPD não influenciaria as propriedades físico-químicas da resina composta, independentemente do percentual utilizado.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório URC da Universidade Santo Amaro em conjunto com o laboratório do Departamento de Biomateriais da Universidade de São Paulo (FOUSP-SP).

4.1 Síntese da Nanopartícula DCPD e DCPD/Clorexidina

A síntese da nanopartícula foi realizada em estudo anterior (SILVA, 2023) e obteve sucesso em termos de incorporação de CHX a 1% nas partículas de DCPD. As partículas bioativas sintetizadas foram fornecidas já prontas para realização desta pesquisa.

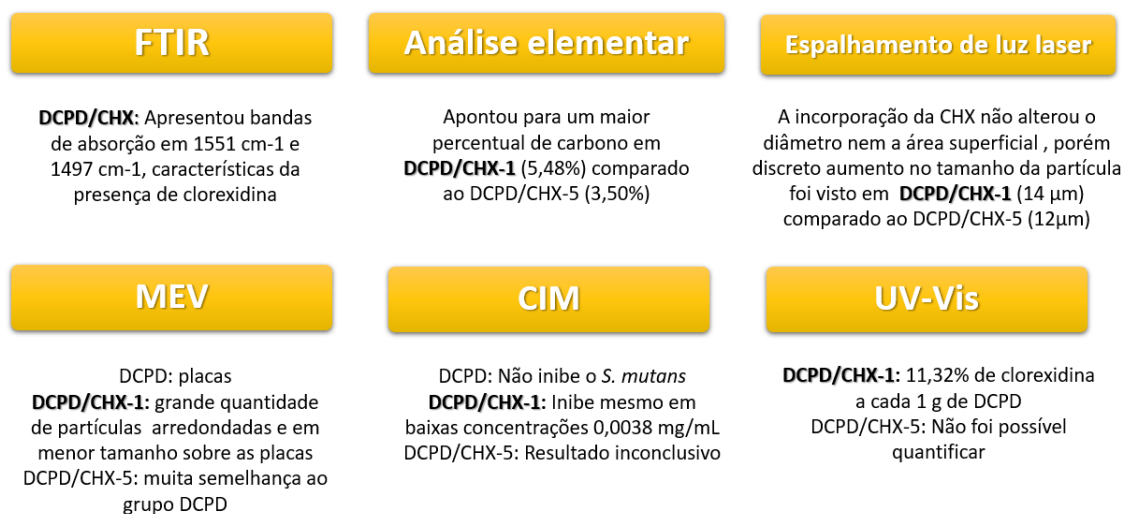
Na fase anterior, Silva (2023) confirmou a presença de CHX nas partículas de DCPD/CHX pelo método de FTIR. Outros testes realizado pela autora que confirmaram e quantificaram a presença de clorexidina foram a análise elementar e espectrofotometria UV/Vis. A análise elementar mostrou a presença de maior teor de carbono (5,48%) para o DCPD/CHX enquanto o DCPD sem incorporação de CHX não apresentou percentual significativo de carbono. Com a espectrofotometria UV/Vis foi possível quantificar o grupo de DCPD/CHX com 1 %, que apresentava 11,32% de clorexidina para cada 1 g de DCPD.

Também foi avaliado por Silva (2023) o espalhamento de luz laser (D50) e foram detectados tamanhos de partículas de DCPD com 11 μm de diâmetro e área superficial de 0,73 m^2/g e em DCPD/CHX 1% com 14 μm e área superficial de 0,57 m^2/g . A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), por sua vez, revelou a presença de partículas menores e de formato esférico (clorexidina) adsorvidas na superfície das placas de DCPD para os grupos DCPD/CHX 1%.

O estudo de Silva (2023) ainda demonstrou atividade antimicrobiana eficaz contra *Streptococcus mutans* mesmo em baixas concentrações (CIM:0.0038 mg/mL), para as partículas com 1% de CHX.

Portanto, estas partículas já previamente sintetizadas e fornecidas prontas para utilização, possuíam potencial bioativo e foram incorporadas em resinas compostas no presente trabalho, em diferentes percentuais, conforme tabela 2.

Figura 1- Resumo dos resultados da fase anterior.



Quadro fornecido pela autora SILVA, 2023.

4.2 Síntese das Resinas Compostas Experimentais

Resinas compostas experimentais foram confeccionados com matrizes resinosas à base de Bis-GMA (ESSTECH Technology Essington, PA) e TEGDMA (ESSTECH) na proporção de 1:1 (em mols), 0,5% em massa de canforquinona e 0,5% em massa de amina (4-dimetilaminoetilbenzoato). As resinas compostas foram manipulados em sala com iluminação amarela para evitar a polimerização durante o processo de confecção.

Primeiramente foi manipulado a matriz orgânica com o auxílio de uma balança analítica (Ohaus-Adventure, Xangai, China). Foram pesadas e misturadas manualmente 20 g de Bis-GMA e 11,17g de TEGDMA totalizando 31,17g nas quais foram adicionados 0,15 g de canforquinona e mais 0,15 g de amina. Este volume total obtido foi dividido em 8 potes com 3,8 g cada. As partículas já previamente sintetizadas de DCPD/CHX e DCPD foram então incorporadas em 4 percentuais de partículas bioativas 5% (0,19 g), 10% (0,38 g), 15% (0,57 g) e 20% (0,76 g) em massa, totalizando 8 grupos (tabela 3). Esta incorporação da carga foi feita através de um misturador automático à vácuo (SpeedMixer DAC 150 FVZ, Hauschild) por um período de 3 minutos numa velocidade de 3500 rpm. As resinas compostas foram armazenados em frascos escuros hermeticamente fechados, devidamente identificados, e mantidos sob refrigeração até o momento do uso.

4.3 Grupos Experimentais

Tabela 2- Grupos experimentais

Matriz orgânica	Partícula bioativa		
	Tipo	Percentual (%massa)	Nome grupo
Bis-GMA TEGDMA (1:1 em mols), 0,5% (em massa) de canforquinona e 0,5% (em massa) de EDMAB	DCPD/CHX	5	DCPD/CHX 5
		10	DCPD/CHX 10
		15	DCPD/CHX 15
		20	DCPD/CHX 20
	DCPD	5	DCPD 5
		10	DCPD 10
		15	DCPD 15
		20	DCPD 20

4.4 Grau de Conversão

O grau de conversão dos materiais foi determinado por espectroscopia de Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Os espécimes (n=12) foram confeccionados utilizando matriz de silicone com um orifício central de 7,0 mm de diâmetro e 1,0 mm de espessura, entre duas lâminas de vidro estabilizadas com fita adesiva. Após a inserção da resina composta, o conjunto foi posicionado no FTIR para que o feixe de laser atravessasse pelo centro do espécime (Figura 2).

Foram colhidos espectros no intervalo de comprimentos de onda entre 4000 cm^{-1} a 9840 cm^{-1} com resolução de 6 cm^{-1} , das resinas compostas não polimerizada e imediatamente após a polimerização. Foi utilizada uma dose de aproximadamente 24 J/cm^2 (Fotopolimerizador Radium-cal, 1200 mw/cm^2 , 20 segundos). Com o auxílio do software Opus v.6 (Bruker Optics), a área abaixo do pico 6165 cm^{-1} , correspondente à ligação vinílica, foi calculada. O grau de conversão foi calculado considerando-se a área do espectro do material polimerizado e não polimerizado.

Figura 2- A) equipamento FTIR; B) corpo de prova em posição com feixe de laser centralizado.



