

REVISÃO SISTEMÁTICA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
DENTÁRIA

AÇÃO ANTIBATERIANA SUSTENTADA:
OS COMPÓSITOS À BASE DE QUATERNÁRIO DE
AMÓNIA

SUSTAINED ANTI-BACTERIAL ACTION:
AMMONIUM QUATERNARY-BASED COMPOSITES

Maria Beatriz Novais Pereira

PORTO 2024

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar os meus sinceros agradecimentos à minha orientadora, Professora Patrícia Pires, pela sua orientação, apoio e incentivo ao longo deste processo de pesquisa e escrita da minha tese de mestrado. Agradeço pela sua paciência, compreensão e encorajamento nos momentos mais desafiadores deste percurso, que se tornaram memoráveis e enriquecedores.

À minha mãe, o seu apoio incondicional, encorajamento constante e sacrifícios em prol do meu sucesso são inestimáveis. Agradeço por estar sempre ao meu lado, incentivando-me a perseguir os meus sonhos e a superar os desafios com determinação e coragem. O seu amor e apoio foram a minha maior motivação e inspiração em cada etapa deste percurso académico. Uma super-mulher!

À minha irmã, pela sua presença, apoio e incentivo que foram fundamentais para o meu crescimento pessoal e académico. Agradeço por me ter ajudado a crescer e me ter moldado na mulher que sou hoje. Uma fonte inesgotável de força e determinação. O meu colo e porto seguro em todos os momentos desta jornada, a vida. Obrigada pelo maior e melhor presente da minha vida, o meu sobrinho e afilhado Lourenço que com apenas 10 meses enche os meus dias de luz. Mesmo sem palavras, a sua ternura e inocência enchem o meu coração de felicidade e amor. A madrinha fica muito orgulhosa por cada simples conquista. Amo-vos incondicionalmente.

À minha família como um todo, expresso o meu mais sincero apreço. Cada um de vocês contribuiu de forma única para a pessoa que sou hoje. Agradeço pelos momentos partilhados e pelos abraços reconfortantes.

Um especial obrigada ao meu querido padrinho que, ao longo dos anos, não foi apenas meu padrinho, mas também desempenhou o papel de pai com amor, dedicação e sabedoria. Obrigada por estar sempre presente. O seu exemplo de força, bondade e generosidade deixou uma marca permanente na minha vida.

À minha madrinha, cujo apoio e orientação têm sido uma fonte constante de inspiração ao longo desta jornada. A sua experiência e sabedoria na área da medicina dentária foram uma luz orientadora para mim, motivando-me a seguir os seus passos. Obrigada por seres um exemplo tão significativo na minha vida e por me encorajares

a perseguir os meus sonhos. A tua dedicação e apoio foram inesquecíveis e continuarão a moldar o meu caminho no futuro. Obrigada por seres uma irmã para mim!

À minha binómia em que o seu companheirismo foi fundamental durante este percurso académico. O seu apoio constante, partilha de ideias e trabalho em equipa foram essenciais para enfrentarmos juntas todos os desafios. Obrigada por estares sempre presente, por incentivares o meu crescimento e por seres uma amiga para a vida. Mais que uma parceira, a minha bestie e o meu chá de camomila no processo de escrita desta tese.

Ao meu namorado, Afonso, por tornar tudo mais leve, bonito e especial. Por ser o meu parceiro, por me ouvir e compreender todas as horas, e por ser casa em qualquer parte do mundo. Obrigada por estares sempre do meu lado e por encheres o meu coração de amor.

A todo o setor 4, que tornaram esta caminhada repleta de risos, apoio mútuo e histórias para contar. Foi bom partilhar isto com vocês!

À minha madrinha, Maria Inês, pelo seu apoio incondicional e por me ter guiado neste caminho e mostrar que nada é impossível!

Aos meus melhores amigos de Guimarães, que estiveram ao meu lado desde sempre. Crescemos juntos, enfrentamos desafios e celebramos conquistas. Agradeço pela amizade verdadeira e pelo apoio incondicional ao longo destes anos. Vocês são a família que escolhi!

A todos os que não particularizei, que direta ou indiretamente contribuíram para o meu sucesso, um grande obrigada.

RESUMO

Introdução: A cárie dentária é uma doença infecciosa crónica de origem multifatorial em que a sua prevalência e incidência permanecem bastante elevadas, representando por isso uma preocupação mundial e um fardo económico significativo. O tratamento envolve a remoção do tecido cariado e a restauração da cavidade, geralmente com resina composta. No entanto, pode haver desenvolvimento de cáries secundárias ao redor das restaurações, devido à infiltração bacteriana ao redor das margens. Para combater esse problema, foram desenvolvidos materiais dentários com propriedades antibacterianas, como compostos de quaternário de amônia que se mostraram eficazes na inibição do crescimento bacteriano e na promoção da remineralização dentária. Eles interagem com a membrana celular bacteriana, levando à morte das bactérias. Esses materiais representam uma abordagem promissora para prevenir a cárie secundária e melhorar a durabilidade das restaurações dentárias.

Objetivo: Verificar a ação antibacteriana dos compósitos à base de quaternário de amônia.

Materiais e métodos: A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Medline (via Pubmed), SCOPUS, *google scholar* e Web of Science; usando como estratégia de pesquisa o PICO. O espaço temporal empregue foram os últimos 10 anos. Para além disso, como critérios de inclusão, foram selecionados artigos disponíveis de forma íntegra, fundamentados e realizados em humanos, assim como escritos em português, inglês e espanhol.

Resultados: Foram incorporados 31 artigos nesta revisão sistemática. O campo de resultados foi dividido em 4 grupos principais: objetivos, materiais e métodos, resultados e conclusões.

Desenvolvimento: Os estudos revelam que esses materiais demonstram eficácia na inibição do crescimento bacteriano contra patógenos associados à cárie dentária, como *Streptococcus mutans*. Além disso, há evidências de que a inclusão desses compostos não compromete significativamente as propriedades mecânicas das resinas, como a resistência à flexão e à compressão.

A estrutura química dos compostos de quaternário de amônia, especialmente o comprimento da cadeia alquílica, foi identificada como um fator crucial para essa atividade antimicrobiana, destacando-se os compostos com cadeias de 16 átomos de carbono. Embora geralmente dentro dos limites de segurança, concentrações mais elevadas podem causar citotoxicidade. Portanto, é crucial encontrar um equilíbrio entre a eficácia antibacteriana e segurança biológica ao desenvolver e utilizar esses compósitos em medicina dentária.

Conclusões: Os materiais à base de quaternário de amônia apresentam consistentemente uma ação antibacteriana eficaz, contribuindo positivamente para a prevenção da cárie dentária. A estrutura química dos compostos, especialmente o comprimento da cadeia alquílica, é determinante para essa atividade antimicrobiana, com cadeias 16 átomos de carbono demonstrando maior eficácia. A concentração ideal desses compostos é sugerida entre 5-10% em peso. Além disso, a incorporação desses compostos não compromete significativamente as propriedades mecânicas e físico-químicas dos materiais dentários. No entanto, é importante considerar a citotoxicidade desses materiais, que varia com a concentração do monômero e o comprimento da cadeia lateral.

Palavras-chave: “compósitos quaternário de amônia”, “resinas dentárias”, “agentes antibacterianos”, “monómeros de quaternário de amônia”, “cárie dentária”.

ABSTRACT

Introduction: Dental caries is a chronic infectious disease of multifactorial origin in which its prevalence and incidence remain quite high, thus representing a worldwide concern and a significant economic burden. Treatment involves removing the decayed tissue and restoring the cavity, usually with composite resin. However, secondary caries can develop around restorations due to bacterial infiltration around the margins. To combat this problem, dental materials with antibacterial properties have been developed, such as quaternary ammonium compounds that have proven effective in inhibiting bacterial growth and promoting tooth remineralization. They interact with the bacterial cell membrane, leading to bacterial death. These materials represent a promising approach to preventing secondary caries and improving the durability of dental restorations.

Objective: To verify the antibacterial action of quaternary ammonium-based composites.

Materials and methods: The bibliographic research was carried out in the Medline (via Pubmed), SCOPUS, google scholar and Web of Science databases; using PICO as the search strategy. The time frame used was the last 10 years. In addition, the inclusion criteria were articles available in full, based on human studies and written in Portuguese, English and Spanish.

Results: 31 articles were included in this systematic review. The results field was divided into 4 main groups: objectives, materials and methods, results and conclusions.

Development: The studies show that these materials are effective in inhibiting bacterial growth against pathogens associated with dental caries, such as *Streptococcus mutans*. In addition, there is evidence that the inclusion of these compounds does not significantly compromise the mechanical properties of the resins, such as flexural and compressive strength.

The chemical structure of quaternary ammonium compounds, especially the length of the alkyl chain, has been identified as a crucial factor for this antimicrobial activity, with compounds with chains of 16 carbon atoms standing out. Although generally within

safe limits, higher concentrations can cause cytotoxicity. It is therefore crucial to find a balance between antibacterial efficacy and biological safety when developing and using these composites in dentistry.

Conclusions: Ammonium quaternary-based materials consistently show effective antibacterial action, contributing positively to the prevention of dental caries. The chemical structure of the compounds, especially the length of the alkyl chain, is a determining factor for this antimicrobial activity, with 16-carbon chains showing greater efficacy. The ideal concentration of these compounds is suggested to be between 5-10% by weight. In addition, the incorporation of these compounds does not significantly compromise the mechanical and physicochemical properties of dental materials. However, it is important to consider the cytotoxicity of these materials, which varies with the concentration of the monomer and the length of the side chain.

Key-words: “quaternary ammonium compounds”, “dental resins”, “antibacterial agents” “quaternary ammonium monomers”, “dental caries”.

SIGLAS

BG:QA - Dimetacrilato de trietilenoglicol

biQAMAs – bis-quaternário amônia monometacrilatos

Bis-GMA - Bisfenol A Glicidil Metacrilato

CHX – clorexidina

CL – comprimento da cadeia alquílica

DC – conversão de dupla ligação

dCHX – diacetato de clorexidina

DCRs - resinas compostas dentárias

DDMAI - iodo 2-dimetil-2-dodecil-1-metacriloxietil amônio

DMADDM - metacrilato de dimetilaminododecil

DMAEDM - dimetacrilato de dimetilamôniometil

DMAEMA - metacrilato de N, N'-dimetil aminoetil

DMAHDM - dimetilaminoxadecil metacrilato de amônia quaternário

DMSO - dimetilsulfóxido

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EPS - matriz extracelular

FM - módulo de flexão

FS - resistência à flexão

FTIR - espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier

HEMA - 2-hidroxietilo metacrilato

LVDT - transdutor de deslocamento linear variável

MAE-DB - brometo de 2-metacriloxietildodecil metil amônio

MAE-HB - brometo de 2-metacriloxietilhexadecilmetil

MAPTAC - cloreto de [2-(metilolamino)propil]trimetilamônia

MBC - concentração bactericida mínima

MDPB - Brometo de 12-metacriloloxidodecilpiridínio

MIC - concentração mínima inibitória

MMP - inibidores de metaloproteinases de matriz

MPC - 2- metacriloloxi etilfosforilcolina

MYTAB - brometo de miristiltrimetilamônio

NACP - nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo

Nag - nanopartículas de prata

QA - quaternário de amônia

QA-PEI-NPs - nanopartículas de polietilenimina de quaternário de amônio

QABGMA - dimetacrilato de amônio quaternário bis-fenol A

QACs - Compostos de quaternário de amônia

QADM/IMQ/QAUDMA/QADMAI - Dimetacrilato de amônio quaternário

QAM - metacrilato de amônio quaternário

QAMEMT - sais de tiazol quaternário polimerizáveis

QAMTESi - Metacriloxi Etoxi Silano de Amônia Quaternário

QAMTMSi - Quaternary Ammonium Methacryloxy Silane

QAPTESI - metacrilato de 3-(trimetoxisilil)propilo

QASi - Compostos de quaternário de amônia acoplados à sílica inorgânica

QC - canforaquinona

QPEI - Polietilenimina de amônia quaternário

SBMP - Scotchbond Multi-purpose

SEM - microscopia eletrônica de varredura

SPE - Matriz de substâncias poliméricas extracelulares

TEGDMA - Dimetacrilato de trietilenoglicol

UDMA - 1,6- bis(metacriloxi-2-etoxycarbonilamino)-2,4,4-trimetilhexano

UFC - unidade formadora de colônias

α -TCP - alfa-fosfato tricálcico

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
MICROBIOMA ORAL.....	2
CÁRIE DENTÁRIA.....	2
CÁRIE SECUNDÁRIA	3
COMPOSTOS DE QUATERNÁRIO DE AMÔNIA	5
MATERIAIS E MÉTODOS	8
Questão de investigação	9
Estratégia de pesquisa e fontes de informação.....	9
Critérios de inclusão e exclusão	9
Seleção e avaliação da qualidade dos estudos.....	10
Risco de viés em cada estudo	10
RESULTADOS	12
ATIVIDADE ANTI-BACTERIANA	16
PROPRIEDADES MECÂNICAS E FÍSICO-QUÍMICAS	20
CITOTOXICIDADE	23
CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	27
ANEXOS	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados extraídos dos estudos incluídos.....	32
Tabela 2: Avaliação do risco de viés.....	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação genérica da estrutura de um sal de quaternário de amónia	5
Figura 2: (A) Constituintes da membrana bacteriana, incluindo ácidos lipoteicóicos (LTA), membrana plasmática citoplasmática (MC), lipopolissacarídeos (LPS), membrana externa (MO), membrana interna (IM); (B) Mecanismo ativo de membrana do QACs.....	7
Figura 3: Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos	14

