

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Doutorado em Odontologia

Área de Concentração Clínica Odontológica – Materiais Dentários

**INFLUÊNCIA DA ADIÇÃO DE ALFA-FOSFATO TRICÁLCICO (α -TCP) E
BROMETO DE MIRISTIL TRIMETIL AMÔNIO (MYTAB) NAS PROPRIEDADES DE
UMA RESINA COMPOSTA EXPERIMENTAL**

Aluno: Juan Carlos Pontons Melo

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Mezzomo Collares

Porto Alegre, 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Doutorado em Odontologia

Área de Concentração Clínica Odontológica – Materiais Dentários

Linha de pesquisa: Biomateriais e técnicas terapêuticas

**INFLUÊNCIA DA ADIÇÃO DE ALFA-FOSFATO TRICÁLCICO (α -TCP) E
BROMETO DE MIRISTIL TRIMETIL AMÔNIO (MYTAB) NAS PROPRIEDADES DE
UMA RESINA COMPOSTA EXPERIMENTAL**

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

Aluno: Juan Carlos Pontons Melo

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Mezzomo Collares

Porto Alegre, 2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

Aos meus pais: Guillermo⁺ e Zoila, por me ensinar o respeito a todo ser humano, sem importar sua condição. Por me ensinar a acreditar nas coisas que a gente faz, a perder o medo de dizer, falar e fazer o que a gente sente e, pela paciência com a que encararam minhas ausências, agradeço mais uma vez pelo amor indescritível que emanaram sobre min.

Ao meu filho Guilherme, meu menino abençoado, provavelmente sem saber/entender, você não sabe a força e sentimento que imprime sobre min. Sempre falarei que minha vida têm um antes e um depois de teu nascimento. Amo você!

Ao Guillermo, meu irmão, colega de profissão e parceiro de caminhadas. Pela forma como me orientou quando não encontrava respostas, pelo companheirismo e pelo exemplo de clínico. Teu sentido de crescimento e força para a família é admirável.

Às minhas irmãs: Se pela força do destino vocês se ausentaram fisicamente, pelo poder que há na saudade vocês estaram sempre presente no meu coração e pensamentos.

Àos meus sobrinhos e demais familiares, obrigado por sempre fornecer as nossas vidas amor e unidade!

AGRADECIMENTO

Ao Brasil, país tão diverso, às vezes difícil de entender, mas fácil de gostar e amar. Aqui aconteceu muita das coisas mais importantes da minha vida. Meu eterno obrigado!

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia pela oportunidade de poder adquirir uma educação diferenciada e de alto nível.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fabrício Collares Mezzomo, pessoa de valioso conhecimento, que sempre me soube orientar com grande ponderação e respeito. Sempre me senti a vontade e tratado como um amigo mais que como um aluno. Mais uma vez quero agradecer ao Senhor por todo este tempo no qual me transmitiu conhecimento. Quero te expressar neste texto minha admiração, respeito e gratitude!

Ao Prof. Dr. Vicente Castelo Branco Leitune, obrigado por sempre me mostrar de forma mais simples as coisas que Eu não entendia. Pela amizade e pelo respeito com que sempre me tratou. Muito obrigado!

À Profa. Dra. Gabriela Balbinot de Souza, pela valiosa e generosa ajuda no desenvolvimento deste estudo.

A todos meus Professores (graduação, especialização e mestrado) que desde um início contribuíram no meu crescimento profissional e pessoal.

Aos meus colegas do LAMAD, em especial aos amigos: Isadora Martini García, Gustavo Huertas e Gustavo Watanabe, pela parceria e ajuda em todos os momentos que foram requeridos.

RESUMO

O objetivo do estudo foi desenvolver uma resina composta com a incorporação de Alfa fosfato tricálcico (α -TCP) e o Brometo de miristiltrimetilamônio (MYTAB) e avaliar suas propriedades remineralizantes e antimicrobianas, assim como as físicas, químicas e biológicas. La resina composta experimental foi ($G_{MYTAB+\alpha-TCP}$) elaborada a base de Bis-GMA (75 wt%), TEDGMA (25 wt%), TPO (fotoiniciador), BHT (inibidor) e como carga vidro de bário e sílica coloidal. Um grupo sem a adição desses compostos foi usado como controle (G_{Ctrl}). Os testes realizados foram: grau de conversão (n=3), resistencia flexural (n=6), microdureza e amolecimento em solvente (n=3), deposição mineral (n=3), citotoxicidade (n=5) e atividade antimicrobiana (n=3). O cálculo amostral foi realizado com um programa de análise estatística para um nível de significância de 0.05% e um poder de estudo de 80%. A normalidade dos valores foi testada por meio do teste Shapiro-Wilk. Não houve diferença entre os grupos para o grau de conversão (67.08% (± 7.25) para o G_{Ctrl} e 60.41% (± 1.10) para o $G_{MYTAB+\alpha-TCP}$) e a resistência à flexão (65.60 (± 2.90) MPa para o $G_{MYTAB+\alpha-TCP}$ e 40.61 (± 2.15) Mpa para o G_{Ctrl}). O grupo experimental ($G_{MYTAB+\alpha-TCP}$) apresentou maior percentagem de degradação depois da imersão em solvente (25.49 (± 2.14) para o G_{Ctrl} . e 12.17 (± 3.11) % para o $G_{MYTAB+\alpha-TCP}$). Menor viabilidade celular (91.44 (± 10.22)% para o G_{Ctrl} e 43.33 (± 4.98)% para o $G_{MYTAB+\alpha-TCP}$) e uma maior redução na viabilidade bacteriana em biofilme e análise planctónica foi observada para o grupo $G_{MYTAB+\alpha-TCP}$. A deposição mineral aumentou após a imersão dos espécimes em SBF. Concluiu-se que a incorporação de MYTAB+ α -TCP numa resina composta pode melhorar suas propriedades físicas, químicas e biológicas, e pode ser uma estratégia promissora para promover remineralização terapêutica e atividade antibacteriana na interface resina

composta-dente.