4.5 Módulo de Elasticidade e Resistência à Flexão

Para cada resina composta dos 8 grupos experimentais, foram confeccionados doze corpos-de-prova ($n=12$) nas dimensões $10 \times 2 \times 1$ mm, com auxílio de uma matriz de aço bi-partida e tira de poliéster. A fotoativação foi realizada utilizando uma dose de 24 J/cm^2 (Fotopolimerizador Radium-cal, 1200 mw/cm^2 , 20 segundos), com a distância e inclinação da fonte de luz padrozinada. Os espécimes foram armazenados a seco a 37°C por 24 h após a fotoativação. O teste de flexão em três pontos foi realizado em máquina universal de ensaios (INSTRON), com distância entre os apoios de oito milímetros (Figura 3). De acordo com o gráfico de carga em função do deslocamento obtido para cada corpo-de-prova, valores compreendidos na porção linear foram utilizados para o cálculo do módulo de elasticidade em flexão, segundo a fórmula:

$$E = \frac{C \times L^3}{4 \times b \times h^3 \times d} \times 10^{-3} \quad (1)$$

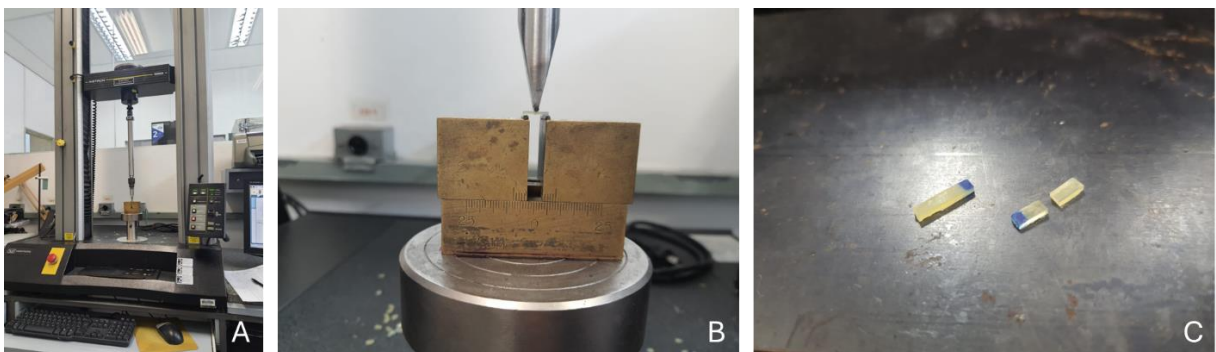
Onde: E é o módulo de elasticidade em flexão (GPa), C é a carga registrada durante a deformação elástica (N), L é a distância entre os apoios (mm), b é a largura do corpo de prova (mm), h é a altura do corpo de prova (mm) e d é a deflexão referente a C.

Já para o cálculo da resistência à flexão foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\sigma = \frac{3 \times F \times L}{2 \times b \times h^2} \quad (2)$$

Onde: σ é a resistência à flexão (MPa), F é a carga máxima registrada (N) antes do espécime fraturar, L é a distância entre os apoios (mm), b é a largura do corpo de prova (mm), h é a altura do corpo de prova (mm).

Figura 3- A) máquina de ensaio universal (INSTRON); B) corpo de prova com dimensões 10x2x1mm centralizado com distância entre os apoios de 8mm; C) corpo de prova após ensaio de flexão em 3 pontos.



5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados de acordo com a normalidade (Teste de Kolmogorov-Smirnov) e homocedasticidade dos dados (Teste de Levene).

Os dados obtidos no teste de flexão de 3 pontos, módulo de elasticidade e grau de conversão foram analisados através do teste ANOVA 2 fatores (tipo de partícula e percentual de partículas) e teste de Tukey, com nível global de significância de 5%.

6. RESULTADOS

6.1 Grau de Conversão

O grau de conversão variou de 59 a 63% nos grupos apenas com partículas de DCPD e de 36 a 61% no grupo DCPD/CHX. Não existiram diferenças estatísticas significantes para os grupos somente com partículas de DCPD, nem entre os grupos DCPD/CHX com 5, 10 e 15% em massa. Contudo, para o Grupo DCPD/CHX 20, o grau de conversão foi estatisticamente menor (36%), quando comparado aos demais grupos. Os dados abaixo se referem aos valores obtidos imediatamente após a polimerização.

Tabela 3- Médias (Desvio-Padrão) para o grau de conversão para as resinas compostas experimentais.

<i>Tipo partícula x percentual</i>	5%	10%	15%	20%
<i>DCPD</i>	63 (7)A,a	59 (5)A,a	59 (4)A,a	61 (5)A,a
<i>DCPD/CHX</i>	61 (5)A,a	59 (3)A,a	47 (6)A,a	36 (5)B,b

Para o grau de conversão, médias seguidas pela mesma letra representam que não há diferença estatística ($p > 0,05$). Letras maiúsculas comparação na coluna. Letras minúsculas comparação na linha.

6.2 Módulo de Elasticidade e Resistência à Flexão

Os dados de módulo de elasticidade (E) variaram entre 5,4 e 8,3 GPa. Os dados de E foram estatisticamente semelhantes entre os diferentes percentuais em massa (5, 10, 15 e 20%), com exceção do percentual de 5% de DCPD/CHX 5 que foi estatisticamente maior que os demais. Já referente os diferentes tipos de partículas (DCPD com e sem clorexidina), os dados também foram semelhantes entre si, com exceção do grupo experimental DCPD-CHX 15 que teve diminuição estatisticamente significativa do E em relação aos demais grupos.

Os dados de resistência à flexão (RF) variaram entre 40,6 e 62,3 MPa. Os dados de RF foram estatisticamente semelhantes tanto entre os diferentes percentuais (5,10,15 e 20%) quanto entre as diferentes partículas (DCPD com e sem clorexidina).

Tabela 4- Médias (Desvio padrão) dos dados de módulo de elasticidade (E) em GPa e resistência a flexão (RF) em MPa.

Percentual de partículas (% em massa)	E (GPa)		RF (MPa)	
	DCPD/CHX	DCPD	DCPD/CHX	DCPD
5	8,3 (1,4) Aa	6,9 (1,1) Aa	62,3 (13,0) Aa	62,2 (15,3) Aa
10	5,9 (1,2) Ba	6,3 (1,1) Aa	42,9 (10,9) Aa	54,2 (13,6) Aa
15	5,4 (0,9) Bb	7,6 (1,1) Aa	40,6 (10,7) Aa	57,7 (14,5) Aa
20	5,9 (1,1) Ba	6,9 (1,2) Aa	49,2 (12,2) Aa	59,5 (14,3) Aa

Em cada coluna para uma mesma variável (E ou RF) valores seguidos pela mesma letra maiúscula representam que não há diferença estatística significativa ($p > 0,05$), ou seja comparação entre as diferentes percentuais de uma mesma partícula. Em cada linha para uma mesma variável (E ou RF) valores seguidos pela mesma letra minúscula representam que não há diferença estatística significativa ($p > 0,05$), ou seja comparação entre as diferentes partículas (DCPD com ou sem CHX) para o mesmo percentual.

7 DISCUSSÃO

Na presente tese, verificou-se que apesar da adição de CHX não ter afetado a RF das resinas compostas, sua adição em maiores percentuais diminuiu os valores de E (grupo DCPD/CHX 15%), e de GC (Grupo DCPD/CHX 20%). Dessa forma, a hipótese do estudo que a inclusão das partículas de clorexidina carregadas pelo DCPD não influenciaria as propriedades físico-químicas da resina composta, independentemente do percentual utilizado, foi rejeitada.

Os resultados deste trabalho apontam que não houve diferenças estatísticas no GC para os grupos quando incorporado os percentuais de DCPD com clorexidina a 5, 10 e 15% (Grupos DCPD/CHX 5, 10 e 15). Vários outros artigos na literatura apontam manutenção do grau de conversão em resinas compostas quando incorporada clorexidina carregada por outras partículas (PAVANELLO et al., 2023; BOARO et al., 2019; MEHDAWI et al., 2009; PALLAN et al., 2012; DEMIRBUĞA, DAYAN, BALKAYA, 2023).

Os valores obtidos de GC para maioria dos grupos deste estudo, variaram de 47 a 63%, e estão dentro dos valores médios encontrados no grau de conversão de resinas compostas comerciais (ALHARBI et al., 2024; HATIPOĞLU et al., 2024).

Contudo, somente o grupo de 20% DCPD/CHX, o grau de conversão foi estatisticamente menor (36%), indicando que a incorporação de uma maior quantidade de clorexidina pode ter afetado negativamente essa propriedade do material. Outros autores apontam esta queda no GC com a adição de maiores porcentagens de agentes antimicrobianos (YANG et al., 2021; LONE et al., 2024).

Quando avaliamos apenas os grupos com o agente remineralizante DCPD, sem a clorexidina, vemos que o aumento do percentual de partículas não afetou o grau de conversão. Alguns estudos corroboram que a adição de fosfatos em diferentes percentuais não interferiram na conversão do material (ROSTIROLLA et al., 2019; RODRIGUES et al., 2015; CHAICHANA et al., 2022; BHADILA et al., 2021; LIMA et al., 2024).

Diferente do observado na presente tese, outros autores relatam ainda, queda no grau de conversão quando na incorporação de maiores quantidades de ortofosfatos, possivelmente decorrentes da diferença do índice de refração do fosfato e da matriz orgânica (ALMUTAIRI et al., 2021; BOHNS et al., 2019; ALJABO et al.,

2015; PANPISUT et al., 2016; MEHDAWI et al., 2013).

Outros trabalhos na literatura apontam, por sua vez, uma melhora na conversão de resinas compostas contendo partículas bioativas de fosfato, quando comparado à uma resina composta comercial ou experimental sem partículas como grupo controle, análise que não foi o foco deste estudo (KANGWANKAI et al., 2017; PANPISUT et al., 2021; FALLAHZADEH et al., 2023; GARCIA et al., 2017; BHADILA et al., 2020; KARIMI et al., 2019; PAR et al., 2016; PAR et al., 2018; MITWALLI et al., 2021; SFALCIN et al., 2017).