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

MICROBIOMA ORAL

O microbioma humano engloba uma comunidade ecológica de microrganismos comensais, simbióticos e patogênicos, que partilham o nosso espaço corporal e são determinantes para o estado de saúde ou de doença do hospedeiro, contribuindo para a sua nutrição, metabolismo, fisiologia e sistema imunitário. [1]

Na cavidade oral, habitam mais de mil espécies de bactérias que constituem o microbioma oral. Para que estas bactérias possam otimizar a utilização de nutrientes reduzir a suscetibilidade a antibióticos orais, organizam-se num biofilme, o que configura um importante fator de virulência, pois a forma planctónica é facilmente deglutida devido o fluxo constante de saliva.

FORMAÇÃO DO BIOFILME

Biofilmes podem ser definidos como comunidades microbianas complexas, compostas por células irreversivelmente ligadas a um substrato ou ligadas entre si, incorporadas a uma matriz de substâncias poliméricas extracelulares (SPE) e onde ocorre um processo de sucessão ecológica pois os organismos colonizadores servem de substrato para os organismos colonizadores posteriores. [2]

Mais de 250 espécies já foram isoladas em cultura e caracterizadas, como por exemplo, os *Streptococcus mutans*, as *Porphyromonas gingivalis*, a *Tannerella forsythia* e as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* que estão envolvidos na etiologia da cárie dentária e da doença periodontal. [3]

CÁRIE DENTÁRIA

A cárie dentária é uma doença infecciosa crónica de origem multifatorial em que a sua prevalência e incidência permanecem bastante elevadas, representando por isso uma preocupação mundial e um fardo económico significativo. [4] Quase 91% dos adultos sofrem de cárie dentária, podendo a incidência chegar aos 98% em idosos. [5] Para além de ser a principal causa de perda dentária, é também a causa mais comum de dor na cavidade oral. Considerando que é uma doença passível de prevenção, torna-se crucial reverter ou interromper a sua progressão, uma vez que, caso contrário, pode resultar em disfunções do aparelho estomatognático e desequilíbrios na saúde sistémica.

No microbioma oral, existe um equilíbrio dinâmico entre os microrganismos, bem como entre a microflora e o hospedeiro, e a doença desenvolve-se como resultado de um desequilíbrio microbiológico dentro do biofilme. [2]

As bactérias presentes no biofilme da placa dentária, incluindo bactérias cariogênicas como os *Streptococos mutans*, certas espécies de *Lactobacillus* e *bifidobactérias*, metabolizam os carboidratos, produzindo ácidos que diminuem o pH abaixo de valores críticos (5,0-5,5). Este processo desencadeia a desmineralização da estrutura da hidroxiapatite do esmalte e, posteriormente, da dentina, originando, assim, lesões cáries. [6, 7]

A presença simultânea de bactérias acidogênicas (que produzem ácidos) e acidófilas (que prosperam em pH ácido) na cavidade oral, juntamente com uma higiene oral inadequada, fatores relacionados com o hospedeiro e uma dieta rica em hidratos de carbono fermentáveis, representam um fator de risco significativo para o desenvolvimento da cárie. [8] Além disso, fatores socioeconômicos e comportamentais também exercem impacto no aparecimento da mesma. [7]

O tratamento desta patologia oral, engloba a remoção do tecido cariado e o preenchimento da cavidade dentária com um material restaurador, com o principal objetivo de restabelecer a anatomia e a função do dente. [8] Durante o século XX, o material mais utilizado foi a amálgama [9] no entanto, atualmente, o material mais utilizado é a resina composta. Esta opção terapêutica deve-se, em grande parte, às suas excelentes propriedades estéticas, bem como à sua resistência e plasticidade. Todavia, este material não possui propriedades antibacterianas podendo acumular mais placa bacteriana que os restantes materiais restauradores. [6] Segundo um estudo realizado em 2021, o risco de fratura das restaurações não parece ser maior com restaurações de resina composta, comparando as restaurações de amálgama, mas existe um risco muito maior de desenvolvimento de cárie secundária. [10]

CÁRIE SECUNDÁRIA

O diagnóstico clínico de cárie secundária é, de longe, a razão mais comum para a substituição de restaurações, no entanto, a base científica para o diagnóstico é escassa. [11]

A cárie secundária, também chamada de cárie recorrente, refere-se a todas as cáries que se desenvolvem ao redor de restaurações já existentes, podendo progredir em extensão e profundidade. [12] Nas margens da restauração, quando existem lacunas, poderá existir microinfiltração o que permite a colonização de bactérias nesses espaços e resulte em cáries secundárias, tornando indispensável a substituição dessa mesma restauração. [8] A formação de lacunas (gaps) entre o dente a restauração pode ocorrer devido a diferentes fatores, como por exemplo, à contração durante a polimerização do compósito ou também, à ligação instável entre o compósito e substrato dentário (esmalte e/ou detina). [13] Esse fenômeno contribui significativamente para o fracasso das restaurações, uma vez que, mais da metade de todas as restaurações falham em 10 anos e 50–70% de todas as restaurações colocadas são substituições das restaurações que falharam. [8]

Dado este problema, a disponibilidade comercial de compósitos com propriedades antibacterianas seria extremamente vantajosa pois, esta propriedade a longo prazo permitiria a inibição contínua da desmineralização, interrompendo o progresso da lesão e permitindo a remineralização dentária. [6]

MATERIAIS DENTÁRIOS COM PROPRIEDADES ANTIMICROBIANAS

Diversos grupos de pesquisa estão a investigar materiais restauradores que integram agentes antibacterianos. No entanto, os estudos demonstram que a maioria desses agentes perdem a sua eficácia ao longo do tempo. Pesquisas mais recentes têm-se centrado em materiais que incorporam micropartículas antibacterianas, que permanecem ativas e não são libertadas para o meio, retendo a sua ação antibacteriana mesmo estando cobertas por placa dentária, o que é bastante promissor. [6]

Ao longo dos últimos anos, foram desenvolvidos diversos materiais, incluindo compósitos com nanopartículas de prata, com flúor, com clorexidina, com quaternário de amônia, entre outros. [12] É importante salientar que o material ideal, com propriedades antibacterianas, não deve comprometer as suas propriedades físico-químicas e mecânicas, nem aumentar a citotoxicidade. [14]

COMPOSTOS DE QUATERNÁRIO DE AMÔNIA

Os compostos de quaternário de amônia (QACs), são substâncias derivadas de compostos de amônia, nos quais todos os quatro hidrogênios ligados ao nitrogênio foram substituídos por grupos de hidrocarbonetos. A sua fórmula geral é R_4NX , um átomo de nitrogênio central na molécula (N) com quatro grupos de hidrocarbonetos (R) que podem ser iguais ou diferentes entre si, e um anião halogênio (como por exemplo cloreto, brometo ou iodeto) na maioria dos casos (X), mas em alguns casos pode ser um radical ácido.

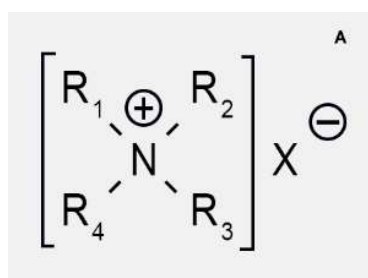


Figura 1: Representação genérica da estrutura de um sal de quaternário de amônia. Adaptado da referência: [15]

Os QACs destacam-se por possuírem propriedades antimicrobianas notáveis. Além disso, apresentam elevada permeabilidade, estabilidade de desempenho, baixa irritação da pele, baixa toxicidade, baixa corrosão, efeitos biológicos duradouros, entre outras vantagens, quando comparados com outros agentes antimicrobianos. Em virtude destas características, tiveram uma ampla aplicação incluindo na indústria de cuidados de saúde e produtos de higiene e na indústria farmacêutica. Foram usados pela primeira vez em colutórios bucais para controlar o biofilme oral na década de 1970 e posteriormente adicionados a compósitos dentários na década de 1990. [16]

Em 1994, foi sintetizado, pela primeira vez, um monômero antimicrobiano dentário de quaternário de amônia, o brometo de 12-metacriloiloxidodecilpiridínio (MDPB) com fortes propriedades antimicrobianas. Vários estudos demonstraram que este monômero, era letal para as formas planctônicas e para o biofilme de diversas bactérias cariogênicas, podendo matar mais de 90% das bactérias em 60 segundos em altas concentrações.

Ao longo dos últimos anos, o monômero antimicrobiano de quaternário de amônia tem sido desenvolvido cada vez mais. No entanto possui algumas desvantagens como a possível alteração de cor ou a interferência nas propriedades mecânicas dos materiais.

Os QACs, por outro lado, têm sido acoplados à sílica inorgânica em partículas diminutas (QASi). Estes materiais incorporados nos materiais dentários, retêm a sua ação antibacteriana ao longo do tempo, sem lixiviação ou perda de atividade. De forma a demonstrar esta vantagem, foi realizado um estudo clínico em seres humanos, em ambiente in situ, utilizando um compósito dentário contendo QASi, que revelou uma redução significativa da desmineralização no esmalte circundante em comparação com o composto de controlo, o que é muito promissor.

Embora o mecanismo exato responsável pelo efeito antibacteriano dos sais de quaternário de amônia ainda não esteja completamente esclarecido, é amplamente aceite que o funcionamento desses materiais está associado à capacidade da sua cadeia alquílica, que é lipofílica, de penetrar nas membranas celulares bacterianas e pela ligação aos componentes das suas paredes, provocando a libertação do material citoplasmático, autólise e, conseqüentemente, levando à morte bacteriana. [6] De forma mais específica, o catião N^+ da amina quaternária carregada positivamente desempenha um papel crucial na alteração do equilíbrio iônico da célula bacteriana (ou seja, Na^+ , K^+ , Mg^{2+} e Mg^{2+} , Ca^{2+}), comprometendo a integridade da membrana através da ligação direta e interação com a membrana celular bacteriana carregada negativamente. Além disso, uma cadeia alquílica mais longa aumenta a hidrofobicidade do composto, melhorando assim a sua capacidade de penetrar na membrana celular bacteriana hidrofóbica.

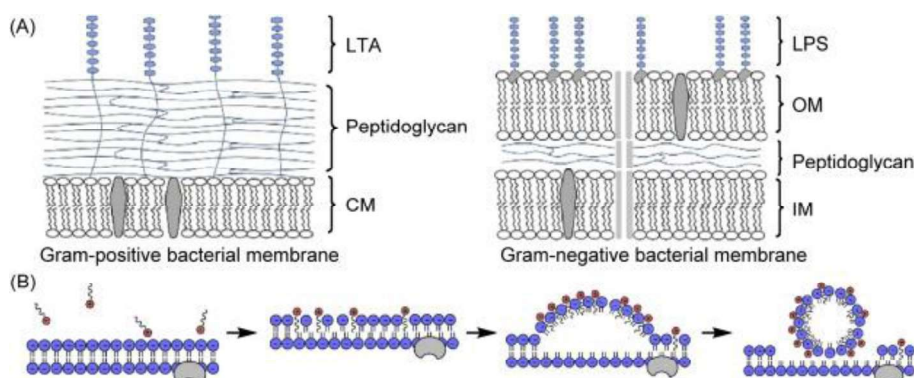


Figura 2: (A) Constituintes da membrana bacteriana, incluindo ácidos lipoteicóicos (LTA), membrana plasmática citoplasmática (MC), lipopolissacarídeos (LPS), membrana externa (MO), membrana interna (IM); (B) Mecanismo ativo de membrana do QACs.