Palavras-chaves: Materiais dentários, resina composta, agentes antibacterianos, cárie dentária, restauração, fosfato de cálcio

|

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the potential capability of an experimental composite resin with the addition of Myristyltrimethylammonium bromide (MYTAB) and Alfa-Tricalcium Phosphate (α -TCP) as antibacterial and remineralizing effect. The physical, chemical, and biological properties of its incorporation on the material were also explored. The experimental composite resin ($G_{MYTAB+\alpha-TCP}$) was formulated mixing Bisphenol A-Glycidyl Methacrylate (BisGMA-75 wt%), Triethylene Glycol Dimethacrylate (TEGDMA-25 wt%), and a photoinitiator system, Trimethyl benzoyl-diphenylphosphine oxide (TPO). As polymerization inhibitor, butylated hydroxytoluene (BTH) was added. Silica and barium glass were added as a filler. A group without the addition of these compounds was used as a control (G_{Ctrl}). The test performed were: degree of conversion (n=3), flexural strength (n=6), microhardness and softening in solvent (n=3), mineral deposition (n=3), cytotoxicity (n=5) and antimicrobial activity (n=3). A data was analyzed by the Shapiro-Wilk test. Student's T-Test for independent specimens was used to compare differences between groups in the degree of conversion, flexural strength, cytotoxicity, KHN1, and Δ KHN%. Difference between KHN1 and KHN2 in each group were assessed by the Students T-Test. Descriptive analysis was performed for mineral deposition result. All tests were performed at a 5% significance level. There was no difference between groups for the degree of conversion (67.08% (\pm 7.25) for (G_{Ctrl}) and 60.41% (\pm 1.10) for ($G_{MYTAB+\alpha-TCP}$) and flexural strength (65.60 (\pm 2.90) MPa for $G_{MYTAB+\alpha-TCP}$ and 40.61 (\pm 2.15) Mpa for G_{Ctrl} . The experimental group ($G_{MYTAB+\alpha-TCP}$) showed a higher percentage of degradation after immersion in solvent (25.49 (\pm 2.14) for G_{Ctrl} . and 12.17 (\pm 3.11) % for $G_{MYTAB+\alpha-TCP}$. Lower cell viability (91.44 (\pm 10.22)% for

G_{Ctrl} and 43.33 (± 4.98)% for $G_{MYTAB+\alpha-TCP}$) and a greater reduction in bacterial viability in biofilm and planktonic analysis was observed for the $G_{MYTAB+\alpha-TCP}$ group. Mineral deposition increased after specimens were immersed in SBF. Incorporation of $MYTAB+\alpha-TCP$ into composite resin can improve their physical, chemical and biological properties and may be promising strategy to achieve therapeutic remineralization and antibacterial activity at the composite-teeth interface.

Keywords: Dental material, composite resin, dentistry, anti-bacterial agents, caries, restoration, calcium phosphate

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	12
2. OBJETIVO	18
3. ARTIGO.....	20
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
REFERÊNCIAS.....	52

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A crescente demanda por tratamentos restauradores por parte dos clínicos e pacientes, contribuiu para o aumento de indicações de resina composta, seja para a elaboração de novas restaurações ou para a substituição de restaurações deficientes, sobretudo como substituto da amálgama (**Demarco e cols., 2012**). A utilização das resinas compostas como alternativa de tratamento restaurador ocorreu no início dos anos 70, como resultado de obter um material que fosse superior aos já existentes: a resina acrílica e o cimento de silicato. A partir da introdução da resina composta a base de BisGMA (bisfenol-A glicidil-metacrilato) (**Bowen, 1963**), este material tornou-se o centro de atenção na Odontologia, já que permite restaurações com adequadas propriedades mecânicas (**Drummond, 2008; Demarco e cols., 2012**), e desempenho clínico com taxas anuais de falha de 1 a 4% (**Ferracane, 2011; Opdam e cols., 2014; Demarco e cols., 2015**); tornando-se o material de preferência na hora de restabelecer anatomia e função, conforme os princípios atuais de odontologia de mínima intervenção (**Imazato, 2009; Ferracane, 2011; Maltz e col., 2013**).

Apesar de diminuir as taxas de falhas anuais, alguns problemas com as restaurações em resina composta ainda são observados, tais como, a formação de espaços (“gaps”) (**Mehl e cols., 1997; Bouschlicher e cols., 2000**), a deflexão de cúspide e as trincas produzidas pela tensão gerada pela contração de polimerização (**Kwon e cols. 2012**), a sensibilidade pós operatória e infiltração marginal (**Tantbirojn, 2004**), a hidrólises e a degradação endógena produzida por as metaloproteinases (MMPs) (**Sano e cols., 1999; Peumans e cols., 2005; Tjäderhane e cols., 2013**), os quais podem afetar a longevidade da restauração, tendo como consequência o custo

biológico, assim com o aumento do tempo clínico e os custos financeiros para os sistemas de saúde (**Burke e col., 2009; Hickel e cols., 2013**). Dentre os fatores mais comuns que limitam a longevidade das restaurações se observam as fraturas e as cáries secundárias (**Da Rosa e cols., 2011; Pallesen e col., 2015**) e outros fatores como o estético e o desgaste por abrasão e atrição (**Demarco e cols, 2012; Demarco e cols., 2023**). Por tanto, observa-se a necessidade de proteger a estrutura dental, aumentando a longevidade das restaurações. Neste sentido, iniciou-se uma “nova era” no desenvolvimento de materiais restauradores que proporcionem um melhor comportamento mecânico e, sobretudo um efeito terapêutico, a través da incorporação de agentes remineralizantes e antibacterianos.