O grau de conversão (GC) está relacionado à quantidade de monômero da resina composta que se converteu na cadeia polimérica, ou seja, aponta para como foi o processo de polimerização da resina composta. Em linhas gerais, a porcentagem de GC geralmente representa a quantidade de ligações duplas de carbono que foram convertidas em ligações simples na cadeia de carbono (SANTOS et al., 2024).

O grau de conversão é influenciado por fatores intrínsecos da resina composta, tais como a natureza dos monômeros, as partículas inorgânicas e os fotoiniciadores. Pode ainda, ser influenciado por fatores extrínsecos envolvendo as vias de polimerização (potência do aparelho fotoativador, distância da superfície a ser polimerizada, compatibilidade do comprimento de onda e do fotoiniciador, espessura do material resinoso a ser fotativado) (SANTOS et al., 2024).

A baixa conversão pode resultar em monômeros livres que são lixiviados na cavidade oral, resultando baixa estabilidade química e física do material que sofrerá degradação, e conseqüente diminuição da longevidade da restauração. Um baixo grau de conversão pode promover efeitos prejudiciais às propriedades físico-químicas dos materiais, tais como maior solubilidade, maior sorção de água, maior citotoxicidade, baixa resistência à fratura e diminuição da dureza. Em contrapartida, uma alta porcentagem de GC, está correlacionada com melhores propriedades físicas, resultando em altos valores de resistência à flexão, módulo de elasticidade, tenacidade à fratura e dureza (SANTOS et al., 2024).

Vale discutir o fato da clorexidina ser uma molécula relativamente grande e que possui grupos catiônicos, o que pode ser a causa da diminuição encontrada no GC do grupo 20% DCPD/CHX, uma vez que a CHX compete com os monômeros por espaço durante a polimerização, além de aumentar a viscosidade da resina composta, dificultando o movimento dos radicais livres e assim reduzindo a eficiência da propagação da reação polimérica. Além disso a CHX também pode ter interagido

quimicamente com radicais livres, como um antioxidante, favorecendo a queda do GC quando em maior percentual (20%) (ZANATTA, 2022).

Um outro questionamento deve ser abordado quanto ao grau de conversão e os fosfatos, uma vez que a incompatibilidade do índice de refração entre a matriz resinosa e as partículas de fosfato utilizadas na resina composta podem afetar negativamente o grau de conversão do material. Há relatos na literatura de problemas relacionados à transmissão de luz em resinas compostas experimentais preenchidos com hidroxiapatita (HA), por exemplo (BRAGA, 2019). Contudo, o DCPD, fosfato utilizado neste estudo, possui índice de refração próximo ao da matriz resinosa favorecendo as propriedades ópticas e a conversão do material resultante (RODRIGUES et al., 2015).

As partículas de fosfato de cálcio (CaP) utilizadas como carreadores e como cargas liberadoras de íons em resinas compostas devem atender aos requisitos de tamanho semelhante ao da carga de reforço (alguns micrometros ou menos), alta área de superfície, serem dispersíveis e capazes de interagir químico e mecanicamente nas resinas compostas (BRAGA, 2019).

A inclusão de fosfatos de cálcio (CaP) podem afetar as propriedades mecânicas das resinas compostas, uma vez que estas partículas podem se comportar como inclusões de defeitos, criando potenciais locais de iniciação de fissuras dentro do material, fissuras essas que podem se propagar sob tensão, uma vez que a falta de interação química e micromecânica entre a matriz da resina composta e a partícula de fosfato de cálcio não permite distribuição eficaz de tensões (BRAGA, 2019).

O módulo de elasticidade, por outro lado, pode aumentar com a incorporação de CaP à resina composta, uma vez que esta propriedade é determinada pelo contato físico direto entre as partículas (BRAGA, 2019; RODRIGUES et al., 2018). O aumento da reticulação dos monômeros durante a fotopolimerização pode ser monitorado pelo módulo de elasticidade (BRAGA, 2019; XU, WEIR, SUN, 2009).

Contudo, o trabalho de ALANIA (2016) apontou que não houve diferença estatisticamente significativa nas propriedades de GC e RF em resinas compostas incorporadas com até 10% de partículas de DCPD, quando comparado a resina composta sem partículas de DCPD, como controle.

Nesta tese, a resistência à flexão foi estatisticamente semelhante para todos os grupos, tanto entre os diferentes percentuais (5, 10, 15 e 20% em massa) quanto entre as diferentes partículas (com e sem clorexidina).

Os dados obtidos de módulo, por sua vez, também foram estatisticamente semelhantes entre os diferentes percentuais, com exceção do percentual de 5% de DCPD/CHX que foi estatisticamente maior que os demais. Quando avaliamos os módulos das diferentes partículas, observamos que os valores também foram estatisticamente semelhantes, com exceção da partícula DCPD/CHX 15% que apresentou menores valores de módulo.

Muitos artigos corroboram com o encontrado na maior parte dos grupos deste estudo, ou seja, que a incorporação do agente antimicrobiano CHX com agente remineralizante (fosfato) não resultou em diminuição das propriedades de resistência à flexão e módulo (CHENG et al., 2012(1); ZHOU et al., 2020(1); BHADILA et al. 2020; ZHOU et al., 2020 (2); ZHOU et al., 2020(3), WEIR et al., 2017).

Contudo, vale discutir o resultado obtido no grupo DCPD/CHX 15 que apresentou menores valores de módulo com a incorporação da clorexidina, sugerindo assim efeito negativo nesta propriedade do material. O fato da clorexidina ser uma molécula relativamente grande que aumenta a viscosidade da resina composta e do DCPD aumentar os espaçamentos interpartículas devido a falta de ligação química da matriz resinosa e das partículas deste fosfato, podem ser os possíveis motivos da redução do módulo neste grupo (BRAGA, 2019; ZANATTA, 2022). Outros artigos também apontam tal queda na propriedade de E na presença de partículas bioativas (PALLAN et al., 2012; ALJABO et al., 2015; ALJABO et al., 2016; CADENARO et al., 2009; BERGHAUS et al., 2022; WU et al., 2015(2); BALHADDAD et al., 2020; CHAICHANA et al., 2022; PANPISUT et al., 2016; KANGWANKAI et al., 2017).

Mostra-se pertinente debater também, o melhor módulo encontrado para o grupo com percentual de DCPD/CHX 5 . Este resultado nos permite supor que a presença do antimicrobiano, em menor quantidade tenha melhorado a propriedade de módulo do material. O aumento no módulo na presença de clorexidina foi igualmente apontado em recente estudo (PAVANELLO et al., 2023).

Quando avaliado na presente tese, somente os grupos DCPD sem clorexidina, observamos que tanto o módulo quanto a resistência à flexão apresentaram valores estatisticamente semelhantes entre os diferentes percentuais. Apesar do fosfato poder promover a redução no módulo pela alteração dos espaçamentos interpartículas isto não foi evidenciado neste estudo, diferente do apontado em outros trabalhos (BRAGA, 2019; FALLAHZADEH et al., 2023; LIMA et al., 2024; VILELA et al., 2020; PANPISUT et al., 2021; MITWALLI et al., 2021). Os dados obtidos divergem também de outros

autores que apontam o aumento destas propriedades quando na incorporação de partículas remineralizantes (ZHANG et al., 2016 (2); SFALCIN et al., 2017).

Vale ressaltar que apesar dos valores de resistência à flexão encontrados neste trabalho serem estatisticamente semelhantes entre os diferentes percentuais e entre as diferentes partículas, estes valores ainda estão abaixo dos requisitos da ISO 4049, que aponta valores ideais maiores que 80 MPa para a resistência à flexão de resinas compostas diretas (ISO 4049, 2009). A funcionalização das partículas (com TEGDMA por exemplo), bem como a inclusão de cargas inorgânicas (como partículas de vidro por exemplo) poderiam melhorar as propriedades do material, fazendo que as resinas compostas experimentais estudadas atingissem os valores preconizados pela norma, fato a ser estudado em trabalhos futuros (MAROVIC et al., 2014; ANUSAVICE, ZHANG, SHEN, 2006; CAMPOS et al., 2023 (1 e 2) RODRIGUES et al., 2018; NATALE et al., 2018; da SILVA et al., 2024).