Adaptado da Ref.: [17] As membranas bacterianas de bactérias, sejam elas Gram-positivas ou Gram-negativas (Fig. 2 A), possuem uma composição anfifílicas e aniônicas devido aos componentes principais dos ácidos lipoteicóicos e lipopolissacarídeos, respetivamente. Na figura 2B, os QACs inicialmente interagem com a superfície bacteriana por interações eletrostáticas e depois penetram a parede celular, o que é ainda impulsionado pela afinidade da estrutura hidrofóbica com a membrana. As caudas apolares dos QACs inserem-se na membrana celular bacteriana, criando poros que levam à perda da integridade celular, danificando a membrana e, por fim, causando a morte da bactéria.

CAPÍTULO 2

MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão sistemática corrente baseia-se segundo o método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Questão de investigação

Para a realização desta revisão sistemática, optamos por adotar a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, Resultado) para definir a questão de pesquisa. Inicialmente, identificamos a população-alvo (P), que consiste em todos os doentes com cáries recorrentes. Em seguida, delimitamos uma área de intervenção (I) da pesquisa, que se centra nos materiais restauradores dentários contendo quaternário de amónia. Estes materiais foram selecionados para serem comparados (C) com os compósitos sem quaternário de amónia na sua composição. Como resultado (O) pretende-se verificar a ação antibacteriana dos compósitos à base de quaternário de amónia. Assim, foi formulada a questão: “Terão os compósitos à base de quaternário de amónia uma ação antibacteriana sustentada?”

Estratégia de pesquisa e fontes de informação

Para preparar esta revisão, foram consultadas quatro fontes eletrónicas de evidência em busca de artigos adequados que correspondiam ao objetivo desta revisão: MEDLINE (via PubMed), Scopus (Elsevier) e bases de dados online Web of Science (Clarivate Analytics) e *Google Scholar*. As bases de dados foram consultadas até dezembro de 2023.

Os artigos foram pesquisados utilizando as seguintes palavras-chave: “compósitos quaternário de amónia”, “resinas dentárias”, “atividade antibacteriana”, “monómeros de quaternário de amónia”, “cárie dentária”.

As palavras-chave foram combinadas com os operadores booleano “AND” ou “OR” e com os operadores de proximidade ["" e ()] e com o operador de truncamento (*) utilizando sempre que adequado. A estratégia de busca foi personalizada de acordo com as diferentes bases de dados.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão, apenas foram incorporados os estudos realizados em humanos, com data de publicação superior a 2013, escritos em inglês, português e espanhol. Já relativamente aos tipos de estudo foram incluídos: Clinical Study; Case

Reports; Systematic Reviews; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Review; Comparative Study; Observational Study; Journal Article; Classical Article; com a disponibilidade do texto completo gratuito ou não. A área de estudo foi Medicina Dentária, em humanos e com dentição permanente.

Foram excluídos os artigos que em que os estudos tenham sido realizados antes de 2013, artigos que não nos seguintes idiomas: Português, Inglês, Espanhol, estudos realizados em animais e em dentes decíduos, artigos com duplicados nas bases de dados.

O programa Endnote versão 21.2 (Clarivate Analytics, Pensilvânia, Estados Unidos da América) foi utilizado para a gestão das referências.

Seleção e avaliação da qualidade dos estudos

O processo de seleção dos artigos foi conduzido em duas fases. Na primeira etapa, foi realizada a leitura de todos os títulos e resumos dos artigos, com o intuito de selecionar os que possuem alguma relevância sobre o tema a ser estudado e de realizar a exclusão pelos critérios estabelecidos. Posteriormente, os artigos selecionados nas diferentes bases de dados foram agregados para que fosse possível retirar os trabalhos duplicados e para que fossem analisados na íntegra. Caso o trabalho como um todo não apresentasse como foco direto os materiais restauradores que contivessem quaternário de amónia na sua composição ou que não atendesse aos critérios de legibilidade já definidos seria excluído da revisão. Os artigos incluídos neste trabalho de revisão foram organizados numa tabela explicitando os objetivos, a metodologia, os resultados, e as conclusões/comentários relevantes de cada um dos estudos.

Risco de viés em cada estudo

De forma a reduzir o risco de viés dos artigos selecionados, foi necessário analisar os resultados que foram incorporados nesta revisão. Para esse feito, a qualidade da metodologia de cada artigo foi avaliada utilizando as Guidelines da Cochrane Handbook para revisões sistemáticas.

De acordo com as informações de cada artigo pode considerar-se as seguintes opções: “Sim”, “Não” e “Sem informação”, para avaliar o cumprimento de cada domínio segundo as normas: “The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of

Interventions (ROBINS-I) assessment tool.” Sempre que a informação disponível em cada artigo era suficiente para assegurar o cumprimento de um parâmetro, o mesmo foi classificado com um símbolo positivo ou caso não o cumprisse, um símbolo negativo. Nos casos onde a informação não era suficiente, sendo o cumprimento dos parâmetros provavelmente sim ou provavelmente não, foi classificado com um símbolo de interrogação amarelo. Já nos casos em que não foi possível encontrar informação relativa a algum parâmetro, o estudo foi classificado com um símbolo negativo transparente.

Dos estudos que foram incluídos, extraiu-se informação descritiva e quantitativa, designadamente os seguintes dados:

- ⇒ Autores e ano da publicação;
- ⇒ Objetivo do estudo;
- ⇒ Matérias e métodos do artigo;
- ⇒ Resultados do artigo;
- ⇒ Conclusões;

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

Foram identificados 291 artigos identificados em quatro bases de dados – ISI Web of Science, Medline (PubMed), Scopus, Google Scholar – dos quais se eliminaram os duplicados, obtendo-se 287 artigos para análise através da leitura do título e do resumo.

Subsequentemente excluíram-se 137 artigos porque não cumpriam os critérios de inclusão, restando 150 artigos, os quais foram triados pela leitura integral.

Dos artigos analisados pela leitura integral, 119 foram excluídos com base na aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos.

Um total de 31 estudos foram incluídos na síntese qualitativa (revisão sistemática).

O diagrama de fluxo (figura seguinte) sumaria o processo de seleção dos estudos.

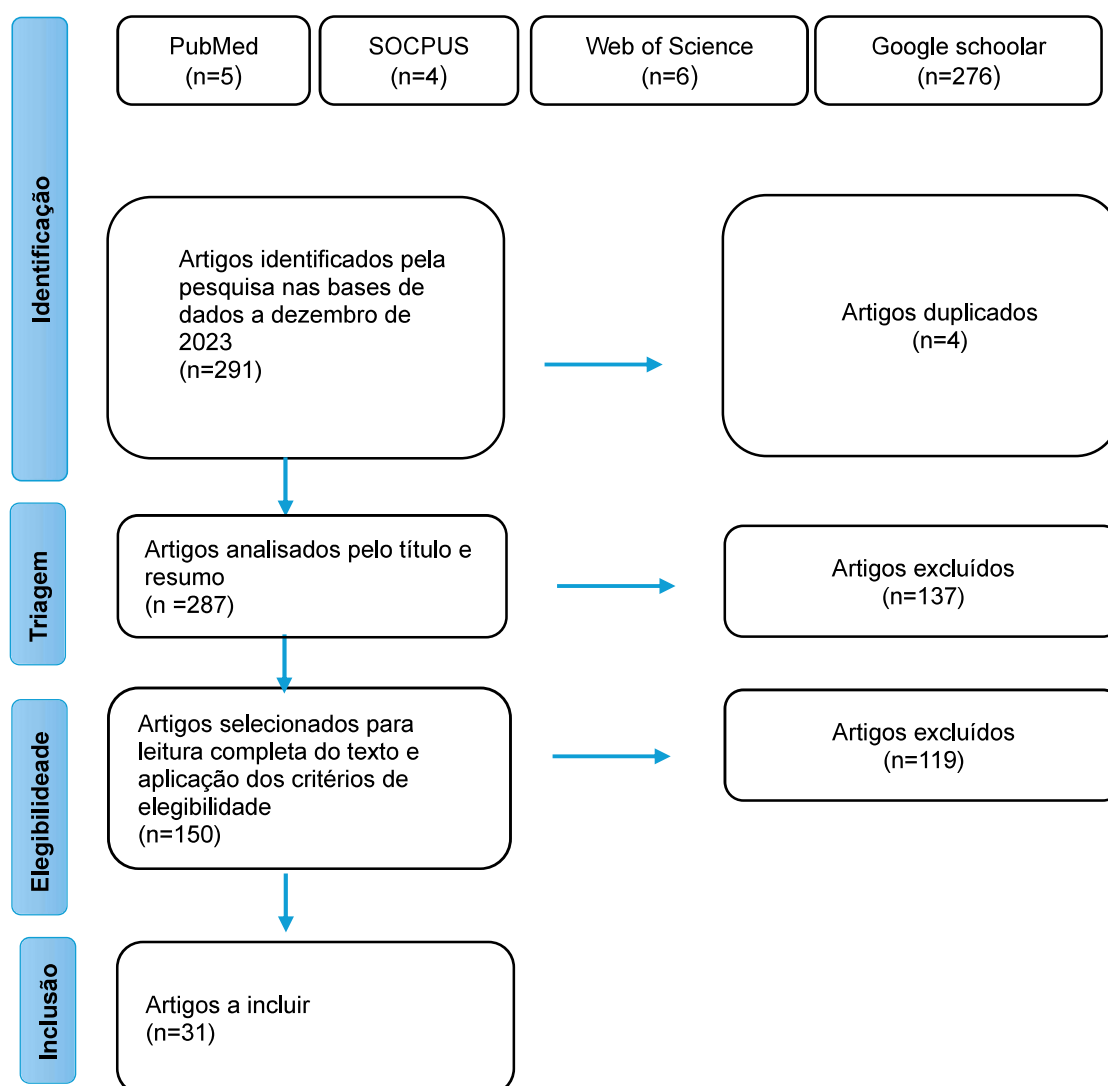


Figura 3: Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos

A tabela “Dados extraídos dos estudos incluídos” (Tabela 1, disponível na secção de anexos) permite consultar todos os dados considerados relevantes e que foram extraídos dos artigos incluídos nesta revisão sistemática.

Todos os estudos abrangidos nesta revisão sistemática tiveram uma pontuação relativa ao risco de viés. (Tabela 2 da secção anexos).

CAPÍTULO 4

DESENVOLVIMENTO

A presente revisão sistemática resume as evidências científicas de 33 artigos que abordam compósitos contendo quaternário de amônia na sua constituição. Neste sentido, foram identificados e sintetizados os resultados destes estudos, com o objetivo de analisar se os compósitos têm uma ação antibacteriana sustentada.

Adicionalmente, foram avaliadas as propriedades das resinas, como a resistência mecânica e as características físico-químicas, bem como a citotoxicidade no contexto da medicina dentária.