Neste contexto, a doença cárie têm uma etiologia multifatorial, tendo uma relação direta com a colonização bacteriana à superfície da estrutura dental e a produção de ácidos que deterioram os tecidos mineralizados, destacando-se o *Streptococcus Mutans* (*S. mutans*) como o principal agente nesse processo (**Loesche, 1986; van Houte, 1994; Fejerkov, 2004**). A produção de ácidos resulta do metabolismo das bactérias que ao consumirem os açúcares presentes na dieta geram e liberam lactato (**Loesche, 1986**), que têm a capacidade de desmineralizar o esmalte e a dentina. O prosseguimento desse processo de desmineralização conduz ao estabelecimento do processo carioso e da progressão da doença (**Fejerkov, 2004**). A capacidade de colonização do *S. mutans* não é limitada ao substrato dentário, já que é também capaz de colonizar substratos artificiais (**Kawai e col., 2001; Fúcio e cols., 2009**). Esta característica, em função do ataque e da degradação das interfaces substrato dente/restauração, pode estar relacionada ao fato de a cárie secundária ser o principal fator que leva à substituição de restaurações (**Da Rosa e cols., 2011; Pallesen**

e cols., 2014; Pallesen e col., 2015).

Com base no descrito na literatura científica, diversos pesquisadores (**Cheng e cols., 2017; Garcia e cols., 2020**) vêm realizando estudos com a finalidade de diminuir os efeitos que as bactérias podem ocasionar nos tecidos dentários e nos materiais restauradores, principalmente nas resinas compostas, bem como, a influência dos materiais sobre as características do biofilme. Neste sentido, diversos agentes têm sido incorporados nas formulações de novas resinas compostas, tais como o fluoruro (**Xu e cols., 2010**), a clorhexidina (**Leung e cols., 2005**), as nanopartículas de óxido de zinco (**Sevinc e col., 2010**), as nanopartículas de polietilenimina de amônio quaternário (**Beyth e cols., 2006**) e o monômero de MDPB (**Ebi e cols., 2001; Imazato, 2003**). Modificações realizadas na estrutura química e na formulação, a fim de desenvolver resinas compostas com capacidade antimicrobiana (**Cheng e cols., 2012**).

Dessa forma, pode se favorecer a diminuição do risco de recidiva de cárie e proporcionar maior longevidade das restaurações elaboradas com materiais adesivos. Os estudos iniciais usando resinas compostas com capacidade antimicrobiana exibiram certas desvantagens, como a baixa substantividade do agente antimicrobiano após a total liberação no meio, que resultava também em diminuição das propriedades mecânicas da resina composta em função das porosidades criadas. Assim, o desenvolvimento de monômeros com capacidade antimicrobiana (**Imazato e col., 1994**), fazendo parte da cadeia polimérica, mostra maiores perspectivas para o uso e efetividade *in vitro* (**Ebi e cols., 2001; Cheng e cols., 2012**), sem comprometer as propriedades mecânicas e a biocompatibilidade a curto prazo (**Collares e cols., 2013; Mena Silva e cols., 2020**).

No presente estudo, será elaborada uma resina composta experimental, onde

será incorporado o agente antibacteriano MYTAB. Este agente é derivado dos sais de amônio quaternário e apresenta uma atividade sobre as bactérias gram-negativas e gram-positivas **(Mena Silva e cols., 2020)**. Assim também, apresenta propriedades tensoativas devido ao seu extremo catiónico o qual permite melhor aderência **(McDonnell e col., 1999)** gerando um colapso da força motriz dos prótons demonstrado em *Streptococcus aureus* **(Denyer e cols., 1977)**.

Existem poucas pesquisas que têm mostrado o efeito antibacteriano do MYTAB, em selantes **(Mena Silva e cols., 2020)** ou com compostos de amônio quaternário (CAQ) semelhantes associados a nanotubos de Halloysite em cimentos endodônticos **(Monteiro e cols., 2019)**, ainda sem ter sido avaliados em resinas compostas.

Portanto, vem sendo utilizado na composição de outros materiais odontológicos, tais como cimentos de ionómero de vidro **(Tüzüner e cols., 2011)** e cimentos endodônticos **(Bailón-Sánchez e cols., 2014)**, observando-se benefícios com respeito a seu efeito antibacteriano e no controle na formação de biofilme **(Zhang e cols., 2015)**.

Apesar de que já existem há alguns anos sistemas adesivos com agentes antibacterianos **(Imazato e col., 1994)** ainda as resinas compostas com atividade antibacteriana se encontram em etapa de desenvolvimento. Idealmente, estas resinas compostas deveriam apresentar certos requisitos, tais como: não ser tóxicos **(Antonucci e cols., 2012)**, ter uma ação antibacteriana **(Wang e cols., 2016)** e manter um efeito duradouro **(Zhang e cols., 2014)**, além de não afetar as propriedades mecânicas e óticas do material **(Zhang e cols., 2014)**.