Por fim, fica claro que os diferentes resultados apontados na literatura, sobre a redução ou não das propriedades (resistência à flexão, módulo de elasticidade e grau de conversão) das resinas compostas incorporados a agentes antimicrobianos e remineralizantes não é algo simples de se discutir, e envolvem inúmeros fatores a serem considerados, tais como:

- 1) propriedades da partícula de fosfato a ser incorporado: mais ou menos solúveis, maiores ou menores em tamanho, índice de refração destas, funcionalizadas ou não, etc.
- 2) tipo de antimicrobiano que será adicionado, e como ele será adicionado (diretamente à resina composta ou carregado por outra partícula);
- 3) composição da matriz orgânica da resina composta base e seus monômeros;
- 4) porcentagem das partículas bioativas adicionados na resina composta, maiores ou menores;
- 4) presença de outras partículas que também serão incorporadas, tais como cargas inorgânicas de reforço.
- 5) características inerentes a polimerização dos materiais resinos (aparelho fotoativador, tempo de fotoativação, distância da fotoativação, dentre outros).

8. CONCLUSÃO

A incorporação de CHX nas partículas de DCPD não afetou a RF das resinas compostas experimentais independente do percentual de partículas utilizada, nem o GC nos menores percentuais de partículas (até 15%).

A incorporação de CHX nas partículas de DCPD apenas diminuiu o E quando usada com percentual de 15%.

REFERÊNCIAS

- Abou Neel EA, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young AM, Bozec L, Mudera V. Demineralization-remineralization dynamics in teeth and bone. *Int J Nanomedicine*. 2016 Sep 19;11:4743-4763 p.
- Akram Z, Aati S, Ngo H, Fawzy A. pH-dependent delivery of chlorhexidine from PGA grafted mesoporous silica nanoparticles at resin-dentin interface. *J Nanobiotechnology*. 2021 Feb 9;19(1):43 p.
- Alambiaga-Caravaca AM, Chou YF, Moreno D, Aparicio C, López-Castellano A, Feitosa VP, Tezvergil-Mutluay A, Sauro S. Characterisation of experimental flowable composites containing fluoride-doped calcium phosphates as promising remineralising materials. *J Dent*. 2024 Apr;143:104906.
- Alania Y, Chiari MD, Rodrigues MC, Arana-Chavez VE, Bressiani AH, Vichi FM, et al. Bioactive composites containing TEGDMA-functionalized calcium phosphate particles: Degree of conversion, fracture strength and ion release evaluation. *Dent Mater*. 2016;32(12):e374-e81.
- Alania Y, Natale LC, Nesadal D, Vilela H, Magalhães AC, Braga RR. In vitro remineralization of artificial enamel caries with resin composites containing calcium phosphate particles. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2019 Jul;107(5):1542-1550.
- Algarni AA. Antibacterial Agents for Composite Resin Restorative Materials: Current Knowledge and Future Prospects. *Cureus*. 2024 Mar 29;16(3):e57212.
- Alharbi G, Al Nahedh HN, Al-Saud LM, Shono N, Maawadh A. Flexural strength and degree of conversion of universal single shade resin-based composites. *Heliyon*. 2024 Jun 6;10(11): 32557.
- Aljabo A, Abou Neel EA, Knowles JC, Young AM. Development of dental composites with reactive fillers that promote precipitation of antibacterial-hydroxyapatite layers. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Mar;60:285-292 p.
- Aljabo A, Xia W, Liaqat S, Khan MA, Knowles JC, Ashley P, Young AM. Conversion, shrinkage, water sorption, flexural strength and modulus of re-mineralizing dental composites. *Dent Mater*. 2015 Nov;31(11):1279-89 p.
- Almutairi B, Kattan HF, BinMahfooz AM, Qutub OA, Basunbul G, ArRejaie AS, Farooq I, Vohra F, Abduljabbar T. Synergistic effect of graphene oxide/calcium phosphate nanofiller in a dentin adhesive on its dentin bond integrity and degree of conversion. A scanning electron microscopy, energy dispersive X-ray spectroscopy, Fourier transform infrared, micro-Raman, and bond strength study. *Microsc Res Tech*. 2021 Sep;84(9):2082-2094 p.

Al-Qarni F, Weir M, Melo MA, Al-Dulaijan Y, Almulhim KS, Xu HHK. Novel calcium phosphate ion-rechargeable and antibacterial adhesive to inhibit dental caries. *Clin Oral Investig*. 2022 Jan;26(1):313-323 p.

Amaechi BT, van Loveren C. Fluorides and non-fluoride remineralization systems. *Monogr Oral Sci*. 2013;23:15-26 p.

Amorim CVGd, Paulo UdS, Aun CE, Paulo UdS, Mayer MPA, Paulo UdS. Susceptibility of some oral microorganisms to chlorhexidine and paramonochlorophenol. *Brazilian Oral Research*. 2004;18:242-6 p.

Antonucci JM, Misra DN, Peckoo RJ. The accelerative and adhesive bonding capabilities of surface-active accelerators. *J Dent Res*. 1981;60(7):1332-42 p.

Anusavice KJ, Zhang NZ, Shen C. Controlled release of chlorhexidine from UDMA-TEGDMA resin. *J Dent Res*. 2006 Oct;85(10):950-4 p.

Aref NS, Alrasheed MK. Casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate and universal adhesive resin as a complementary approach for management of white spot lesions: an in-vitro study. *Prog Orthod*. 2022 Mar 21;23(1):10 p.

Arun D, Adikari Mudiyansele D, Gulam Mohamed R, Liddell M, Monsur Hassan NM, Sharma D. Does the Addition of Zinc Oxide Nanoparticles Improve the Antibacterial Properties of Direct Dental Composite Resins? A Systematic Review. *Materials (Basel)*. 2020 Dec 24;14(1):40.

Balhaddad AA, Ibrahim MS, Weir MD, Xu HHK, Melo MAS. Concentration dependence of quaternary ammonium monomer on the design of high-performance bioactive composite for root caries restorations. *Dent Mater*. 2020 Aug;36(8):e266-e278 p.

Beck F, Lettner S, Graf A, Bitriol B, Dumitrescu N, Bauer P, Moritz A, Schedle A. Survival of direct resin restorations in posterior teeth within a 19-year period (1996-2015): A meta-analysis of prospective studies. *Dent Mater*. 2015 Aug;31(8):958-85 p.

Berghaus E, Muxkopf GA, Feddersen S, Eisenburger M, Petersen S. Antimicrobial agents in dental restorative materials: Effect on long-term drug release and material properties. *Eur J Oral Sci*. 2022 Apr;130(2):e12840.

Beyth N, Yudovin-Farber I, Bahir R, Domb AJ, Weiss EI. Antibacterial activity of dental composites containing quaternary ammonium polyethylenimine nanoparticles against *Streptococcus mutans*. *Biomaterials*. 2006 Jul;27(21):3995-4002 p.

Bhadila G, Wang X, Weir MD, Melo MAS, Martinho F, Fay GG, Oates TW, Sun J, Xu HHK. Low-shrinkage-stress nanocomposite: An insight into shrinkage stress, antibacterial, and ion release properties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2021 Aug;109(8):1124-1134 p.

Bhadila G, Wang X, Zhou W, Menon D, Melo MAS, Montaner S, Oates TW, Weir MD, Sun J, Xu HHK. Novel low-shrinkage-stress nanocomposite with remineralization and antibacterial abilities to protect marginal enamel under biofilm. *J Dent*. 2020 Aug;99:103406.

Boaro LCC, Campos LM, Varca GHC, Dos Santos TMR, Marques PA, Sugii MM, et al. Antibacterial resin-based composite containing chlorhexidine for dental applications. *Dent Mater*. 2019;35(6):909-18 p.

Bohns FR, Leitune VCB, Balbinot GS, Samuel SMW, Collares FM. Mineral deposition promoted by resin-based sealants with different calcium phosphate additions. *Braz Oral Res*. 2019 Nov 25;33:e101 p.

Braga RR. Calcium phosphates as ion-releasing fillers in restorative resin-based materials. *Dent Mater*. 2019 Jan;35(1):3-14 p.

Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, Ali K, Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent*. 2020 Dec;103:103497.

Byeon SM, Lee MH, Bae TS. The effect of different fluoride application methods on the remineralization of initial carious lesions. *Restor Dent Endod*. 2016 May;41(2):121-9.

Cadenaro M, Pashley DH, Marchesi G, Carrilho M, Antonioli F, Mazzoni A, Tay FR, Di Lenarda R, Breschi L. Influence of chlorhexidine on the degree of conversion and E-modulus of experimental adhesive blends. *Dent Mater*. 2009 Oct;25(10):1269-74.

Cai X, Han B, Liu Y, Tian F, Liang F, Wang X. Chlorhexidine-Loaded Amorphous Calcium Phosphate Nanoparticles for Inhibiting Degradation and Inducing Mineralization of Type I Collagen. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017 Apr 19;9(15):12949-12958.