ATIVIDADE ANTI-BACTERIANA

A investigação recente em materiais dentários tem revelado um crescente interesse no desenvolvimento de resinas com capacidades antimicrobianas para combater a colonização bacteriana, crucial para a prevenção de patologias como a cárie dentária. Neste contexto, o *Streptococcus mutans*, o principal agente etiológico da cárie dentária, juntamente com *Streptococcus sanguinis* e *Streptococcus gordonii*, colonizadores pioneiros do biofilme oral, representam alvos primordiais para estas inovações. Destaca-se também a importância da estrutura química dos compostos de quaternário de amônia na sua atividade antimicrobiana, considerando fatores como a natureza dos compostos orgânicos ligados ao nitrogênio e o comprimento da cadeia. [18]

Estudos demonstraram que a inclusão de 1% de partículas de QPEI em resinas é eficaz na inibição do crescimento de *S. mutans*, [6] mantendo a sua atividade antibacteriana sem lixiviação, mesmo quando têm uma exposição na cavidade oral de quatro horas, reduzindo a vitalidade do biofilme em mais de 50%. [19]

Em continuidade, a inclusão de partículas QASi a 1,5% em resinas suprimiu eficazmente o crescimento bacteriano sem lixiviação com eficácia comparável à das QPEI, confirmada com estudos laboratoriais e ensaios em humanos que revelaram uma inibição significativa do crescimento bacteriano ao longo de seis meses. Além disso, um estudo de 2021 evidenciou uma redução superior a 70% na desmineralização dentária em indivíduos suscetíveis a cáries ao usar estes compostos. [6]

No que diz respeito às resinas contendo 10% de QACs polimerizáveis, verifica-se que existe perturbação da integridade do *S. mutans* e que houve uma redução na expressão das glucosil transferases bacterianas, resultando em efeitos antimicrobianos fortes e duradouros. [19] Além disso, os QACs mantêm a sua concentração inicial ao longo do tempo, não sendo lixiviados, o que contribui para sua eficácia antibacteriana a longo prazo. [20]

Em adição a estas descobertas, a incorporação de QADM em resinas compostas reduziu significativamente a atividade metabólica do biofilme, as UFC e a produção de ácido láctico. [19]

Outras descobertas incluem a incorporação de QAMs em resinas dentárias, demonstrando uma redução no número de bactérias nos biofilmes jovens e maduros. [21] Ademais, estudos que sintetizaram uma série de novos QAMs com CL variando de 3 a 18, reduziram a adesão inicial de bactérias e a formação de biofilme, com uma diminuição de até 4 ordens de magnitude em CL = 16 em comparação com o controlo. [22]

Numa outra linha de investigação, copolímeros compostos por 40% de bisfenol A dimetacrilato de glicerola, 40% de uretano-dimetacrilatos de quaternário de amónia e 20% de dimetacrilato de trietilenoglicol, demonstraram alta atividade antimicrobiana contra *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. [23]

Outros estudos também foram conduzidos nesta área. A combinação de MPC e DMAHDM mostrou uma redução significativa no crescimento do biofilme, superando consideravelmente os controlos comerciais. [24]

Da mesma forma, a eficácia antimicrobiana e a redução da adesão bacteriana aumentam proporcionalmente à concentração de DMAHDM, observando uma redução significativa nas unidades formadoras de colónia de biofilme com o uso de 10% de DMAHDM. [25] Outros estudos observaram que 5% de DMAHDM demonstraram eficácia na inibição da viabilidade microbiana para *Streptococcus mutans* e *Candida albicans*, além de prevenir a adesão e a formação de biofilme. [26]

Um novo monómero de quaternário de amónia polimerizável (IPhene) apresentou eficácia antimicrobiana que foi observada em biofilmes de *Streptococcus mutans*,

especialmente em concentrações superiores a 30%. [27] Noutro estudo, nove novos monómeros bis-QAM com diferentes estruturas químicas, destacando-se os monómeros AMsil1 e AMsil2 apresentaram resultados promissores na redução da formação de biofilme de *Streptococcus mutans* e *Porphyromonas gingivalis*. [28]

A incorporação de biQAMAs com diferentes comprimentos de cadeia alquílica, obteve taxas de atividade antibacteriana superior a 90%. [29]

Além disso, amostras contendo QABGMA mostraram eficácia na inibição do crescimento bacteriano, comparável aos antibióticos padrão, com aumento da atividade antimicrobiana proporcional ao aumento do teor de QABGMA na mistura de resina. [30]

Outros estudos ainda contribuíram para este campo sintetizando e caracterizando novos compostos quaternários polimerizáveis, observando uma redução no número de bactérias recuperadas e revelando excelentes atividades antibacterianas. [31] [32]

Por fim, é de enfatizar a manutenção do efeito antibacteriano das resinas contendo quaternário de amônia em todo o seu volume, mesmo após desgaste oclusal [14], enquanto o desenvolvimento de resinas com adição de compostos específicos, demonstrando efeitos antibacterianos significativos contra *Streptococcus mutans* [33] e resistência mecânica comparável a sistemas convencionais, respetivamente. [34]

COMPRIMENTO DA CADEIA

Estudos recentes proporcionam uma visão abrangente da importância do comprimento da cadeia alquílica dos QAMs na eficácia antimicrobiana.

É crucial destacar que as cadeias com 12 a 16 átomos de carbono são fundamentais para alcançar o melhor resultado em materiais dentários [6].

Esses estudos investigaram diferentes monómeros antimicrobianos de quaternário de amónia, observando a superioridade dos compostos com CL16 e CL18 na inibição tanto do biofilme jovem como do maduro. [19]

Além disso, a incorporação de QAMs com CL16 demonstraram as mais altas propriedades antibacterianas contra patógenos relacionados com a cárie. [25] [26]

Em materiais dentários, a incorporação de QAMs com CL16, numa concentração entre 5-10%, foi associada a uma significativa diminuição na adesão bacteriana precoce, sugerindo uma potente ação antibacteriana. [14] [19] [18] [21] [22] [35] [36] [31]

Todavia, um estudo revelou que os compostos de dimetacrilato de quaternário de amónia mostraram-se mais eficazes com CL12 e CL16 comparativamente a CL18. [37]

Adicionalmente, noutro estudo, foi observado que a DRC contendo biQAMA-12 apresentava a maior taxa de atividade antibacteriana devido à sua maior densidade de carga superficial. [29]

PROPRIEDADES MECÂNICAS E FÍSICO-QUÍMICAS

O sucesso de um material restaurador dentário depende de suas propriedades físicas, químicas e mecânicas por isso, é de extrema relevância perceber se a incorporação de compostos de quaternário de amônia, com diferentes comprimentos de cadeia alquílica e em diferentes proporções, alteram essas propriedades. Por exemplo, uma contração de polimerização elevada pode levar a consequências clínicas como formação de um gap marginal que impulsiona a infiltração de bactérias e comprometendo a restauração. [38] Tanto em dentes anteriores como posteriores a resistência mecânica a fraturas é crucial devido às forças mastigatórias e de fala. [39]

Estudos destacaram a importância da incorporação de partículas QASi em materiais dentários, melhorando a compatibilidade com as resinas, influenciando positivamente a contração de polimerização, a percentagem de fotopolimerização e as propriedades mecânicas, incluindo resistência à flexão e compressão. [40] Outros estudos indicaram que diferentes QAMs não afetam negativamente a conversão de ligações duplas ou a resistência à flexão. [19] [21] No entanto, a adição de 15% de QAMs pode comprometer as propriedades mecânicas devido à redução na proporção de BisGMA e ao aumento da absorção de água devido à natureza hidrofílica dos QAMs. [41]. Adições de 5% de biQAMAs não afetaram negativamente as propriedades físico-químicas [29], enquanto estudos mostraram que a substituição de nanosilica por nanopartículas de argila de amônio quaternário até 10% melhoraram a percentagem de fotopolimerização, reduziram a contração de polimerização e melhoraram o módulo de flexão e resistência. [42] [43]

Outros estudos revelaram melhorias na rugosidade superficial ao longo do tempo com a adição de QPEI às resinas compostas [6], sem comprometer as propriedades mecânicas [19], apesar de haver uma ligeira redução na resistência à flexão sugerindo uma possível plastificação do material devido à sua alta hidrofiliabilidade. Embora concentrações de CHX entre 1% e 10% tenham mostrado eficácia antimicrobiana, concentrações mais altas podem causar efeitos citotóxicos. [26]

Da mesma forma, a adição de 3% de DMAHDM demonstrou uma redução significativa no crescimento e atividade de biofilmes, sem comprometer as propriedades mecânicas do material. [14] A sua combinação com MPC a 1,5% também alcançou

capacidades repelentes de proteínas e antibacterianas sem comprometer as propriedades mecânicas. [24]

No entanto, alguns compostos QAm:TEGs não atingiam os níveis desejados de flexibilidade ou resistência, apresentando uma propensão excessiva à absorção de água e à lixiviação de monômeros residuais. [23] Estudos posteriores desenvolveram copolímeros que exibiram uma contração de polimerização reduzida, temperaturas de transição vítrea elevadas e superfícies majoritariamente hidrofílicas, embora duas variantes, BG:QA16:TEG e BG:QA18:TEG, tenham-se mostrado hidrofóbicas.

Já outros estudos que exploraram o impacto do IPhene na resina dentária Bis-GMA/TEGDMA, concluíram que a incorporação deste elemento reduzia o grau de conversão e outras propriedades mecânicas, ainda que concentrações de 30% e 40% de IPhene conferissem características antibacterianas e radiopacas à resina, mantendo-se dentro dos requisitos ISO. [27]

Além disso, resinas dentárias contendo iodo quaternário dimetacrilato de amônio (QADMAIs) apresentaram propriedades radiopacas adequadas, embora com uma cinética de conversão ligeiramente atrasada. [37] Novos análogos de uretano-dimetacrilato (QAUDMAs) mostraram baixa contração de polimerização e alto grau de conversão, sugerindo potencial para aplicações dentárias. [44] Resinas contendo sais de tiazol quaternário polimerizáveis (QAMEMT-x) mostraram eficiência antibacteriana sem comprometer as propriedades mecânicas até 5% em peso. [31]

Relativamente aos polímeros contendo AMsil1 e AMsil2, apresentaram boa molhabilidade e graus de conversão vinílica aceitáveis, apesar de uma redução nas propriedades mecânicas. No entanto, estas ainda se mantiveram dentro de limites aceitáveis para aplicações dentárias. [28]

Outros investigadores observaram que a presença de QABGMA afetou as propriedades físico-químicas, com aumento do peso e solubilidade em função da concentração de QABGMA na resina. [30]

Já a adição de 5-10% de IMQ oferece um equilíbrio adequado entre as propriedades mecânicas e a atividade antibacteriana sem afetar negativamente a conversão de dupla ligação da resina. [35]

A incorporação de nanopartículas QA-PEI em resinas compostas dentárias, em concentrações de 0,5%, 1% e 2% em peso, não afeta a densidade das composições, apresentando estabilidade dimensional adequada para uso dentário. No entanto, a solubilidade em água aumentou, principalmente com 2% de QA-PEI-NPs, ultrapassando o limite da norma ISO 4049 em 40%. Apesar disso, a adição de até 2% de QA-PEI-NPs não comprometeu significativamente as propriedades físico-químicas e mecânicas da resina, apesar da redução da resistência à flexão. [45]

Relativamente à incorporação de nanopartículas de sílica mesoporosa quaternizada (QMSNs) em resinas BisGMA/TEGDMA, há melhorias nas propriedades de resistência à flexão. [36]

Por fim, a incorporação de 5% em peso de brometo de miristiltrimetilamônio (MYTAB) e 10% em peso de α -fosfato tricálcico (α -TCP) numa resina composta experimental, não afetou o grau de conversão da resina, que se manteve acima de 60% para todos os grupos testados. No entanto, a presença de α -TCP e MYTAB aumentou o amolecimento dos polímeros após a imersão em etanol e resultou em uma diminuição na sua resistência à flexão. [33]

CITOTOXICIDADE

Vários estudos investigaram a citotoxicidade dos materiais dentários contendo quaternário de amônia, devido a sua ampla aplicação em materiais biomédicos, incluindo os materiais dentários. [18]

Uma variedade de copolímeros e aditivos foram estudados e avaliados, incluindo QACs, biQAMAs, DMAHDM, QABGMA.

No geral, os resultados indicam que muitos desses materiais não excedem o limite de citotoxicidade estabelecido pela norma ISO, que é de 30%. [23] É importante notar que a concentração do monômero e o comprimento da cadeia lateral influenciam a citotoxicidade dos materiais, sendo que aumentos nesses parâmetros resultam em maior citotoxicidade. [22] Estudos revelam que todos os monómeros antibacterianos apresentaram menor citotoxicidade do que o BisGMA, com concentrações até 2 µg/mL. [22] Ademais, os polímeros contendo AMSil1 e AMSil2 não apresentaram toxicidade significativa. [28]

No entanto, noutra perspectiva, resinas contendo DMAHDM mostraram citotoxicidade, especialmente quando associada à dCHX. [26] Da mesma forma, resinas com 10% e 15% de QABGMA reduziram significativamente a viabilidade celular, enquanto aquelas com apenas 5% de QABGMA exibiram viabilidade celular. [30]

Por outro lado, apenas a DRC contendo biQAMA-12 não teve efeito negativo na citotoxicidade, ao passo que aquelas contendo biQAMA-14 e biQAMA-16 apresentaram aumento na citotoxicidade. [29]

Estudos relativos a QA-PEI-NPs demonstraram que uma concentração de 1% foi eficaz contra bactérias Gram-positivas, não alterando a citotoxicidade do material original. Porém, bactérias Gram-negativas exigiram uma concentração de 2% para inibição completa, aumentando ligeiramente a citotoxicidade. [45] em relação às resinas que incorporaram QMSNs, não foram observadas alterações morfológicas significativas em células de fibroblastos, no entanto, as amostras com 2,5% de QMSN apresentaram menor citotoxicidade do que as com 5% e 10%. [36]

Por fim, a resina composta experimental com adição de MYTAB e α -TCP apresentou citotoxicidade variou de 91,44% no grupo controlo para 43,33% no grupo α -TCP/MYTAB, com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. [33]

CAPÍTULO 5

CONCLUSÃO

Com base na revisão sistemática dos 31 artigos sobre compósitos contendo quaternário de amônia, é possível concluir que esses materiais demonstraram consistentemente uma ação antibacteriana sustentada, com efeitos positivos na prevenção da cárie dentária. A eficácia antimicrobiana foi evidenciada em vários estudos, abrangendo uma ampla gama de agentes patogênicos relevantes, incluindo *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* e *Streptococcus gordonii*, importantes na formação do biofilme oral.