Paralelamente, com o intuito de diminuir a intensidade de desmineralização

foram desenvolvidas resinas compostas com a incorporação de Fosfato de cálcio (CaP) **(Xu e cols., 2006; Langhorst e cols., 2009)**. Estas resinas a base de CaP podem liberar altos níveis de íons cálcio e fosfato, tendo a capacidade de remineralizar lesões cáries **(Xu e cols., 2006; Langhorst e cols., 2009)**. Resinas compostas tradicionais com CaP tinham partículas de aproximadamente de 1-55µm **(Langhorst e cols., 2009)**. Porém, estudos recentes desenvolveram resinas nano utilizando fosfato de cálcio e nanopartículas de fluoreto de cálcio com partículas de 50-100nm **(Xu e cols., 2006)**. Assim como as nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo (NaCP) de 116nm incorporadas em outras resinas compostas **(Xu e cols., 2010)**. A vantagem das resinas compostas com NaCP é que libera Ca e PO₄ de forma semelhante, mas suas propriedades mecânicas eram duas ou três vezes maiores que as das resinas tradicionais com CaP, além de aumentar a liberação de íons em pH ácido, necessários para combater a cárie **(Xu e cols., 2011)**.

Por tanto, foram desenvolvidas resinas compostas contendo agentes antibacterianos como o diacetato de clorexidina (CHX) e cargas de fosfato de cálcio reativo (CaP) com a finalidade de reduzir a infiltração bacteriana **(Mehdawi e cols., 2013; Aljabo e cols., 2015)**. O CaP (mono hidrato de fosfato mono cálcico) e o beta fosfato tricálcico (β-TCP) em contato com fluidos corporais simulados podem se transformar em apatita de baixa densidade, provavelmente selando as trincas no material ou na interface dente/restauração, conseqüentemente, remineralizando a dentina desmineralizada **(Gandolfi e cols., 2011)**.

Considerando as constantes modificações na formulação química das resinas compostas, os quais têm relação direta com suas propriedades e seu comportamento clínico, somado à grande quantidade de genes relacionados à atividade bacteriana na

cavidade bucal, ainda existe a necessidade de evidências quanto à influência da incorporação de componentes ou novas formulações nas resinas compostas, sobretudo, no relacionado ao seu desempenho terapêutico com capacidade antibacteriana e remineralizante.

2. OBJETIVO

Desenvolver uma resina composta experimental com a incorporação de α -fosfato tricálcico (α -TCP) e o brometo de miristil trimetil amônio (MYTAB) e, avaliar suas propriedades físicas, químicas e biológicas.

3. ARTIGO

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

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido às falhas associadas com a degradação da interface dente/restauração (Pallesen e col., 2015), têm sido observado que a cárie secundária (Demarco e cols., 2023) representa o principal fator de falha das restaurações. Assim, a procura por o desenvolvimento de novos materiais para o controle das falhas restauradoras que protejam a estrutura dental e aumentem a longevidade das restaurações têm sido objeto de diversos trabalhos (Cheng e cols., 2012; Balbinot e cols., 2020). Deste modo, observou-se a necessidade de desenvolver e avaliar uma resina composta experimental com a incorporação de α -fosfato tricálcico (α -TCP) e o Myristyltrimethylammonium bromide (MYTAB).

Nos últimos anos, observou-se um aprimoramento nos materiais com a finalidade de diminuir os efeitos que as bactérias podem ocasionar nos materiais restauradores, principalmente nas resinas compostas, bem como, a influência dos materiais sobre as características do biofilme. Assim, diversos agentes têm sido incorporados nas formulações de novas resinas compostas, tais como o fluoruro (Xu e cols., 2010), a clorhexidina (Leung e cols., 2005), as nanopartículas de óxido de zinco (Sevinc e col., 2010), as nanopartículas de polietilenimina de amônio quaternário (Beyth e cols., 2006) e o monômero de MDPB (Ebi e cols., 2001; Imazato, 2003). Modificações realizadas na estrutura química e na formulação, a fim de desenvolver resinas compostas com capacidade antimicrobiana (Cheng e cols., 2012). Estudos iniciais usando resinas compostas com capacidade antimicrobiana exibiam certas desvantagens, como a baixa substantividade do agente antimicrobiano após a total liberação no meio, que resultava também em diminuição das propriedades mecânicas

da resina composta em função das porosidades criadas. Assim, o desenvolvimento de monômeros com capacidade antimicrobiana (**Imazato e col., 1994**), fazendo parte da cadeia polimérica, mostra maiores perspectivas para o uso e efetividade *in vitro* (**Ebi e cols., 2001; Cheng e cols., 2012**), sem comprometer as propriedades mecânicas e a biocompatibilidade a curto prazo (**Collares e cols., 2013; Mena Silva e cols., 2020**). Até agora, poucos estudos têm mostrado o efeito antibacteriano do MYTAB, em selantes (**Mena Silva e cols., 2020**) ou com CAQ semelhantes associados a nanotubos de haloisita em cimentos endodônticos (**Monteiro e cols., 2019**), ainda sem ter sido avaliado em resina composta.

Simultaneamente, com o propósito de prevenir a aparição de cáries foram desenvolvidas resinas compostas com a incorporação de fosfato de cálcio (CaP) (**Xu e cols., 2006; Langhorst e cols., 2009**). Estas resinas a base de CaP podem liberar altos níveis de íons cálcio e fosfato, tendo a capacidade de remineralizar lesões cariosas (**Xu e cols., 2006; Langhorst e cols., 2009**). A vantagem das resinas compostas com NaCP é que libera Ca e PO₄ de forma semelhante, mas suas propriedades mecânicas eram duas ou três vezes maiores que as das resinas tradicionais com CaP, além de que aumenta muito a liberação de íons em pH ácido, necessários para combater a cárie (**Xu e cols., 2011**).