Campos AL, Vela BF, Pires Silva Borges L, Trinca RB, Pfeifer CS, Braga RR. Compositional boundaries for functional dental composites containing calcium orthophosphate particles. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2023 Aug;144:105928.

Campos AL, Fronza BM, Rodrigues MC, Souza Chiari MDE, Braga RR. Influence of the calcium orthophosphate:glass ratio and calcium orthophosphate functionalization on the degree of conversion and mechanical properties of resin-based composites. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2023 Jan;111(1):95-102 p. (2)

Carrilho MR, Carvalho RM, Sousa EN, Nicolau J, Breschi L, Mazzoni A, Tjäderhane L, Tay FR, Agee K, Pashley DH. Substantivity of chlorhexidine to human dentin. *Dent Mater*. 2010 Aug;26(8):779-85 p.

Carvalho NK, Barbosa AFA, Coelho BP, Gonçalves LS, Sassone LM, Silva EJNL. Antibacterial, biological, and physicochemical properties of root canal sealers containing chlorhexidine-hexametaphosphate nanoparticles. *Dent Mater*. 2021 May;37(5):863-874 p.

Chaichana W, Insee K, Chanachai S, Benjakul S, Aupaphong V, Naruphontjirakul P, Panpisut P. Physical/mechanical and antibacterial properties of orthodontic adhesives containing Sr-bioactive glass nanoparticles, calcium phosphate, and andrographolide. *Sci Rep.* 2022 Apr 22;12(1):6635.

Chatterjee K, Sarkar S, Jagajjanani Rao K, Paria S. Core/shell nanoparticles in biomedical applications. *Adv Colloid Interface Sci.* 2014 Jul;209:8-39 p.

Chatzigiannidou I, Teughels W, Van de Wiele T, Boon N. Oral biofilms exposure to chlorhexidine results in altered microbial composition and metabolic profile. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2020 Mar 20;6(1):13 p.

Chen C, Weir MD, Cheng L, Lin NJ, Lin-Gibson S, Chow LC, Zhou X, Xu HH. Antibacterial activity and ion release of bonding agent containing amorphous calcium phosphate nanoparticles. *Dent Mater.* 2014 Aug;30(8):891-901 p.

Chen MH. Update on dental nanocomposites. *J Dent Res.* 2010;89(6):549-60 p.

Cheng L, Weir MD, Xu HH, Antonucci JM, Kraigsley AM, Lin NJ, Lin-Gibson S, Zhou X. Antibacterial amorphous calcium phosphate nanocomposites with a quaternary ammonium dimethacrylate and silver nanoparticles. *Dent Mater.* 2012 May;28(5):561-72 p. (2)

Cheng L, Weir MD, Xu HH, Kraigsley AM, Lin NJ, Lin-Gibson S, et al. Antibacterial and physical properties of calcium-phosphate and calcium-fluoride nanocomposites with chlorhexidine. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials.* 2012;28(5):573-83 p. (1)

Cheng L, Zhang K, Zhang N, Melo MAS, Weir MD, Zhou XD, Bai YX, Reynolds MA, Xu HHK. Developing a New Generation of Antimicrobial and Bioactive Dental Resins. *J Dent Res.* 2017 Jul;96(8):855-863 p.

Chiari MD, Rodrigues MC, Xavier TA, de Souza EM, Arana-Chavez VE, Braga RR. Mechanical properties and ion release from bioactive restorative composites containing glass fillers and calcium phosphate nano-structured particles. *Dent Mater.* 2015;31(6):726-33 p.

Chow CK, Wu CD, Evans CA. In vitro properties of orthodontic adhesives with fluoride or amorphous calcium phosphate. *Int J Dent.* 2011;2011:583521.

Chung HY, Huang KC. Effects of peptide concentration on remineralization of eroded enamel. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2013;28:213-21 p.

Cochrane NJ, Reynolds EC. Calcium phosphopeptides -- mechanisms of action and evidence for clinical efficacy. *Adv Dent Res.* 2012 Sep;24(2):41-7 p.

Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Res.* 2008;42(2):88-97 p.

Cousido MC, Tomás Carmona I, García-Caballero L, Limeres J, Alvarez M, Diz P. In vivo substantivity of 0.12% and 0.2% chlorhexidine mouthrinses on salivary bacteria. *Clin Oral Investig*. 2010 Aug;14(4):397-402 p.

da Silva RAA, Trinca RB, Vilela HS, Braga RR. Composite Containing Calcium Phosphate Particles Functionalized with 10-MDP. *J Dent Res*. 2024 Apr;103(4):427-433 p.

Dai Z, Liu M, Ma Y, Cao L, Xu HHK, Zhang K, Bai Y. Effects of Fluoride and Calcium Phosphate Materials on Remineralization of Mild and Severe White Spot Lesions. *Biomed Res Int*. 2019 Jun 16;2019:1271523.

Degli Esposti L, Ionescu AC, Gandolfi S, Ilie N, Adamiano A, Brambilla E, Iafisco M. Natural, biphasic calcium phosphate from fish bones for enamel remineralization and dentin tubules occlusion. *Dent Mater*. 2024 Apr;40(4):593-607 p.

Demarco FF, Corrêa MB, Cenci MS, Moraes RR, Opdam NJ. Longevity of posterior composite restorations: not only a matter of materials. *Dent Mater*. 2012 Jan;28(1):87-101 p.

Demirbuğa S, Dayan S, Balkaya H. Evaluation of drug release, monomer conversion and surface properties of resin composites containing chlorhexidine-loaded mesoporous and nonporous hydroxyapatite nanocarriers. *Microsc Res Tech*. 2023 Apr;86(4):387-401 p.

Dorozhkin SV, Epple M. Biological and medical significance of calcium phosphates. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2002 Sep 2;41(17):3130-46 p.

Dorozhkin SV. A history of calcium orthophosphates (CaPO₄) and their biomedical applications. *Morphologie*. 2017 Sep;101(334):143-153 p.

Dorozhkin SV. Calcium orthophosphates (CaPO₄): occurrence and properties. *Prog Biomater*. 2016;5:9-70. doi: 10.1007/s40204-015-0045-z.

Dorozhkin SV. Calcium orthophosphates in dentistry. *J Mater Sci Mater Med*. 2013 Jun;24(6):1335-63 p.

Epple M, Ganesan K, Heumann R, Klesing J, Kovtun A, Neumann S, et al. Application of calcium phosphate nanoparticles in biomedicine. 2009.

Fallahzadeh F, Pirmoradian M, Ghasemi SM, Mortazavi M. Evaluation of flexural strength, degree of conversion, and demineralization-prevention properties in adjacent tooth structures of an experimental fissure sealant containing nano-calcium-phosphate compounds. *BMC Oral Health*. 2023 Nov 22;23(1):906 p.

Fan M, Yang J, Xu HHK, Weir MD, Tao S, Yu Z, Liu Y, Li M, Zhou X, Liang K, Li J. Remineralization effectiveness of adhesive containing amorphous calcium phosphate nanoparticles on artificial initial enamel caries in a biofilm-challenged environment. *Clin Oral Investig*. 2021 Sep;25(9):5375-5390 p.

Farooq I, Bugshan A. The role of salivary contents and modern technologies in the remineralization of dental enamel: a narrative review. *F1000Res*. 2020 Mar 9;9:171 p.

Fei X, Li Y, Weir MD, Baras BH, Wang H, Wang S, Sun J, Melo MAS, Ruan J, Xu HHK. Novel pit and fissure sealant containing nano-CaF₂ and dimethylaminohexadecyl methacrylate with double benefits of fluoride release and antibacterial function. *Dent Mater*. 2020 Sep;36(9):1241-1253p.

Ferracane JL. Resin composite--state of the art. *Dent Mater*. 2011 Jan;27(1):29-38p.

Gao Y, Liang K, Weir MD, Gao J, Imazato S, Tay FR, Lynch CD, Oates TW, Li J, Xu HHK. Enamel remineralization via poly(amido amine) and adhesive resin containing calcium phosphate nanoparticles. *J Dent*. 2020 Jan;92:103262.

Garcia IM, Leitune VCB, Samuel SMW, Collares FM. Influence of Different Calcium Phosphates on an Experimental Adhesive Resin. *J Adhes Dent*. 2017;19(5):379-384p.

Ge Y, Wang S, Zhou X, Wang H, Xu HH, Cheng L. The Use of Quaternary Ammonium to Combat Dental Caries. *Materials (Basel)*. 2015 Jun;8(6):3532-3549 p.

González-Cabezas C, Fernández CE. Recent Advances in Remineralization Therapies for Caries Lesions. *Adv Dent Res*. 2018 Feb;29(1):55-59 p.