A estrutura química dos compostos de quaternário de amônia, especialmente o comprimento da cadeia alquílica, foi identificada como um fator crucial para essa atividade antimicrobiana. Estudos sugerem que os compostos com cadeias de 12 a 16 átomos de carbono apresentam maior atividade antibacteriana, com um destaque para aqueles contendo 16 átomos de carbono por proporcionarem um equilíbrio ideal entre eficácia inibitória contra biofilmes e propriedades mecânicas desejáveis em resinas dentárias. A concentração ideal desses compostos é sugerida na faixa de 5-10% em peso.

Além da atividade antimicrobiana, a revisão também revelou que a incorporação desses compostos não comprometeu significativamente as propriedades mecânicas e físico-químicas dos materiais dentários, embora ajustes nas formulações fossem necessários para otimizar características como a contração de polimerização, resistência à flexão e absorção de água. No entanto, é importante considerar que a citotoxicidade desses materiais varia com a concentração do monômero e o comprimento da cadeia lateral, sendo crucial o equilíbrio entre atividade antibacteriana e segurança biológica.

Em suma, os resultados desta revisão sistemática fornecem uma base sólida para o desenvolvimento de materiais dentários com propriedades antimicrobianas melhoradas e segurança biológica garantida.

REFERÊNCIAS

1. Costalonga, M. and M.C. Herzberg, *The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries*. Immunol Lett, 2014. **162**(2 Pt A): p. 22-38.
2. Valm, A.M., *The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease*. J Mol Biol, 2019. **431**(16): p. 2957-2969.
3. Sedghi, L., et al., *The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease*. Periodontol 2000, 2021. **87**(1): p. 107-131.
4. Cheng, L., et al., *Expert consensus on dental caries management*. Int J Oral Sci, 2022. **14**(1): p. 17.
5. Li, Y., et al., *Engineered Biomaterials Trigger Remineralization and Antimicrobial Effects for Dental Caries Restoration*. Molecules, 2023. **28**(17).
6. Featherstone, J.D.B., *Dental restorative materials containing quaternary ammonium compounds have sustained antibacterial action*. J Am Dent Assoc, 2022. **153**(12): p. 1114-1120.
7. Struzycka, I., *The oral microbiome in dental caries*. Pol J Microbiol, 2014. **63**(2): p. 127-35.
8. Cheng, L., et al., *Nanotechnology strategies for antibacterial and remineralizing composites and adhesives to tackle dental caries*. Nanomedicine (Lond), 2015. **10**(4): p. 627-41.
9. Dekel-Steinkeller, M., et al., *Antibacterial performance of composite containing quaternary ammonium silica (QASi) filler - A preliminary study*. J Dent, 2022. **123**: p. 104209.
10. Worthington, H.V., et al., *Direct composite resin fillings versus amalgam fillings for permanent posterior teeth*. Cochrane Database Syst Rev, 2021. **8**(8): p. CD005620.
11. Mjor, I.A. and F. Toffenetti, *Secondary caries: a literature review with case reports*. Quintessence Int, 2000. **31**(3): p. 165-79.
12. Hollanders, A.C.C., et al., *Secondary Caries in situ Models: A Systematic Review*. Caries Res, 2018. **52**(6): p. 454-462.
13. Rechmann, P., et al., *Demineralization prevention with a new antibacterial restorative composite containing QASi nanoparticles: an in situ study*. Clin Oral Investig, 2021. **25**(9): p. 5293-5305.
14. Mitwalli, H., et al., *Emerging contact-killing antibacterial strategies for developing anti-biofilm dental polymeric restorative materials*. Bioengineering, 2020. **7**(3): p. 83.
15. Druzian, G.T.; Available from: <https://www.btaaditivos.com.br/br/blog/o-que-sao-desinfetantes-a-base-de-quaternarios-de-amonio-e-quais-seus-beneficios-na-higienizacao-da-industria/180/>. (consultado em abril 2024)
16. Gou, Y.P., et al., *Optimizing resin-dentin bond stability using a bioactive adhesive with concomitant antibacterial properties and anti-proteolytic activities*. Acta Biomater, 2018. **75**: p. 171-182.
17. Dan, W., et al., *Antibacterial quaternary ammonium agents: Chemical diversity and biological mechanism*. Eur J Med Chem, 2022. **243**: p. 114765.
18. Makvandi, P., et al., *Antibacterial quaternary ammonium compounds in dental materials: A systematic review*. Dental Materials, 2018. **34**(6): p. 851-867.
19. Zhang, Y., et al., *Quaternary ammonium compounds in dental restorative materials*. Dent Mater J, 2018. **37**(2): p. 183-191.
20. Pinto, D.S., *Resin-based Biomaterials with Antibacterial Activity*. 2019.
21. He, J., et al., *Investigation of double bond conversion, mechanical properties, and antibacterial activity of dental resins with different alkyl chain length quaternary*

- ammonium methacrylate monomers (QAM)*. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2013. **24**(5): p. 565-573.
22. Li, F., M.D. Weir, and H.H.K. Xu, *Effects of Quaternary Ammonium Chain Length on Antibacterial Bonding Agents*. Journal of Dental Research, 2013. **92**(10): p. 932-938.
 23. Chrószcz-Porębska, M.W., et al., *Cytotoxicity and Microbiological Properties of Copolymers Comprising Quaternary Ammonium Urethane-Dimethacrylates with Bisphenol A Glycerolate Dimethacrylate and Triethylene Glycol Dimethacrylate*. Materials, 2023. **16**(10): p. 3855.
 24. Zhang, N., et al., *Protein-repellent and antibacterial dental composite to inhibit biofilms and caries*. Journal of Dentistry, 2015. **43**(2): p. 225-234.
 25. Zhou, H., et al., *Dental plaque microcosm response to bonding agents containing quaternary ammonium methacrylates with different chain lengths and charge densities*. Journal of Dentistry, 2013. **41**(11): p. 1122-1131.
 26. Campos, K.d.P.L., et al., *Self-cured resin modified by quaternary ammonium methacrylates and chlorhexidine: Cytotoxicity, antimicrobial, physical, and mechanical properties*. Dental Materials, 2020. **36**(1): p. 68-75.
 27. He, J., et al., *Preparation of antibacterial and radio-opaque dental resin with new polymerizable quaternary ammonium monomer*. Dental Materials, 2015. **31**(5): p. 575-582.
 28. Bienek, D.R., et al., *Physicochemical, mechanical, and antimicrobial properties of novel dental polymers containing quaternary ammonium and trimethoxysilyl functionalities*. Journal of Functional Biomaterials, 2019. **11**(1): p. 1.
 29. He, X., et al., *Antibacterial dental resin composites (DRCs) with synthesized bis-quaternary ammonium monomethacrylates as antibacterial agents*. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2022. **135**: p. 105487.
 30. Makvandi, P., M. Ghaemy, and M. Mohseni, *Synthesis and characterization of photo-curable bis-quaternary ammonium dimethacrylate with antimicrobial activity for dental restoration materials*. European Polymer Journal, 2016. **74**: p. 81-90.
 31. Fu, W., et al., *Synthesis of polymerizable quaternary thiazole salts and their application as antibacterial agents for dental resin*. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2022. **130**: p. 105183.
 32. Qiu, T., L. Zhang, and X.-D. Xing, *Synthesis and antibacterial activities of novel polymerizable Gemini quaternary ammonium monomers*. Designed Monomers and Polymers, 2014. **17**(8): p. 726-735.
 33. Pontons-Melo, J.C., et al., *Experimental Composite Resin with Myristyltrimethylammonium Bromide (MYTAB) and Alpha-Tricalcium Phosphate (α -TCP): Antibacterial and Remineralizing Effect*. Journal of Functional Biomaterials, 2023. **14**(6): p. 303.
 34. Ramburrun, P., et al., *Recent advances in the development of antimicrobial and antifouling biocompatible materials for dental applications*. Materials, 2021. **14**(12): p. 3167.
 35. Liang, X., et al., *Optimizing the concentration of quaternary ammonium dimethacrylate monomer in bis-GMA/TEGDMA dental resin system for antibacterial activity and mechanical properties*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2014. **25**(5): p. 1387-1393.
 36. Makvandi, P., et al., *Photocurable, antimicrobial quaternary ammonium-modified nanosilica*. Journal of dental research, 2015. **94**(10): p. 1401-1407.
 37. He, J., et al., *Synthesis of antibacterial and radio-opaque dimethacrylate monomers and their potential application in dental resin*. Dental Materials, 2014. **30**(9): p. 968-976.

38. Munksgaard, E.C., E.K. Hansen, and H. Kato, *Wall-to-wall polymerization contraction of composite resins versus filler content*. Scand J Dent Res, 1987. **95**(6): p. 526-31.
39. Borges, A.L.S., et al., *Avaliação da resistência flexural e módulo de elasticidade de diferentes resinas compostas indiretas*. RPG. Revista de Pós-Graduação, 2012. **19**(2): p. 50-56.
40. Νικολαΐδης, A., et al., *Synthesis of novel dental nanocomposite resins by incorporating polymerizable, quaternary ammonium silane-modified silica nanoparticles*. 2021.
41. Hoshika, T., et al., *Effects of quaternary ammonium-methacrylates on the mechanical properties of unfilled resins*. Dental Materials, 2014. **30**(11): p. 1213-1223.
42. Nikolaidis, A.K., et al., *Synthesis of Novel Dental Nanocomposite Resins by Incorporating Polymerizable, Quaternary Ammonium Silane-Modified Silica Nanoparticles*. Polymers, 2021. **13**(11): p. 1682.
43. Saridou, M., et al., *Synthesis and Characterization of Dental Nanocomposite Resins Reinforced with Dual Organomodified Silica/Clay Nanofiller Systems*. Journal of Functional Biomaterials, 2023. **14**(8): p. 405.
44. Chrószcz, M.W. and I.M. Barszczewska-Rybarek, *Synthesis and Characterization of Novel Quaternary Ammonium Urethane-Dimethacrylate Monomers—A Pilot Study*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(16): p. 8842.
45. Barszczewska-Rybarek, I.M., M.W. Chrószcz, and G. Chladek, *Physicochemical and Mechanical Properties of Bis-GMA/TEGDMA Dental Composite Resins Enriched with Quaternary Ammonium Polyethylenimine Nanoparticles*. Materials, 2021. **14**(8): p. 2037.
46. Nikolaidis, A.K., E.A. Koulaouzidou, and D.S. Achilias, *Synthesis and characterization of novel organomodified nanoclays for application in dental materials*. Current Nanoscience, 2019. **15**(5): p. 512-524.
47. Li, F., et al., *Time-kill behaviour against eight bacterial species and cytotoxicity of antibacterial monomers*. Journal of dentistry, 2013. **41**(10): p. 881-891.
48. Wang, S., et al., *Drug resistance of oral bacteria to new antibacterial dental monomer dimethylaminohexadecyl methacrylate*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 5509.