Os resultados deste estudo demonstraram favoravelmente a incorporação de MYTAB e α -TCP na resina composta, representando uma alternativa eficaz para a melhora das propriedades biológicas, físico e químicas, por tanto, uma estratégia promissória para uma atividade remineralizante e antibacteriana na interface dente/restauração, a fim de atingir um desempenho clínico com maior longevidade.

Porém, mais estudos *in vitro* e *in situ* são necessários para elucidar o comportamento desses agentes e gerar maior relevância clínica, o que reduzirá os custos por substituições e melhorará a saúde bucal.

REFERÊNCIAS

Al-Dulaijan YA, Cheng L, Weir MD, Melo MAS, Liu H, Oates TW, Wang L, Xu HHK. Novel rechargeable calcium phosphate nanocomposite with antibacterial activity to suppress biofilm acids and dental caries. *J Dent*. 2018 May;72:44-52.

Aljabo A, Xia W, Liaqat S, Khan MA, Knowles JC, Ashley P, et al. Conversion, shrinkage, water sorption, flexural strength and modulus of re-mineralizing dental composites. *Dent Mater*. 2015; 31:1279–89.

Alshali RZ, Silikas N, Satterthwaite JD. Degree of conversion of bulk-fill compared to conventional resin-composites at two time intervals. *Dent Mater*. 2013 Sep;29(9):e213-7.

Antonucci JM, Zeiger DN, Tang K, Lin-Gibson S, Fowler BO, Lin NJ. Synthesis and characterization of dimethacrylates containing quaternary ammonium functionalities for dental applications. *Dent Mater*. 2012;28:219-28.

Asmussen E. Factors affecting the quantity of remaining double bonds in restorative resin polymers. *Scand J Dent Res*. 1982 Dec;90(6):490-6.

Balbinot GS, Leitune VCB, Ogliari FA, Collares FM. Niobium silicate particles as bioactive fillers for composite resins. *Dent Mater*. 2020 Dec;36(12):1578-1585.

Bowen RL. Properties of a silica-reinforced polymer for dental restorations. *J Amer Dent Assoc*. 1963;28:57-64.

Bailón-Sánchez ME, Baca P, Ruiz-Linares M, Ferrer-Luque CM. Antibacterial and anti-biofilm activity of AH Plus with chlorhexidine and cetrimide. *J Endod*. 2014;40:977-81.

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;27:3995-4002.

Bouschlicher MR, Rueggeberg FA, Boyer DB. Effect of stepped light intensity on polymerization force and conversion in a photoactivated composite. *J Esthet Dent*. 2000;12:23–32.

Brambilla E, Gagliani M, Ionescu A, Fadini L, García-Godoy F. The influence of light-curing time on the bacterial colonization of resin composite surfaces. *Dent Mater*. 2009 Sep;25(9):1067-72.

Burke FJ, Lucarotti PS. How long do direct restorations placed within the general dental services in England and Wales survive? *Br Dent J*. 2009;206:E2.

Calabrese L, Fabiano F, Bonaccorsi LM, Fabiano V, Borsellino C. Evaluation of the clinical impact of ISO 4049 in comparison with miniflexural test on mechanical performances of resin based composite. *Int J Biomater*. 2015;2015:149798.

Calheiros FC, Pfeifer CSC, Brandão LL, Agra CM, Ballester RY. Flexural properties of resin composites: Influence of specimen dimensions and storage conditions. *Dent Mater J*. 2013: 32(2); 228-232.

Camassola M, Arthur RA, Pohlmann AR, Guterres SS, Collares FM, Samuel SMW. Antimicrobial effect and physicochemical properties of an adhesive system containing nanocapsules. *Dent Mater*. 2017 Jun;33(6):735-742.

Chen L, Shen H, Suh BI. Antibacterial dental restorative materials: a state-of-the-art review. *Am J Dent*. 2012;25(6):337-46.

Cheng L, Weir MD, Xu HHK, Antonucci JM, Kraigsley AM, Lin NJ, et al. Antibacterial amorphous calcium phosphate nanocomposite with quaternary ammonium dimethacrylate and silver nanoparticles. *Dent Mater.* 2012;28:561–72.

Cheng L, Weir MD, Xu HHK, Kraigsley AM, Lin NJ, Lin-Gibson S et al. Antibacterial and physical properties of calcium-phosphate and calcium-fluoride nanocomposites with chlorhexidine. *Dent Mater.* 2012; 28:573-83.

Cheng L, Zhang K, Zhang N, Melo MAS, Weir MD, Zhou XD, et al. Developing a new generation of antimicrobial and bioactive dental resins. *J Dent Res* 2017;96:855–63.

Chisini LA, Collares K, Cademartori MG, de Oliveira LJC, Conde MCM, Demarco FF, Corrêa MB. Restorations in primary teeth: a systematic review on survival and reasons for failures. *Int J Paediatr Dent.* 2018 Mar;28(2):123-139.

Collares FM, Ogliari FA, Zanchi CH, Petzhold CL, Piva E, Samuel SM. Influence of 2-hydroxyethyl methacrylate concentration on polymer network of adhesive resin. *J Adhes Dent.* 2011 Apr;13(2):125-9.

Collares FM, Portella FF, Leitune VC, Samuel SM. Discrepancies in degree of conversion measurements by FTIR. *Braz Oral Res.* 2013 Nov-Dec;27(6):453-454.