Grobler SR, Majeed A, Moola MH, Rossouw RJ, van Wyk Kotze T. In vivo Spectrophotometric Assessment of the Tooth Whitening Effectiveness of Nite White 10% with Amorphous Calcium Phosphate, Potassium Nitrate and Fluoride, Over a 6-month Period. *Open Dent J*. 2011 Mar 2;5:18-23 p.

Hatipoğlu Ö, Par M, Pertek Hatipoğlu F. Comparison of degree of conversion performance of bulk-fill resin composites: A systematic review and network meta-analysis of in vitro studies. *J Dent*. 2024 Oct;149:105289.

Hua F, Yan J, Zhao S, Yang H, He H. In vitro remineralization of enamel white spot lesions with a carrier-based amorphous calcium phosphate delivery system. *Clin Oral Investig*. 2020 Jun;24(6):2079-2089 p.

Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study. *Caries Res*. 2011;45(5):460-8 p.

Imazato S, Kinomoto Y, Tarumi H, Ebisu S, Tay FR. Antibacterial activity and bonding characteristics of an adhesive resin containing antibacterial monomer MDPB. *Dent Mater*. 2003 Jun;19(4):313-9p.

Ionescu AC, Hahnel S, Cazzaniga G, Ottobelli M, Braga RR, Rodrigues MC, Brambilla E. *Streptococcus mutans* adherence and biofilm formation on experimental composites containing dicalcium phosphate dihydrate nanoparticles. *J Mater Sci Mater Med*. 2017 Jul;28(7):108 p.

ISO 4049. International Organization for Standardization, Technical Committee. ISO/TC 106/SC 1. Dentistry-polymer-based restorative materials. 4th ed. Geneva: ISO; 2009.

Jahanbin A, Farzanegan F, Atai M, Jamehdar SA, Golfakhrabadi P, Shafaei H. A comparative assessment of enamel mineral content and *Streptococcus mutans* population between conventional composites and composites containing nano amorphous calcium phosphate in fixed orthodontic patients: a split-mouth randomized clinical trial. *Eur J Orthod*. 2017 Feb;39(1):43-51p.

Jandt KD, Sigusch BW. Future perspectives of resin-based dental materials. *Dent Mater*. 2009;25(8):1001-6p.

Jenjob R, Phakkeeree T, Crespy D. Core-shell particles for drug-delivery, bioimaging, sensing, and tissue engineering. *Biomater Sci*. 2020 May 21;8(10):2756-2770 p.

Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine - is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative? *J Hosp Infect*. 2016;94(3):213-27 p.

Kangwankai K, Sani S, Panpisut P, Xia W, Ashley P, Petridis H, Young AM. Monomer conversion, dimensional stability, strength, modulus, surface apatite precipitation and wear of novel, reactive calcium phosphate and polylysine-containing dental composites. *PLoS One*. 2017 Nov 14;12(11):e0187757.

Karimi M, Hesarakhi S, Alizadeh M, Kazemzadeh A. Effect of synthetic amorphous calcium phosphate nanoparticles on the physicochemical and biological properties of resin-modified glass ionomer cements. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019 May;98:227-240p.

Khan AS, Syed MR. A review of bioceramics-based dental restorative materials. *Dent Mater J*. 2019 Mar 31;38(2):163-176p.

Kusuma Eriwati Y, Putriani D, Geraldine K, Hermansyah H. Fluoride and calcium release from peppermint-flavored fluoride varnish containing dicalcium-phosphate-dihydrate coated with xylitol. *Saudi Dent J*. 2022 Jan;34(1):68-73p.

Langhorst SE, O'Donnell JN, Skrtic D. In vitro remineralization of enamel by polymeric amorphous calcium phosphate composite: quantitative microradiographic study. *Dent Mater*. 2009 Jul;25(7):884-91p.

Li F, Wang P, Weir MD, Fouad AF, Xu HH. Evaluation of antibacterial and remineralizing nanocomposite and adhesive in rat tooth cavity model. *Acta Biomater*. 2014 Jun;10(6):2804-13p.

Li Y, Hu X, Ruan J, Arola DD, Ji C, Weir MD, Oates TW, Chang X, Zhang K, Xu HHK. Bonding durability, antibacterial activity and biofilm pH of novel adhesive containing antibacterial monomer and nanoparticles of amorphous calcium phosphate. *J Dent*. 2019 Feb;81:91-101p.

Liang K, Gao Y, Xiao S, Tay FR, Weir MD, Zhou X, Oates TW, Zhou C, Li J, Xu HHK. Poly(amido amine) and rechargeable adhesive containing calcium phosphate nanoparticles for long-term dentin remineralization. *J Dent*. 2019 Jun;85:47-56 p.

Lima LC, Silva FRO, Viana ÍEL, Denucci GC, Mumaw CL, Walker C, Hara AT, Scaramucci T, Sochacki SF. Novel resin-based material containing β -tricalcium phosphate nanoparticles for the reduction of dentin permeability. *J Dent*. 2024 Feb;141:104827.

Lone SB, Zeeshan R, Khadim H, Khan MA, Khan AS, Asif A. Synthesis, monomer conversion, and mechanical properties of polylysine based dental composites. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2024 Mar;151:106398.

Lung CY, Sarfraz Z, Habib A, Khan AS, Matinlinna JP. Effect of silanization of hydroxyapatite fillers on physical and mechanical properties of a bis-GMA based resin composite. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2016 Feb;54:283-94 p.

Ma X, Lin X, Zhong T, Xie F. Evaluation of the efficacy of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of white spot lesions in vitro and clinical research: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2019 Dec 30;19(1):295 p.

Mai HN, Kim DY, Hyun DC, Park JH, Lee SM, Lee DH. A New Antibacterial Agent-Releasing Polydimethylsiloxane Coating for Polymethyl Methacrylate Dental Restorations. *J Clin Med*. 2019 Nov 1;8(11):1831 p.

Makvandi P, Gu JT, Zare EN, Ashtari B, Moeini A, Tay FR, Niu LN. Polymeric and inorganic nanoscopic antimicrobial fillers in dentistry. *Acta Biomater*. 2020 Jan 1;101:69-101 p.

Mao B, Xie Y, Yang H, Yu C, Ma P, You Z, Tsauo C, Chen Y, Cheng L, Han Q. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate modified glass ionomer cement attenuates demineralization and modulates biofilm composition in dental caries. *Dent Mater J*. 2021 Jan 31;40(1):84-93 p.

Marovic D, Tarle Z, Hiller KA, Müller R, Rosentritt M, Skrtic D, Schmalz G. Reinforcement of experimental composite materials based on amorphous calcium phosphate with inert fillers. *Dent Mater*. 2014 Sep;30(9):1052-60 p.

Mehdawi I, Neel EA, Valappil SP, Palmer G, Salih V, Pratten J, Spratt DA, Young AM. Development of remineralizing, antibacterial dental materials. *Acta Biomater*. 2009 Sep;5(7):2525-39 p.

Mehdawi IM, Pratten J, Spratt DA, Knowles JC, Young AM. High strength remineralizing, antibacterial dental composites with reactive calcium phosphates. *Dent Mater*. 2013 Apr;29(4):473-84p.

Melo MA, Orrego S, Weir MD, Xu HH, Arola DD. Designing Multiagent Dental Materials for Enhanced Resistance to Biofilm Damage at the Bonded Interface. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2016 May 11;8(18):11779-87 p.

Memarpour M, Afzali Baghdadabadi N, Rafiee A, Vossoughi M. Ion release and recharge from a fissure sealant containing amorphous calcium phosphate. *PLoS One*. 2020 Nov 5;15(11):e0241272.

Meng N, Zhou NL, Zhang SQ, Shen J. Controlled release and antibacterial activity chlorhexidine acetate (CA) intercalated in montmorillonite. *Int J Pharm*. 2009 Dec 1;382(1-2):45-9 p.

Meyer B, Cookson B. Does microbial resistance or adaptation to biocides create a hazard in infection prevention and control? *J Hosp Infect*. 2010;76(3):200-5 p.

Meyer-Lueckel H, Wierichs RJ, Schellwien T, Paris S. Remineralizing efficacy of a CPP-ACP cream on enamel caries lesions in situ. *Caries Res*. 2015;49(1):56-62 p.

Mitwalli H, AlSahafi R, Albeshir EG, Dai Q, Sun J, Oates TW, Melo MAS, Xu HHK, Weir MD. Novel Nano Calcium Fluoride Remineralizing and Antibacterial Dental Composites. *J Dent*. 2021 Oct;113:103789.

Natale LC, Alania Y, Rodrigues MC, Simoes A, de Souza DN, de Lima E, et al. Synthesis and characterization of silver phosphate/calcium phosphate mixed particles capable of silver nanoparticle formation by photoreduction. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;76:464-71 p.