ANEXOS

Tabela 1: Dados extraídos dos estudos incluídos

Autor, ano	Objetivos	Materiais e métodos	Resultados	Conclusões
1. [6] Featherstone JDB., et al 2022	Revisão narrativa: abordar os materiais restauradores dentários com ação antibacteriana sustentada. *QPEI (quaternário de amônia polietilenimina): formado quando o potente QA antibacteriano é polimerizado para formar partículas minúsculas.	1.QPEI: estudos laboratoriais Partículas de QPEI foram incorporadas a 1% em resinas compostas. Os materiais foram testados quanto à eficácia antibacteriana e propriedades mecânicas relevantes. <i>S. mutans</i> foi usado como espécie de teste em vários modelos para avaliar a atividade antibacteriana. 2.QPEI: estudos in vivo Blocos de resina composta que incorporaram 1% de partículas de QPEI foram alojados em dispositivos de acrílico removíveis juntamente com blocos de controle sem QPEI. Cada um desses aparelhos foi usado na boca de 10 voluntários humanos por 4 horas para permitir a formação de biofilme intraoral. 3.Estudos laboratoriais com QASi Partículas QASi foram incorporadas em materiais restauradores dentários a 1,5% peso/peso para inibir o crescimento bacteriano nas superfícies desses materiais	1. QPEI mostraram atividade antibacteriana ao longo do tempo (pelo menos 1 mês) em testes de contacto direto, testes de difusão, testes de crescimento bacteriano e avaliação por microscopia eletrônica de varrimento. O QPEI não foi lixiviado. A inibição completa do crescimento bacteriano foi demonstrada nas amostras com 1 mês nestes testes laboratoriais. As propriedades mecânicas relevantes dos materiais não foram comprometidas. A resina composta controlo apresentou um aumento na rugosidade superficial ao longo do tempo após 1 mês de contacto bacteriano, enquanto o material contendo QPEI não aumentou a rugosidade superficial. 2. A vitalidade do biofilme, avaliada por microscopia confocal de varredura a laser, foi reduzida em mais de 50% no grupo QPEI. Além disso, os biofilmes no material que incorporou QPEI mostraram uma diminuição de bactérias viáveis de 70% relativamente aos biofilmes de controlo.	Em estudos de laboratório, as partículas de QPEI demonstraram ser agentes antibacterianos altamente eficazes, inibiram a degradação do compósito, não lixiviaram e mantiveram a sua ação antibacteriana ao longo do tempo. Estudos foram limitados in vivo, mas apoiaram os estudos laboratoriais medindo a acumulação e a atividade do biofilme durante 4 horas na boca humana e avaliando a viabilidade bacteriana. O QPEI causou morte celular em todo o biofilme formado, não apenas na superfície do material restaurador. As partículas QASi, mostraram propriedades antibacterianas comparáveis em testes de laboratório e podem ser incorporados em materiais restauradores dentários à base de resina a 1,5% sem comprometer as propriedades mecânicas. Um estudo clínico em humanos demonstrou que as partículas de QASi em restaurações compostas reduzem significativamente a desmineralização do esmalte adjacente a estas restaurações. Os materiais restauradores dentários que contêm QASi terão potencialmente um efeito importante

		4. Estudos humanos com QASi Um estudo em 2021, utilizou próteses parciais removíveis inferiores de 20 participantes que foram modificadas para incorporar o material QASi num rebordo acrílico e o compósito controle num rebordo no outro lado da boca. Em cada caso, uma placa de esmalte humano foi colocada próxima ao material compósito, mas separada por um espaço padronizado para permitir que a placa dentária cresça entre o compósito e o esmalte. Cada participante usou o aparelho durante 4 semanas. No final do período de teste as amostras de esmalte foram removidas e o grau de desmineralização das placas de esmalte que foram expostas ao biofilme da placa na lacuna foi medido em laboratório por avaliação de microdureza transversal.	3. Os materiais dentários que incorporam QASi foram submetidos aos mesmos testes laboratoriais rigorosos que as partículas QPEI e demonstraram excelentes propriedades antibacterianas num estudo de laboratório. 4. Um estudo de 2022 forneceu resultados in vivo num número limitado de participantes humanos e mostrou inibição acentuada do crescimento bacteriano na cavidade oral durante 6 meses. O estudo de 2021, revelou que o nível de desmineralização nesses participantes propensos à cárie foi inibido em mais de 70%.	na redução de cáries secundárias ao redor das restaurações e têm propriedades mecânicas comparáveis aos materiais atualmente comercializados.
2. [19] Zhang et al 2018	Revisão onde foram investigados os efeitos antimicrobianos, propriedades mecânicas e biocompatibilidades de materiais utilizados na área da medicina dentária incorporados em QACs	1. Em 2006, uma pesquisa desenvolvida por Beyth e outros realizaram estudos relativos às nanopartículas de QPEI de 1% em peso imobilizadas em resina composta ou fluída. 2. Cheng e outros realizaram estudos incorporando nanopartículas de fosfato de cálcio amorfo (NACP), dimetacrilato de quaternário de amônia (QADM) e nanopartículas de prata (NAG) em resinas compostas.	1. Os QPEI imobilizados na resina demonstraram uma forte atividade antimicrobiana após o contato, sem que ocorresse lixiviação das nanopartículas e sem comprometer as propriedades mecânicas. 2. Os resultados evidenciaram que as resinas modificadas reduziram significativamente a atividade metabólica do biofilme, a formação de colônias bacterianas e a produção de ácido láctico, apresentando	Estes estudos evidenciam que os QACs possuem atividade antimicrobiana contra várias bactérias e fungos, incluindo <i>S. mutans</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>C. albicans</i> e <i>E. faecalis</i>, sugerindo que a sua aplicação em materiais dentários pode reduzir a ocorrência de cáries secundárias. Além disso, os QACs demonstraram ser biocompatíveis com células de mamíferos, o que sugere que não representam uma ameaça para a saúde humana quando utilizados em materiais dentários.

	3. Huang e outros desenvolveram resinas contendo 10% em peso de QACs polimerizáveis, brometo de 2-metacriloxietildodecilmetil amônia (MAE-DB) ou brometo de 2-metacriloxietilhexadecilmetil amônia (MAE-HB). E compararam esses novos compostos com resinas não modificadas. 4. He e outros., adicionaram iodo 2-dimetil-2-dodecil-1-metacriloxietil amônia (DDMAI) a um sistema de resina. 5. Noutro estudo, uma série de monómeros antimicrobianos de metacrilato de quaternário de amônia (QAM) com diferentes comprimentos de cadeia alquílica (de CL10 a CL18) foram incorporados numa resina. 6. Liang e outros incorporaram quatro novos monómeros QADM denominados IMQ (comprimento da cadeia alquílica lateral de 12 a 18) em compósitos dentários.	propriedades antimicrobianas e de remineralização robustas e duráveis. 3. Foi observado que as resinas modificadas afetaram a integridade do <i>S. mutans</i> e reduziram a expressão das enzimas glicosiltransferases bacterianas, resultando em efeitos antimicrobianos fortes e de longa duração. 4. Notou-se que o DDMAI foi capaz de conferir radiopacidade e eficácia antimicrobiana ao sistema de resina, sem comprometer as propriedades mecânicas. 5. Demonstrou-se que a resina dentária contendo CL16 e CL18 apresentou a melhor capacidade de inibição do biofilme, sem comprometer as propriedades mecânicas. 6. De acordo com as propriedades mecânicas e o efeito inibitório do biofilme, a resina dentária contendo IMQ com CL16 mostrou as melhores propriedades, sendo que a concentração ideal de IMQ com CL16 situa-se entre 5-10%. Além disso, foi incorporada 2-metacrilóioxiethyl fosforilcolina (MPC) numa resina num estudo conduzido por Zhang e colaboradores. Os resultados sugeriram que a incorporação de MPC a 3% reduziu significativamente a adsorção de proteínas, a adesão bacteriana e as unidades formadoras de colônias do	Contudo, o aumento da quantidade do agente antibacteriano pode levar a uma diminuição das propriedades mecânicas e da biocompatibilidade do material.
--	---	---	--

			biofilme, sem comprometer as propriedades mecânicas.	
3. Nikolaidis, A.K., et al. 2021	Investigar os efeitos da incorporação de nanopartículas de sílica modificadas com silano de amônia quaternário nos materiais dentários. O estudo visa avaliar como essas nanopartículas podem melhorar as propriedades dos materiais dentários, como a resistência mecânica e a contração de polimerização.	A síntese das nanopartículas de sílica modificadas foi realizada com base na técnica de Chen e Brauer. Os silanos QAMTMSi, QAMTESi e QAPTESi foram utilizados para a modificação da sílica. As nanopartículas de sílica foram misturadas mecanicamente com os silanos e outros reagentes, seguido por processos de evaporação e secagem para obter o pó de sílica modificado organicamente. Além disso, foram preparadas pastas de compósito dentário onde cinco grupos experimentais foram criados com diferentes nanopartículas de sílica: S.MPS, S.QAMTMSi, S.QAMTESi, e S.QAPTESi. Essas nanopartículas foram misturadas manualmente com uma base de Bis-GMA/TEGDMA contendo um sistema de foto-iniciação.	A adição de nanopartículas de sílica modificadas com silano de amônia quaternário polimerizável resultou numa redução da contração de polimerização para todos os compósitos, devido à presença da sílica. O nanocompósito S.QAMTESi apresentou a menor contração de polimerização (4,44%), atribuindo a uma conversão relativamente baixa (55,67%). A maioria dos nanocompósitos demonstrou propriedades mecânicas aprimoradas. Embora a maior conversão tenha sido observada para o S.MPS, resultando numa resistência à flexão elevada, a aglomeração parcial de partículas de S.QAMTMSi pode moderar as propriedades de flexão.	A incorporação de nanopartículas de sílica modificadas com silano de quaternário de amônia em resinas pode influenciar significativamente as propriedades físico-químicas e mecânicas desses materiais. A presença dessas nanopartículas resultou numa redução da contração de polimerização, melhorando as propriedades mecânicas dos compósitos. Os resultados indicaram que diferentes tipos de nanopartículas de sílica modificadas tiveram impactos variados nas propriedades dos compósitos, com algumas formulações demonstrando melhorias significativas na resistência à flexão. No entanto, a aglomeração parcial de certas nanopartículas pode moderar algumas propriedades.
4. Chrószcz-Porębska, M.W., et al 2023	Avaliar a citotoxicidade e as propriedades microbiológicas de copolímeros contendo uretano-dimetacrilatos de quaternário de amônia com dimetacrilato de glicerol de bisfenol A e dimetacrilato de dietilenoglicol.	Síntese dos monômeros QAUDMA-m (m representa 8, 10, 12, 14, 16 e 18 átomos de carbono na cadeia lateral), a copolimerização por reticulação, a preparação de amostras para testes de citotoxicidade e atividade microbiológica, e a análise estatística dos resultados. Além disso, o estudo descreve detalhadamente os	Os resultados demonstraram que os copolímeros modificados com QAUDMA-m apresentaram baixa citotoxicidade, com uma redução de viabilidade celular inferior a 30% em comparação com o controle, indicando que são seguros para as células testadas.	As conclusões do estudo indicaram que a modificação dos copolímeros de bisfenol A glicerolato dimetacrilato, uretano-dimetacrilatos de quaternário de amônia e dimetacrilato de dietilenoglicol resultou em materiais com baixa citotoxicidade e alta atividade antimicrobiana. Os copolímeros estudados mostraram potencial como