Collares FM, Leitune VCB, Franken P, Parollo CF, Ogliari FA, Samuel SMW. Influence of addition of [2-(methacryloyloxy)ethyl]trimethylammonium chloride to an experimental adhesive. *Braz Oral Res.* 2017 May 4;31:e31.

Collares FM, Leitune VCB, Portella FF, Santos PD, Balbinot GS, Dos Santos LA, Parolo CCF, Samuel SMW. Methacrylate-based root canal sealer containing chlorhexidine and α -tricalcium phosphate. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2018 May;106(4):1439-1443.

Cuppini M, Garcia IM, de Souza VS, Zatta KC, Visioli F, Leitune VCB, Guterres SS, Scholten JD, Collares FM. Ionic liquid-loaded microcapsules doped into dental resin infiltrants. *Bioact Mater.* 2021 Feb 12;6(9):2667-2675.

Da Rosa Rodolpho PA, Donassollo TA, Cenci MS, Loguércio AD, Moraes RR, Bronkhorst EM, et al. 22-Year clinical evaluation of the performance of two posterior composites with different filler characteristics. *Dent Mater.* 2011;27:955-63.

Deligeorgi V, Mjör IA, Wilson NH. An overview of reasons for the placement and replacement of restorations. *Prim Dent Care.* 2001 Jan;8(1):5-11.

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.

Drummond JL. Degradation, fatigue, and failure of resin dental composite materials. *J Dent Res.* 2008;87:710-9.

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

Demarco FF, Collares K, Coelho-de-Souza FH, Corrêa MB, Cenci MS, Moraes RR, et al. Anterior composite restorations: a systematic review on long-term survival and reasons for failure. *Dent Mater.* 2015;31:1214-24.

Demarco FF, Cenci MS, Montagner AF, de Lima VP, Correa MB, Moraes RR, Opdam NJM. Longevity of composite restorations is definitely not only about materials. *Dent Mater.* 2023 Jan;39(1):1-12.

Denyer SP, Hugo WB. The mode of action of tetradecyltrimethyl ammonium bromide (CTAB) on *Staphylococcus aureus* [proceedings]. *J Pharm Pharmacol.* 1977 Dec;29 Suppl:66P.

Dewhirst, F.E.; Chen, T.; Izard, J. The human oral microbiome. *J. Bacteriol.* 2010, 192, 5002–5017.

Durner J, Obermaier J, Draenert M, Ilie N. Correlation of the degree of conversion with the amount of elutable substances in nano-hybrid dental composites. *Dent Mater.* 2012 Nov;28(11):1146-53.

Ebi N, Imazato S, Noiri Y, Ebisu S. Inhibitory effects of resin composite containing bactericide-immobilized filler on plaque accumulation. *Dent Mater.* 2001;17:485-91.

Ferracane JL, Greener EH. The effect of resin formulation on the degree of conversion and mechanical properties of dental restorative resins. *J Biomed Mater Res.* 1986 Jan;20(1):121-31.

Ferracane J. Resin Composite-state of the art. *Dent Mater.* 2011;27:29-38.

Fejerkov O. Changing paradigms in concept son dental caries: consequences for oral health care. *Caries Res.* 2004;38:182-91.

Fúcio SBP, Puppim-Rontani RM, Carvalho FG, Mattos-Graner RO, Correr-Sobrinho L, García-Godoy F. Analyses2009 of biofilm accumulated on dental restorative materials. *Am J Dent.* 2009;22:131-6.

Gandolfi MG, Taddei P, Siboni F, Modena E, De Stefano ED, Prati C. Biomimetic remineralization of human dentin using promising innovative calcium-silicate hybrid "smart" materials. *Dent Mater.* 2011; 27:1055–69.

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

Garcia IM, Rodrigues SB, Leitune VCB, Collares FM. Antibacterial, chemical and physical properties of sealants with polyhexamethylene guanidine hydrochloride. *Braz Oral Res.* 2019 Mar 18;33: e019.

Garcia IM, Ferreira CJ, Souza VS, Leitune VCB, Samuel SM, Souza GB, et al. Ionic liquid as antibacterial agent for an experimental orthodontic adhesive. *Dent Mater.* 2019;35(8):1155-65.

Garcia IM, Souza VS, Hellriegel C, Scholten JD, Collares FM. Ionic Liquid-Stabilized Titania Quantum Dots Applied in Adhesive Resin. *J Dent Res.* 2019 Jun;98(6):682-688.

Garcia IM, Rodrigues SB, de Souza Balbinot G, Visioli F, Leitune VCB, Collares FM. Quaternary ammonium compound as antimicrobial agent in resin-based sealants. *Clin Oral Investig.* 2020 Feb;24(2):777-784.

Garcia IM, Leitune VCB, Arthur RA, Nunes J, Visioli F, Giovarruscio M, Sauro S, Collares FM. Chemical, mechanical and biological properties of an adhesive resin with Alkyl Trimethyl Ammonium Bromide-loaded halloysite nanotubes. *J Adhes Dent.* 2020;22(4):399-407.

Giardino L, Andrade FB, Beltrami R. Antimicrobial effect and surface tension of some chelating solutions with added surfactants. *Braz Dent J.* 2016;27(5):584-588.

Hickel R, Brühaver K, Ilie N. Repair of restorations – criteria for decision making and clinical recommendations. *Dent Mater.* 2013;29:28–50.

Imazato S, McCabe JF. Influence of incorporation of antibacterial monomer on curing behavior of a dental resin composite. *J Dent Res.* 1994;73:1641-5.