Natale LC, Rodrigues MC, Alania Y, Chiari MDS, Boaro LCC, Cotrim M, Vega O, Braga RR. Mechanical characterization and ion release of bioactive dental composites containing calcium phosphate particles. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018 Aug;84:161-167p.

Neves JG, Marcato PD, de Paula E Silva FWG, Mantovani CPT, Prado HS, Aires CP, Massaro TNC, Borsato MC. Synthesis and characterization of an experimental primer containing chitosan nanoparticles - Effect on the inactivation of metalloproteinases, antimicrobial activity and adhesive strength. *Arch Oral Biol*. 2021 Jul;127:105148.

Niu J, Li D, Zhou Z, Zhang J, Liu D, Zhao W, Zhao C, Liu X. The incorporation of phosphorylated chitosan/amorphous calcium phosphate nanocomplex into an experimental composite resin. *Dent Mater J*. 2021 Mar 31;40(2):422-430 p.

Pallan S, Furtado Araujo MV, Cilli R, Prakki A. Mechanical properties and characteristics of developmental copolymers incorporating catechin or chlorhexidine. *Dent Mater*. 2012 Jun;28(6):687-94 p.

Panpisut P, Liaqat S, Zacharaki E, Xia W, Petridis H, Young AM. Dental Composites with Calcium / Strontium Phosphates and Polylysine. *PLoS One*. 2016 Oct 11;11(10):e0164653.

Panpisut P, Suppapatpong T, Rattanapan A, Wongwarawut P. Monomer conversion, biaxial flexural strength, apatite forming ability of experimental dual-cured and self-adhesive dental composites containing calcium phosphate and nisin. *Dent Mater J*. 2021 Mar 31;40(2):399-406 p.

Par M, Gamulin O, Marovic D, Skenderovic H, Klaric E, Tarle Z. Conversion and temperature rise of remineralizing composites reinforced with inert fillers. *J Dent*. 2016 May;48:26-33 p.

Par M, Tarle Z, Hickel R, Ilie N. Real-time curing characteristics of experimental resin composites containing amorphous calcium phosphate. *Eur J Oral Sci*. 2018 Oct;126(5):426-432 p.

Pavanello L, Gambrill B, de Carvalho RDP, Picolo MZD, Cavalli V, Boaro LCC, Prokopovich P, Cogo-Müller K. Development, characterization and antimicrobial activity of multilayer silica nanoparticles with chlorhexidine incorporated into dental composites. *Dent Mater*. 2023 May;39(5):469-477 p.

Peetsch A, Greulich C, Braun D, Stroetges C, Rehage H, Siebers B, et al. Silver-doped calcium phosphate nanoparticles: synthesis, characterization, and toxic effects toward mammalian and prokaryotic cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013;102:724-9 p.

Peng X, Han Q, Zhou X, Chen Y, Huang X, Guo X, Peng R, Wang H, Peng X, Cheng L. Effect of pH-sensitive nanoparticles on inhibiting oral biofilms. *Drug Deliv*. 2022 Dec;29(1):561-573 p.

Pepla E, Besharat LK, Palaia G, Tenore G, Migliau G. Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry: a review of literature. *Ann Stomatol (Roma)*. 2014 Nov 20;5(3):108-14 p.

Philip N, Walsh L. The potential ecological effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate in dental caries prevention. *Aust Dent J*. 2019 Mar;64(1):66-71p.

Pithon MM, Baião FS, Sant'Anna LID, Tanaka OM, Cople-Maia L. Effectiveness of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate-containing products in the prevention and treatment of white spot lesions in orthodontic patients: A systematic review. *J Investig Clin Dent*. 2019 May;10(2):e12391.

Privitera GP, Costa AL, Brusaferrero S, Chirletti P, Crosasso P, Massimetti G, Nespoli A, Petrosillo N, Pittiruti M, Scoppettuolo G, Tumietto F, Viale P. Skin antisepsis with chlorhexidine versus iodine for the prevention of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2017 Feb 1;45(2):180-189p.

Priyadarshini BM, Selvan ST, Lu TB, Xie H, Neo J, Fawzy AS. Chlorhexidine Nanocapsule Drug Delivery Approach to the Resin-Dentin Interface. *J Dent Res*. 2016 Aug;95(9):1065-72p.

Rafeek AD, Choi G, Evans LA. Controlled synthesis of dicalcium phosphate dihydrate (DCPD) from metastable solutions: insights into pathogenic calcification. *J Mater Sci Mater Med*. 2021 Nov 24;32(12):142p.

Rasines Alcaraz MG, Veitz-Keenan A, Sahrman P, Schmidlin PR, Davis D, Iheozor-Ejiofor Z. Direct composite resin fillings versus amalgam fillings for permanent or adult posterior teeth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):CD005620.

Reise M, Kranz S, Heyder M, Jandt KD, Sigusch BW. Effectiveness of Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate (CPP-ACP) Compared to Fluoride Products in an In-Vitro Demineralization Model. *Materials (Basel)*. 2021 Oct 11;14(20):5974.

Reynolds EC. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. *Adv Dent Res*. 2009;21(1):25-9p.

Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, Strafford S, Wood SR, Kirkham J. The chemistry of enamel carie. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11(4):481-95 p.

Rodrigues MC, Chiari MDS, Alania Y, Natale LC, Arana-Chavez VE, Meier MM, et al. Ion-releasing dental restorative composites containing functionalized brushite nanoparticles for improved mechanical strength. *Dent Mater*. 2018;34(5):746-55p.

Rodrigues MC, Hewer TL, Brito GE, Arana-Chavez VE, Braga RR. Calcium phosphate nanoparticles functionalized with a dimethacrylate monomer. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2014 Dec;45:122-6p.

Rodrigues MC, Natale LC, Arana-Chaves VE, Braga RR. Calcium and phosphate release from resin-based materials containing different calcium orthophosphate nanoparticles. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015 Nov;103(8):1670-8p.

Rosin-Grgect K, Peros K, Sutej I, Basic K. The cariostatic mechanisms of fluoride. *Acta Med Acad*. 2013;42(2):179-88p.

Rostirolla FV, Leitune VCB, Bohns FR, Portella FF, Samuel SMW, Collares FM. Calcium phosphates as fillers for methacrylate-based sealer. *Clin Oral Investig*. 2019 Dec;23(12):4417-4423 p.

Sahariah P, Måsson M. Antimicrobial Chitosan and Chitosan Derivatives: A Review of the Structure-Activity Relationship. *Biomacromolecules*. 2017 Nov 13;18(11):3846-3868 p.

Saleem HG, Seers CA, Sabri AN, Reynolds EC. Dental plaque bacteria with reduced susceptibility to chlorhexidine are multidrug resistant. *BMC Microbiol*. 2016;16:214.

Santos M, Fidalgo-Pereira R, Torres O, Carvalho O, Henriques B, Özcan M, Souza JCM. The impact of inorganic fillers, organic content, and polymerization mode on the degree of conversion of monomers in resin-matrix cements for restorative dentistry: a scoping review. *Clin Oral Investig*. 2024 Jul 27;28(8):454 p.

Sauro S, Spagnuolo G, Del Giudice C, Neto DMA, Fachine PBA, Chen X, Rengo S, Chen X, Feitosa VP. Chemical, structural and cytotoxicity characterisation of experimental fluoride-doped calcium phosphates as promising remineralising materials for dental applications. *Dent Mater*. 2023 Apr;39(4):391-401p.

Sfalcin RA, Correr AB, Morbidelli LR, Araújo TGF, Feitosa VP, Correr-Sobrinho L, Watson TF, Sauro S. Influence of bioactive particles on the chemical-mechanical properties of experimental enamel resin infiltrants. *Clin Oral Investig*. 2017 Jul;21(6):2143-2151p.

SILVA, Larissa Tavares Sampaio. Desenvolvimento de partículas de fosfato dicálcico dihidratado carregadas com clorexidina. 2023. Dissertação (Mestrado em Biomateriais) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Souza M, Cecchin D, Farina AP, Leite CE, Cruz FF, Pereira Cda C, Ferraz CC, Figueiredo JA. Evaluation of chlorhexidine substantivity on human dentin: a chemical analysis. *J Endod*. 2012 Sep;38(9):1249-52p.

Spencer P, Ye Q, Misra A, Goncalves SE, Laurence JS. Proteins, pathogens, and failure at the composite-tooth interface. *Journal of dental research*. 2014;93(12):1243-9p.

Stenhagen ISR, Rukke HV, Dragland IS, Kopperud HM. Effect of methacrylated chitosan incorporated in experimental composite and adhesive on mechanical properties and biofilm formation. *Eur J Oral Sci*. 2019 Feb;127(1):81-88 p.