		procedimentos para a avaliação da citotoxicidade e a avaliação da atividade bactericida contra <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> .	Além disso, mostraram alta atividade antimicrobiana contra <i>Candida albicans</i> , <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> .	biomateriais antimicrobianos com risco biológico negligenciável para os pacientes.
5. [43] M. Saridou et al. (2023)	Investigar se a substituição gradual de nanosilica por nanopartículas de quaternário de amônia (QA) pode ter impacto nas propriedades físico-químicas e mecânicas de resinas dentárias.	Os autores sintetizaram resinas compostas dentárias à base de Bis-GMA/TEGDMA e incorporaram nanopartículas de nanosilica modificadas por γ -MPS/QA-argila em diferentes proporções de carga. A conversão de dupla ligação, a contração de polimerização e as propriedades mecânicas foram determinadas por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e um transdutor de deslocamento linear variável (LVDT), respetivamente. As propriedades mecânicas, bem como a absorção de água e os parâmetros de solubilidade, foram avaliados após o armazenamento dos nanocompósitos em água por 7 dias a 37°C. A caracterização estrutural foi realizada por meio de microscopia eletrónica de varredura (SEM) e análise de difração de raios-x.	Os resultados indicaram que a inserção de 10% em peso de QA-argila melhorou o efeito de autoaceleração, reduziu a contração de polimerização e a solubilidade, e resultou num módulo de flexão e resistência muito próximos aos da resina de controlo. Além disso, os dados espectrais revelaram configurações de argila intercaladas com áreas caracterizadas por aglomerados de sílica-argila para cargas de argila até 30% em peso.	As conclusões do estudo indicam que a substituição gradual de nanosilica por nanopartículas de argila quaternário de amônia teve impacto nas propriedades físico-químicas e mecânicas das resinas nanocompósitas dentárias. A inserção de 10% em peso de QA-argila melhorou o efeito de autoaceleração, reduziu a contração de polimerização e a solubilidade, mantendo propriedades mecânicas próximas às da resina nanocompósita de controlo sugerindo que a resina nanocompósita desenvolvida pode ser apropriada para aplicações clínicas contemporâneas.
6. [24] N. Zhang et al. (2015)	Desenvolver um compósito dentário repelente de proteínas e antibacteriano, e investigar os efeitos da combinação de 2-metacrilato de	MPC, DMAHDM e partículas de vidro foram misturados numa resina dentária; As propriedades mecânicas foram medidas em flexão de três pontos; A absorção de proteínas nos	A incorporação de 3% de MPC e 1,5% de DMAHDM no compósito alcançou propriedades repelentes de proteínas e capacidades antibacterianas sem comprometer as propriedades mecânicas.	A incorporação de MPC e DMAHDM no compósito reduziu significativamente a atividade do biofilme e é promissora para inibir cáries secundárias. A abordagem de usar agentes duplos com capacidades repelentes de proteínas e

	etilforilcolina (MPC) com dimetilaminohexadecil metacrilato de amônia quaternário (DMAHDM) nas propriedades mecânicas do compósito e na resposta do biofilme.	compósitos foi medida por um método microbiquinonínico.; Um modelo de saliva humana foi utilizado para cultivar biofilmes nos compósitos; Foram contabilizadas as UFC, o ensaio de viabilidade, a atividade metabólica e a produção de ácido láctico dos biofilmes;	O compósito com 3% de MPC + 1,5% de DMAHDM teve absorção de proteínas que foi 1/10 comparativamente ao controle comercial. A contagem de UFC nos biofilmes no compósito com 3% de MPC + 1,5% de DMAHDM foi mais de 3 ordens de magnitude menor do que a dos dois compósitos de controle.	antibacterianas pode ter aplicabilidade em outros materiais dentários. O compósito com 3% de MPC + 1,5% de DMAHDM teve força e módulo de elasticidade semelhantes aos de um controle comercial sem propriedades repelentes de proteínas e antibacterianas.
7. T. Hoshika et al. 2014 [41]	Realizar uma avaliação do efeito da inclusão de QAMs com propriedades antimicrobianas e anti-MMP (inibidores de metaloproteinases de matriz) em misturas de comonomeros nas propriedades mecânicas das resinas. Além disso, os autores investigaram como a concentração de QAMs influencia o grau de conversão e as propriedades mecânicas das resinas.	Neste estudo, foram preparadas misturas de comonomeros BisGMA/TEGDMA/HEMA contendo 0-15% em massa de QAMs A-E (A: cloreto de 2-acriloetiltrimetil amônia; B: cloreto de [3-(metacrilamido)propil] trimetilamônia; C: cloreto de [2-(metacriloxi)etil]trimetil amônia; D: cloreto de dialildimetil amônia; E: metilsulfato de 2-(metacriloxi)etiltrimetil amônia). Além disso, as propriedades mecânicas das resinas, incluindo a resistência à flexão e tenacidade à fratura, foram analisadas para determinar o impacto da presença dos QAMs. Adicionalmente, realizaram uma revisão da literatura sobre a absorção de água das resinas em diferentes condições de temperatura e hidrofobicidade, bem como sobre o uso de QAMs em materiais dentários.	Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que a adição de QAMs às resinas teve um impacto significativo na conversão e nas taxas de polimerização. A conversão das resinas aumentou com a adição de QAMs, exceto no caso do 5% de MAPTAC. Além disso, a percentagem de fotopolimerização das resinas contendo QAMs foram significativamente maiores do que as observadas nas resinas comerciais ou de controle, com exceção do 5% de MAPTAC. Esses resultados sugerem que a presença de QAMs nas resinas influenciou positivamente o processo de polimerização, levando a uma taxa de fotopolimerização mais rápida. Isso pode ter implicações significativas nas propriedades finais das resinas, especialmente em relação às propriedades mecânicas.	Este artigo destaca o potencial da inclusão de QAMs nas resinas que pode ser uma estratégia promissora para melhorar as propriedades de polimerização e potencialmente as propriedades mecânicas das resinas utilizadas em medicina dentária.

8. [18] Makvandi, P., et al. (2018)	O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática abrangente da literatura existente sobre compostos de amônia quaternário antibacterianos em materiais dentários.	Pesquisa de artigos relevantes nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando palavras-chave específicas relacionadas ao tema do estudo. Seleção dos artigos relevantes com base em critérios de inclusão e exclusão. Análise dos artigos selecionados para extrair informações relevantes sobre o uso de compostos de amônia quaternário em materiais dentários com propriedades antibacterianas.	Os resultados destacaram a eficácia dos compostos de amônia quaternário na inibição do crescimento bacteriano, especialmente contra bactérias comuns associadas a infecções dentárias, como <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. mutans</i> , entre outras. Os resultados forneceram uma visão abrangente do potencial dos compostos de quaternário de amônia como agentes antibacterianos em materiais dentários, destacando a sua relevância para a aplicação como materiais restauradores e para a prevenção de cáries secundárias.	As conclusões deste estudo destacaram a importância e o potencial dos compostos de quaternário de amônia como agentes antibacterianos em materiais dentários. Os autores ressaltaram que a incorporação desses compostos em adesivos dentários, nanocompósitos e outros materiais utilizados podem contribuir significativamente para a prevenção de infecções bacterianas associadas a procedimentos dentários.
9. [25] Zhou, H., et al. 2013	Incorporar novos metacrilatos de quaternário de amônia (QAMs) no agente de ligação e determinar, pela primeira vez, os efeitos do comprimento da cadeia de alquila (CL) e da densidade de carga do amônia quaternário na resposta bacteriana da placa dentária.	Foram sintetizados seis QAMs com CL = 3, 6, 9, 12, 16, 18. Cada QAM foi incorporado no Scotchbond multiusos (SBMP). Para determinar o efeito da densidade de carga, o metacrilato de dimetilaminododecilo (DMAHDM, CL = 16) foi misturado no SBMP numa fração de massa = 0%, 2,5%, 5%, 7,5%, 10%. A densidade de carga foi medida utilizando um método de corante de fluoresceína. Foi testado um microcosmo de placa dentária utilizando saliva de dez doadores. As bactérias foram inoculadas nas resinas. A fixação precoce foi testada às 4 h. As unidades formadoras de colônias de biofilme (CFU) foram medidas aos 2 dias.	A incorporação de QAMs no SBMP reduziu a fixação precoce das bactérias. As UFC de biofilme em microcosmos para CL = 16 foram 4 ordens de grandeza inferiores às do controle SBMP. A densidade de carga do agente de ligação aumentou com o teor de DMAHDM. A fixação precoce das bactérias diminuiu com o aumento da densidade de carga. As UFC de biofilme a 10% de DMAHDM foram reduzidas em 4 log. O efeito de destruição foi igualmente forte contra todos os microrganismos.	Foi demonstrado pela primeira vez que o aumento do comprimento da cadeia alquila e da densidade de carga do agente de ligação diminui a fixação de bactérias em microcosmos e reduz a UFC do biofilme em 4 ordens de grandeza. As novas resinas antibacterianas com comprimento de cadeia e densidade de carga adaptados são promissoras para aplicações alargadas em colagem, cimentos, selantes e compósitos para inibir biofilmes e cáries.

10. [27] He, J., et al. 2015	Sintetizar um novo monômero de amônia polimerizável (IPhene) e incorporá-lo numa resina para avaliar a sua atividade antibacteriana, radio-opacidade, contração de polimerização, resistência à fratura e resistência mecânica.	O IPhene foi sintetizado através de uma via de reação de 2 passos, e a sua estrutura foi confirmada por espectros de FT-IR e 1H-NMR. O IPhene foi incorporado em Bis-GMA/TEGDMA com uma série de frações de massa (de 10% a 40%). O DC foi determinado por análise FT-IR. A contração de polimerização foi determinada de acordo com a variação da densidade antes e depois da polimerização. A resistência à flexão, o módulo de elasticidade e a energia de fratura foram medidos utilizando uma configuração de flexão de três pontos. Foi tirada uma radiografia para avaliar a radio-opacidade do polímero. Para avaliar a atividade antibacteriana do polímero, foi utilizado um modelo de biofilme de espécie única com <i>S. mutans</i> como organismo de teste. O sistema de resina Bis-GMA/TEGDMA sem IPhene foi utilizado como grupo de controle.	A adição de IPhene à resina resultou numa diminuição na conversão de dupla ligação, contração de polimerização e resistência à flexão e módulo de elasticidade em comparação com a resina de controle. A radio-opacidade da resina aumentou com o aumento da proporção de IPhene. Apenas as formulações de resina contendo 30% e 40% de IPhene apresentaram atividade antibacteriana significativa. Quando a fração de massa de IPhene era superior a 10%, a formulação de resina obtida tinha menor DC, contração de polimerização, FS (resistência a flexão) e FM (módulo de flexão) do que a resina de controle. Os polímeros com 20 e 30% de IPhene tiveram energias de fratura mais elevadas do que o polímero de controle. As amostras contendo IPhene tiveram maior radio-opacidade do que o grupo de controle, e a radio-opacidade da amostra contendo IPhene aumentou com o aumento da fração de massa de IPhene.	Esses resultados indicam que a adição de IPhene à resina dentária pode conferir propriedades antibacterianas e radio-opacas, mas também pode afetar negativamente outras propriedades importantes da resina. Portanto, é necessário considerar cuidadosamente as proporções de IPhene a serem adicionadas à resina para obter um equilíbrio adequado entre as propriedades desejadas.
11. [28] Bienek, D.R., et al. 2019	Avaliar as propriedades físico-químicas e mecânicas, a funcionalidade antimicrobiana e o potencial citotóxico de novos polímeros dentários	Foram sintetizados nove novos (bis-QAMs com diferentes estruturas químicas. Os monômeros sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear. Foram utilizadas cinco espécies bacterianas diferentes para avaliar a	Os resultados mostraram que os monômeros apresentaram atividade antibacteriana, com valores de MIC e MBC variando para cada estripe bacteriana testada. A avaliação da citotoxicidade dos monômeros em células humanas	Destacaram que quatro dos novos monômeros bis-QAMs sintetizados mostraram-se promissores como agentes bactericidas para uso em medicina dentária. Além disso, a análise das estruturas propostas e sua comparação com QAMs antibacterianos previamente publicados