Imazato S, Review Antibacterial properties of resin composites and dentin bonding systems. *Dent Mater.* 2003;19:449–57.

Imazato S. Bio-active restorative materials with antibacterial effects: new dimension of innovation in restorative dentistry. *Dent Mater J.* 2009;28:11-9.

ISO 4049. Dentistry—Polymer-Based Filling, Restorative and Luting Materials; 7.10 Depth of cure, Class 2 materials; International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland, 2000.

ISO 4049:2009 - Dentistry - Polymer-based restorative materials n.d.
<https://www.iso.org/standard/42898.html>

International Organization for Standardization (ISO). *Biological Evaluation of Medical Devices—Part 5: Tests for in vitro Cytotoxicity*; ISO 10993-5:2009(E); ISO: Vernier, Geneva, Switzerland, 2009; Volume 1, p. 34.

Kawai K, Urano M. Adherence of plaque components to different restorative materials. *Oper Dent.* 2001; 26: 396-400.

Kidd EA, Fejerskov O. What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *J Dent Res.* 2004;83 Spec No C:C35-8.

Kokubo T, Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials* 2006;27:2907–15.

Kwon Y, Ferracane J, Lee IB. Effect of layering methods, composite type, and flowable liner on the polymerization shrinkage stress of light cured composite. *Dent Mater.* 2012;28:801-9.

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

Leitune VC, Collares FM, Takimi A, de Lima GB, Petzhold CL, Bergmann CP, Samuel SM. Niobium pentoxide as a novel filler for dental adhesive resin. *J Dent.* 2013 Feb;41(2):106-13.

Leung D, Spratt DA, Pratten J, Gulabivala K, Mordan NJ, Young AM. Chlorhexidine-releasing methacrylate dental composite materials. *Biomaterials.* 2005;26:7145–53.

Li F, Weir MD, Xu HH. Effects of quaternary ammonium chain length on antibacterial bonding agents. *J Dent Res.* 2013 Oct;92(10):932-8.

Li F, Weir MD, Chen J, Xu HH. Effect of charge density of bonding agent containing a new quaternary ammonium methacrylate on antibacterial and bonding properties. *Dent Mater.* 2014 Apr;30(4):433-41.

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):2804-13.

Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev.* 1986; 50: 353-80.

Machado AHS, Garcia IM, Motta ASD, Leitune VCB, Collares FM. Triclosan-loaded chitosan as antibacterial agent for adhesive resin. *J Dent.* 2019 Apr;83:33-39.

Maltz M, Alves LS. Incomplete caries removal significantly reduces the risk of pulp exposure and post-operative pulpal symptoms. *J Evid Based Dent Pract.* 2013;13:120-2.

McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. Clin Microbiol Rev. 1999 Jan;12(1):147-79. Erratum in: Clin Microbiol Rev 2001 Jan;14(1):227.

Mehl A, Hickel R, Kunzelmann KH. Physical properties and gap formation of light-cured composites with and without 'softstart-polymerization'. J Dent. 1997;25:321-30.

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

Mena Silva PA, Garcia IM, Nunes J, Visioli F, Castelo Branco Leitune V, Melo MA, Collares FM. Myristyltrimethylammonium Bromide (MYTAB) as a Cationic Surface Agent to Inhibit *Streptococcus mutans* Grown over Dental Resins: An In Vitro Study. J Funct Biomater. 2020 Feb 15;11(1):9.

Monteiro JC, Garcia IM, Leitune VCB, Visioli F, de Souza Balbinot G, Samuel SMW, Makeeva I, Collares FM, Sauro S. Halloysite nanotubes loaded with alkyl trimethyl ammonium bromide as antibacterial agent for root canal sealers. Dent Mater. 2019;35(5):789-796.

Nedeljkovic I, Teughels W, De Munck J, Van Meerbeek B, Van Landuyt KL. Is secondary caries with composites a material-based problem? Dent Mater. 2015;31:e247-277.

Opdam NJ, Bronkhorst EM, Roeters JM, Loomans BA. A retrospective clinical study on longevity of posterior composite and amalgam restorations. Dent Mater. 2007;23(1):2-8.

Opdam NJ, van de Sande FH, Bronkhorst E, Cenci MS, Bottenberg P, Pallesen U, et al. Longevity of posterior composite restorations: a systematic review and meta-analysis. J

Dent Res. 2014;93:943-9

Pallesen U, van Dijken JW. A randomized controlled 30 years follow up of three conventional resin composites in Class II restorations. Dent Mater. 2015;31:1232-44.

Pallesen U, van Dijken JW, Halken J, Hallonsten AL, Höigaard R. A prospective 8-year follow-up of posterior resin composite restorations in permanent teeth of children and adolescents in Public Dental Health Service: reasons for replacement. Clin Oral Investig. 2014;18:819-27.

Peumans M, Kanumilli P, De Munck J, van Landuyt K, Lambrechts P, van Meerbeek B. Clinical effectiveness of contemporary adhesives: a systematic review of current clinical trials. Dent Mater. 2005;21:864–881.

Pfeifer CS, Silva LR, Kawano Y, Braga RR. Bis-GMA co-polymerizations: influence on conversion, flexural properties, fracture toughness and susceptibility to ethanol degradation of experimental composites. Dent Mater. 2009 Sep;25(9):1136-41.

Portella FF, Collares FM, dos Santos LA, dos Santos BP, Camassola M, Leitune VCB, Samuel SMW. Glycerol salicylate- based containing α -tricalcium phosphate as a bioactive root canal sealer. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2015;103:1663–1669.