Taha AA, Patel MP, Hill RG, Fleming PS. The effect of bioactive glasses on enamel remineralization: A systematic review. *J Dent*. 2017 Dec;67:9-17p.

Tao S, He L, Xu HHK, Weir MD, Fan M, Yu Z, Zhang M, Zhou X, Liang K, Li J. Dentin remineralization via adhesive containing amorphous calcium phosphate nanoparticles in a biofilm-challenged environment. *J Dent*. 2019 Oct;89:103193.

Tao S, Su Z, Xiang Z, Xu HHK, Weir MD, Fan M, Yu Z, Zhou X, Liang K, Li J. Nano-calcium phosphate and dimethylaminohexadecyl methacrylate adhesive for dentin remineralization in a biofilm-challenged environment. *Dent Mater*. 2020 Oct;36(10):e316-e328p.

Toledano M, Osorio R. New Advanced Materials for High Performance at the Resin-Dentine Interface. *Front Oral Biol*. 2015;17:39-48 p.

Torres-Rosas R, Torres-Gómez N, García-Contreras R, Scougall-Vilchis RJ, Domínguez-Díaz LR, Argueta-Figueroa L. Copper nanoparticles as nanofillers in an adhesive resin system: An in vitro study. *Dent Med Probl*. 2020 Jul-Sep;57(3):239-246p.

Uy E, Ekambaram M, Lee GHM, Yiu CKY. Remineralization Potential of Calcium and Phosphate-based Agents and Their Effects on Bonding of Orthodontic Brackets. *J Adhes Dent*. 2019;21(3):219-228p.

Vilela HS, Campos AL, Cabral C, Chiari MDS, Vieira DN, Braga RR. Effect of calcium orthophosphate: Reinforcing glass ratio and prolonged water storage on flexural properties of remineralizing composites. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2020 Apr;104:103637.

Wang CH, Mutalik C, Yougbaré S, Teng NC, Kuo TR. Calcium Phosphate Nanoclusters for the Repair of Tooth Enamel Erosion. *Nanomaterials (Basel)*. 2022 Jun 10;12(12):1997p.

Wang L, Nancollas GH. Calcium orthophosphates: crystallization and dissolution. *Chem Rev*. 2008 Nov;108(11):4628-69p.

Wang X, Yu Y, Ji L, Geng Z, Wang J, Liu C. Calcium phosphate-based materials regulate osteoclast-mediated osseointegration. *Bioact Mater*. 2021 May 12;6(12):4517-4530p.

Watson TF, Atmeh AR, Sajjini S, Cook RJ, Festy F. Present and future of glass-ionomers and calcium-silicate cements as bioactive materials in dentistry: biophotonics-based interfacial analyses in health and disease. *Dent Mater*. 2014;30(1):50-61p.

Wefel JS, Harless JD. The use of saturated DCPD in remineralization of artificial caries lesions in vitro. *J Dent Res*. 1987 Nov;66(11):1640-3p.

Weir MD, Chow LC, Xu HH. Remineralization of demineralized enamel via calcium phosphate nanocomposite. *J Dent Res*. 2012 Oct;91(10):979-84p.

Weir MD, Ruan J, Zhang N, Chow LC, Zhang K, Chang X, Bai Y, Xu HHK. Effect of calcium phosphate nanocomposite on in vitro remineralization of human dentin lesions. *Dent Mater*. 2017 Sep;33(9):1033-1044p.

Wiegand A, Buchalla W, Attin T. Review on fluoride-releasing restorative materials--fluoride release and uptake characteristics, antibacterial activity and influence on caries formation. *Dent Mater*. 2007 Mar;23(3):343-62p.

Worthington HV, Khangura S, Seal K, Mierzwinski-Urban M, Veitz-Keenan A, Sahrman P, Schmidlin PR, Davis D, Iheozor-Ejiogor Z, Rasines Alcaraz MG. Direct composite resin fillings versus amalgam fillings for permanent posterior teeth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 13;8(8):CD005620.

Wu J, Weir MD, Melo MA, Xu HH. Development of novel self-healing and antibacterial dental composite containing calcium phosphate nanoparticles. *J Dent*. 2015 Mar;43(3):317-26p. (2)

Wu J, Zhou H, Weir MD, Melo MA, Levine ED, Xu HH. Effect of dimethylaminohexadecyl methacrylate mass fraction on fracture toughness and antibacterial properties of CaP nanocomposite. *J Dent*. 2015 Dec;43(12):1539-46p.

Xie X, Wang L, Xing D, Zhang K, Weir MD, Liu H, Bai Y, Xu HHK. Novel dental adhesive with triple benefits of calcium phosphate recharge, protein-repellent and antibacterial functions. *Dent Mater*. 2017 May;33(5):553-563p.

Xu HH, Weir MD, Sun L. Calcium and phosphate ion releasing composite: effect of pH on release and mechanical properties. *Dent Mater*. 2009 Apr;25(4):535-42p.

Yang Y, Xu Z, Guo Y, Zhang H, Qiu Y, Li J, Ma D, Li Z, Zhen P, Liu B, Fan Z. Novel core-shell CHX/ACP nanoparticles effectively improve the mechanical, antibacterial and remineralized properties of the dental resin composite. *Dent Mater.* 2021 Apr;37(4):636-647p.

Yin IX, Zhang J, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Chu CH. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. *Int J Nanomedicine.* 2020 Apr 17;15:2555-2562p.

Yu Z, Tao S, Xu HHK, Weir MD, Fan M, Liu Y, Zhou X, Liang K, Li J. Rechargeable adhesive with calcium phosphate nanoparticles inhibited long-term dentin demineralization in a biofilm-challenged environment. *J Dent.* 2021 Jan;104:103529.

Zanatta FB RC. (PDF) Clorexidina: Mecanismo de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival 2022 [Available from: https://www.researchgate.net/publication/290798560_Clorexidina_Mecanismo_de_acao_e_evidencias_atuais_de_sua_eficacia_no_contexto_do_biofilme_supragengival].

Zhang JF, Wu R, Fan Y, Liao S, Wang Y, Wen ZT, Xu X. Antibacterial dental composites with chlorhexidine and mesoporous silica. *J Dent Res.* 2014 Dec;93(12):1283-9p.

Zhang L, Weir MD, Chow LC, Antonucci JM, Chen J, Xu HH. Novel rechargeable calcium phosphate dental nanocomposite. *Dent Mater.* 2016 Feb;32(2):285-93p. (2)

Zhang N, Ma J, Melo MA, Weir MD, Bai Y, Xu HH. Protein-repellent and antibacterial dental composite to inhibit biofilms and caries. *J Dent.* 2015 Feb;43(2):225-34p. (1)

Zhang N, Melo MA, Chen C, Liu J, Weir MD, Bai Y, Xu HH. Development of a multifunctional adhesive system for prevention of root caries and secondary caries. *Dent Mater.* 2015 Sep;31(9):1119-31p. (2)

Zhang N, Weir MD, Chen C, Melo MA, Bai Y, Xu HH. Orthodontic cement with protein-repellent and antibacterial properties and the release of calcium and phosphate ions. *J Dent.* 2016 Jul;50:51-9p. (1)

Zhao S, Zhang Y, Chen Y, Xing X, Wang Y, Wu G. Evaluation of Chitosan-Oleuropein Nanoparticles on the Durability of Dentin Bonding. *Drug Des Devel Ther.* 2023 Jan 22;17:167-180p.

Zhou L, Li QL, Wong HM. A Novel Strategy for Caries Management: Constructing an Antibiofouling and Mineralizing Dual-Bioactive Tooth Surface. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021 Jul 7;13(26):31140-31152 p.

Zhou W, Peng X, Zhou X, Bonavente A, Weir MD, Melo MAS, Imazato S, Oates TW, Cheng L, Xu HHK. Novel Nanocomposite Inhibiting Caries at the Enamel Restoration Margins in an In Vitro Saliva-Derived Biofilm Secondary Caries Model. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 2;21(17):6369p. (2)

Zhou W, Peng X, Zhou X, Weir MD, Melo MAS, Tay FR, Imazato S, Oates TW, Cheng L, Xu HHK. In vitro evaluation of composite containing DMAHDM and calcium phosphate nanoparticles on recurrent caries inhibition at bovine enamel-restoration margins. *Dent Mater*. 2020 Oct;36(10):1343-1355p. (3)

Zhou W, Zhou X, Huang X, Zhu C, Weir MD, Melo MAS, Bonavente A, Lynch CD, Imazato S, Oates TW, Cheng L, Xu HHK. Antibacterial and remineralizing nanocomposite inhibit root caries biofilms and protect root dentin hardness at the margins. *J Dent*. 2020 Jun;97:103344. (1)