Quan A, McGeachie AB, Keating DJ, van Dam EM, Rusak J, Chau N, Malladi CS, Chen C, McCluskey A, Cousin MA, Robinson PJ. Myristyl trimethyl ammonium bromide and octadecyl trimethyl ammonium bromide are surface-active small molecule dynamin inhibitors that block endocytosis mediated by dynamin I or dynamin II. Mol Pharmacol. 2007 Dec;72(6):1425-39.

Rodrigues SB, Collares FM, Leitune VC, Schneider LF, Ogliari FA, Petzhold CL, Samuel SM. Influence of hydroxyethyl acrylamide addition to dental adhesive resin. *Dent Mater.* 2015 Dec;31(12):1579-86.

Sakaguchi RL, Shah NC, Lim BS, Ferracane JL, Borgersen SE. Dynamic mechanical analysis of storage modulus development in light-activated polymer matrix composites. *Dent Mater.* 2002;18(3):197–202.

Sano H, Yoshikawa T, Pereira PN, Kanemura N, Morigami M, Tagami J, et al. Long-term durability of dentin bonds made with a self-etching primer, in vivo. *J Dent Res.* 1999; 78:906–911.

Schneider LF, Moraes RR, Cavalcante LM, Sinhoreti MA, Correr-Sobrinho L, Consani S. Cross-link density evaluation through softening tests: effect of ethanol concentration. *Dent Mater.* 2008 Feb;24(2):199-203.

Sevinc BA, Hanley L. Antibacterial activity of dental composites containing zinc oxide nanoparticles. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater.* 2010;94B:22–31.

Silvestrin LB, Garcia IM, Visioli F, Collares FM, Leitune VCB. Physicochemical and biological properties of experimental dental adhesives doped with a guanidine-based polymer: an in vitro study. *Clin Oral Investig.* 2022;26(4):3627-3636.

Su QQ, Zhang C, Mai S, Lin HC, Zhi QH. Effect of poly (γ -glutamic acid)/tricalcium phosphate (γ -PGA/TCP) composite for dentin remineralization in vitro. *Dent Mater J.* 2021 Jan 31;40(1):26-34.

Svanberg M, Mjor IA, Orstavik D. Mutans streptococci in plaque from margins of amalgam, composites, and glass-ionomer restorations. *J Dent Res.* 1990;69:861-864.

Tantbirojn D, Versluis A, Pintado MR, DeLong R, Douglas WH. Tooth deformation patterns in molars after composite restoration. *Dent Mater.* 2004;20:535–42.

Tjäderhane L, Nascimento FD, Breschi L, Mazzoni A, Tersariol ILS, Geraldeli S, et al. Optimizing dentin bond durability: control of collagen degradation by matrix metalloproteinases and cysteine cathepsins. *Dent Mater.* 2013a;29:116–135.

Tongtaksin A, Leevailoj C. Battery Charge Affects the Stability of Light Intensity from Light-emitting Diode Light-curing Units. *Oper Dent.* 2017 Sep/Oct;42(5):497-504.

Tüzüner T, Kuşgöz A, Er K, Taşdemir T, Buruk K, Kemer B. Antibacterial activity and physical properties of conventional glass-ionomer cements containing chlorhexidine diacetate/cetrimide mixtures. *J Esthet Restor Dent.* 2011;23:46–56.

Vallittu PK, Boccaccini AR, Hupa L, Watts DC. Bioactive dental materials-Do they exist and what does bioactivity mean? *Dent Mater.* 2018 May;34(5):693-694.

Wang Z, Shen Y, Ma J, Haapasalo M. The effect of detergents on the antibacterial activity of disinfecting solutions in dentin. *J Endod.* 2012 Jul;38(7):948-53.

Wang L, Xie X, Imazato S, Weir MD, Reynolds MA, Xu HH. A protein-repellent and antibacterial nanocomposite for Class-V restorations to inhibit periodontitis-related pathogens. *Mater Sci Eng C.* 2016;67:702-10.

Xu HHK, Sun L, Weir MD, Antonucci JM, Takagi S, Chow LC. Nano dicalcium phosphate anhydrous-whisker composites with high strength and Ca and PO₄ release. *J Dent Res.* 2006;85:722–7.

Xu HHK, Weir MD, Sun L, Moreau JL, Takagi S, Chow LC, et al. Strong nanocomposites with Ca, PO₄, and F release for caries inhibition. *J Dent Res.* 2010;89:19–28.

Xu HHK, Moreau JL, Sun L, Chow LC. Nanocomposite containing amorphous calcium phosphate nanoparticles for caries inhibition. *Dent Mater.* 2011;27:762–9.

Yap AU, Eweis AH, Yahya NA. Dynamic and Static Flexural Appraisal of Resin-based Composites: Comparison of the ISO and Mini-flexural Tests. *Oper Dent.* 2018 Sep/Oct;43(5):E223-E231.

Zhang JF, Wu R, Fan Y, Liao S, Wang Y, Wen ZT et al. Antibacterial dental composites with chlorhexidine and mesoporous silica. *J Dent Res.* 2014;93:1283-9.

Zhang R, Chen M, Lu Y, Guo X, Qiao F, Wu L. Antibacterial and residual antimicrobial activities against *Enterococcus faecalis* biofilm: A comparison between EDTA, chlorhexidine, cetrimide, MTAD and QMix. *Sci Rep.* 2015;5:12944.

Zhang Y, Chen Y, Hu Y, Huang F, Xiao Y. Quaternary ammonium compounds in dental restorative materials. *Dent Mater J.* 2018 Mar 30;37(2):183-191.