	contendo quaternário de amônia e trimetoxisilil. Desenvolver novos monómeros di-metacrilato de quaternário de amônia (QAMs) com atividade antibacteriana para uso em resinas dentárias.	atividade antibacteriana dos monómeros: <i>Streptococcus mutans</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus sanguinis</i> e <i>Streptococcus mitis</i>. Cada estripe foi cultivada em um meio de cultura específico- A atividade antibacteriana dos monómeros foi avaliada por meio de testes de MIC e MBC. A citotoxicidade dos monómeros foi avaliada em células humanas por meio de testes de viabilidade celular. Foram utilizadas células de fibroblastos humanos e células epiteliais da gengiva humana.	revelou que quatro dos novos monómeros foram considerados biocompatíveis em concentrações superiores aos seus valores de MIC e MBC para as células analisadas. Esses resultados indicam que os bis-QAMs sintetizados apresentam potencial como agentes antibacterianos para uso em materiais dentários, e que a estrutura química desses monómeros pode influenciar sua atividade antibacteriana e citotoxicidade.	permitiu definir algumas correlações gerais entre a estrutura e a atividade antibacteriana dos bis-QAMs. Estas correlações incluíram a influência do espaçador alquil C-12 flexível entre os dois grupos de amônia quaternário e o equilíbrio entre grupos hidrofóbicos e hidrofílicos na estrutura, que pode ser vantajoso ou desvantajoso dependendo da estrutura global do monômero. Além disso, os autores ressaltaram que a possível correlação entre as estruturas dos monómeros e o efeito bacteriostático ou bactericida está sob investigação, e que os monómeros apresentaram baixa citotoxicidade em células-tronco da polpa dentária humana.
12. [26] Campos, K.d.P.L., et al. 2020	Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da adição de dimetilaminohexadecil metacrilato (DMAHDM) e diacetato de clorexidina na citotoxicidade, atividade antimicrobiana, e nas propriedades físicas e mecânicas de uma resina acrílica autopolimerizável. Além disso, os investigadores procuraram comparar as propriedades desse material modificado com outros materiais dentários disponíveis no	1. O DMAHDM foi sintetizado utilizando uma reação de Menschutkin 2. O diacetato de clorexidina e o DMAHDM foram adicionados a uma resina acrílica. Os grupos foram divididos de acordo com os agentes antimicrobianos utilizados: dCHX, DMAHDM, DMAHDM + dCHX e o grupo controle, que não continha agente antimicrobiano. 3. As amostras foram preparadas de acordo com as recomendações do fabricante. 4. Os testes de citotoxicidade foram realizados de acordo com a norma ISO 10993-5.	1. Os grupos contendo agentes antimicrobianos (DMAHDM e dCHX) demonstraram inibição da viabilidade microbiana para <i>Streptococcus mutans</i> e <i>Candida albicans</i>, prevenindo a adesão desses microrganismos à superfície do material e reprimindo a formação de biofilme. 2. Os testes de citotoxicidade não demonstraram efeitos citotóxicos significativos, indicando que a resina modificada não apresentou efeitos adversos sobre as células testadas. 3. Propriedades físicas e mecânicas: os testes de resistência à flexão, estabilidade de cor e rugosidade superficial não foram significativamente	Esses resultados sugerem que a adição de DMAHDM e dCHX à resina acrílica autopolimerizável pode conferir atividade antimicrobiana significativa contra <i>Streptococcus mutans</i> e <i>Candida albicans</i> sem comprometer significativamente as propriedades físicas e mecânicas, além de não apresentar efeitos citotóxicos relevantes. Portanto, os achados deste estudo apoiam a utilização de DMAHDM e diacetato de clorexidina como agentes antimicrobianos em resinas acrílicas autopolimerizáveis, destacando seu potencial para aplicações clínicas em medicina dentária.

	mercado, a fim de compreender melhor o seu potencial para aplicações clínicas.	5. Os testes de atividade antimicrobiana foram realizados utilizando as bactérias <i>Streptococcus mutans</i> e <i>Candida albicans</i> . 6. Foram realizados testes de resistência à flexão, estabilidade de cor e rugosidade superficial.	afetados pela adição de DMAHDM e dCHX, indicando que esses agentes antimicrobianos não influenciaram negativamente as propriedades físicas e mecânicas da resina.	
13. [29] He, X., et al. 2022	Os objetivos deste estudo são: Sintetizar biQAMAs com diferentes comprimentos de cadeia alquílica, incorporar os biQAMAs sintetizados em DRCs para lhes conferir atividade antibacteriana, avaliar as propriedades físico-químicas, mecânicas e antibacterianas das DRCs modificadas, investigar a influência do comprimento da cadeia alquílica dos biQAMAs na eficácia antibacteriana e nas propriedades das DRCs.	1. Os biQAMAs foram sintetizados em duas etapas. 2. Confirmação da estrutura dos biQAMAs por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton (1H-NMR). 3. Preparação das DRCs modificadas com biQAMAs. 4. Avaliação das propriedades físico-químicas das DRCs modificadas com biQAMAs incluindo o grau de conversão, absorção de água, solubilidade, dureza e microdureza. 5. Avaliação das propriedades mecânicas, incluindo resistência à flexão e módulo de elasticidade. 6. Testes de inibição de biofilme e de resistência a drogas. 7. Avaliação da citotoxicidade das DRCs modificadas com biQAMAs em células L929.	1. Todas as DRCs modificadas com biQAMAs apresentaram uma taxa de atividade antibacteriana superior a 90%, com a DRC contendo biQAMA-12 a maior taxa de atividade antibacteriana devido à sua maior densidade de carga superficial. 2. A adição de 5% em massa de biQAMAs não teve efeito negativo nas propriedades físico-químicas das DRCs, exceto pelo aumento da absorção de água, mas ainda atendeu aos requisitos da ISO para materiais restauradores. 3. As propriedades mecânicas das DRCs modificadas com biQAMAs foram semelhantes às do controle. 4. Apenas a DRC contendo biQAMA-12 não teve efeito negativo na citotoxicidade das células L929, enquanto as DRCs contendo biQAMA-14 e biQAMA-16 apresentaram aumento na citotoxicidade.	Com base nesses resultados, os autores concluíram que a adição de biQAMAs às DRCs pode fornecer uma atividade antibacteriana eficaz sem afetar negativamente as propriedades físico-químicas e mecânicas das resinas compostas dentárias. No entanto, a escolha do biQAMA específico deve ser cuidadosamente considerada para minimizar a citotoxicidade. Posto isto, as DRCs modificadas com biQAMAs têm potencial para serem utilizadas como materiais restauradores dentários com propriedades antibacterianas aprimoradas.
14. [21] J. He et al. 2013	Investigar a conversão de dupla ligação, as propriedades mecânicas e a atividade antibacteriana	Os QAM (C10-C18) foram sintetizados em laboratório e incorporados em resinas dentárias Bis-GMA/TEGDMA (50/50 em peso)	Os resultados mostraram que a adição de 5% de QAM à resina dentária Bis-GMA/TEGDMA não teve impacto adverso DC e na FS. Além disso, o	QAMs têm potencial para serem utilizados como agentes antibacterianos em materiais dentários, proporcionando uma atividade

	de resinas dentárias contendo diferentes monômeros QAM com diferentes comprimentos de cadeia alquílica.	como agentes antibacterianos. A atividade antibacteriana foi avaliada por meio de testes de inibição de placa e a conversão de dupla ligação foi determinada por espectroscopia de infravermelho com transformação de Fourier (FTIR). As propriedades mecânicas foram avaliadas por meio de testes de flexão de três pontos. A resina dentária sem QAM foi usada como controle.	comprimento da cadeia alquílica do QAM não teve influência na DC e na FS, mas afetou significativamente a atividade antibacteriana do copolímero, sendo que quanto maior o comprimento da cadeia alquílica, melhor a atividade antibacteriana. Os testes de inibição de biofilme mostraram que os copolímeros com 5% de QAM apresentaram menor quantidade de bactérias em comparação com o material de controle, com a atividade antibacteriana seguindo a ordem: C11 $\approx$ C12 > C10 > C16 $\approx$ C18.	antibacteriana duradoura sem comprometer as propriedades mecânicas.
15. [22] Li, F., M.D. Weir, and H.H.K. Xu 2013	Sintetizar novos QAMs com vários comprimentos de cadeia alquílica de forma sistemática e investigar os efeitos desses QAMs na eficácia antibacteriana e citotoxicidade.	Os QAMs foram sintetizados por uma reação de adição de aminas terciárias com organo-halogenetos. Os QAMs com comprimentos de cadeia alquílica variados de 3 a 18 foram incorporados ao agente de união Scotchbond Multipurpose (SBMP). Os resinas foram inoculadas com <i>Streptococcus mutans</i> e a adesão bacteriana precoce foi investigada em 4 horas. As CFU de biofilme foram medidas após 2 dias. A resistência de união à dentina foi avaliada por meio de um teste de microtração. A citotoxicidade foi avaliada em fibroblastos e odontoblastos.	Os resultados indicaram que, com o aumento do comprimento da cadeia alquílica dos QAMs, houve uma redução significativa na adesão bacteriana precoce, com a menor colonização observada com um comprimento de cadeia alquílica de 16. Além disso, a contagem de CFU de biofilme para o comprimento de cadeia alquílica 16 foi 4 ordens de magnitude menor do que o controle SBMP. Os novos materiais antibacterianos tiveram viabilidade de fibroblastos e odontoblastos semelhante à dos controles comerciais.	Os novos agentes de união contendo QAMs, especialmente aqueles com comprimento de cadeia alquílica 16, mostraram-se promissores para serem utilizados em uma ampla gama de restaurações para inibir biofilmes e cáries.
16. [30]	Sintetizar um novo monômero dimetacrilato de amônia quaternário bis-fenol A (QABGMA) com	Os métodos empregados no estudo consistiram na síntese do monômero QABGMA em três etapas, na preparação das amostras com	A adição do monômero QABGMA à mistura de Bis-GMA/TEGDMA aumentou significativamente a atividade antimicrobiana do material contra	As conclusões do estudo indicaram que o monômero QABGMA foi sintetizado com sucesso e incorporado com êxito na estrutura da resina. A adição de QABGMA à

	atividade antimicrobiana e caracterizá-lo.	diferentes concentrações de QABGMA (0-15% em peso) numa mistura de Bis-GMA/TEGDMA, na medição do grau de conversão das amostras fotopolimerizadas por FTIR, na medição do aumento de peso e solubilidade das amostras imersas em água e solução etanol/água (75/25 em volume) por 30 dias, e na avaliação da atividade antimicrobiana do QABGMA contra bactérias Gram-positivas, bactérias Gram-negativas e um fungo por meio de teste de contato direto com difusão em ágar.	bactérias Gram-positivas, bactérias Gram-negativas e o fungo <i>Candida albicans</i> . Além disso, o aumento da concentração de QABGMA na mistura resultou num aumento no grau de conversão do material, mas também levou ao aumento de peso e ao aumento da solubilidade. Além disso, as amostras de resina contendo 5% de QABGMA demonstraram biocompatibilidade aceitável e alta viabilidade celular, enquanto concentrações de QABGMA de 10% ou mais reduziram significativamente a viabilidade celular.	resina resultou numa significativa atividade antimicrobiana contra várias amostras bacterianas e um fungo.
17. [35] X. Liang et al. 2014	O objetivo deste estudo foi sintetizar uma série de novos monômeros de dimetacrilato de quaternário de amônia (IMQ) com diferentes comprimentos de cadeia alquílica e otimizar a concentração desses monômeros num sistema de resina dentária bis-GMA/TEGDMA para obter propriedades antibacterianas e mecânicas ideais.	O método geral para a síntese dos monômeros IMQ envolveu a utilização de acetona seca sobre peneiras moleculares, enquanto a síntese dos monômeros IMQ com diferentes comprimentos de cadeia alquílica foi realizada em etapas. Além disso, a conversão da dupla ligação de cada sistema de resina antibacteriana foi medida para avaliar sua eficácia.	Os resultados do estudo mostraram que a concentração de IMQ e o comprimento da cadeia alquílica do IMQ não tiveram influência na conversão da dupla ligação. Em relação à resistência à flexão e ao módulo de elasticidade, apenas os polímeros que continham 5% de IMQ apresentaram valores semelhantes aos do polímero de controle. Além disso, apenas o IMQ-16, quando presente em 5% no polímero, acumulou menos bactérias em comparação com o polímero de controle.	As conclusões do estudo indicaram que os monômeros de IMQ podem ser utilizados em resinas dentárias com atividade antibacteriana, desde que sua concentração seja aumentada para 5% ou mais. Além disso, o IMQ-16 foi identificado como o monômero mais eficaz, com a concentração ideal em resinas dentárias bis-GMA/TEGDMA variando entre 5% e 10%. Esses resultados sugerem que o IMQ-16, em particular, pode ser um agente antibacteriano eficaz em resinas dentárias.
18. [45] I. M. Barszczewska-Rybarek, M. W. 2021	Investigar o efeito da adição de nanopartículas de polietilenimina de quaternário de amônia (QA-PEI-NPs) nas propriedades das resinas compostas	Síntese das QA-PEI-NPs. Além disso, foram realizadas análises de FTIR para avaliar o grau de conversão das resinas fotopolimerizadas. As propriedades físico-químicas e mecânicas das resinas compostas	A adição de QA-PEI-NPs nas resinas compostas dentárias não afetou negativamente as propriedades físico-químicas e mecânicas das resinas e aumentou a atividade antibacteriana.	A adição de QA-PEI-NPs em resinas compostas dentárias pode proporcionar atividade antibacteriana sem afetar significativamente as propriedades físico-químicas e mecânicas desses materiais. No entanto, é importante considerar que a

	dentárias e determinar a concentração ideal de QA-PEI-NPs que mantêm as propriedades físico-químicas e mecânicas das resinas compostas, ao mesmo tempo em que fornece atividade antibacteriana	foram avaliadas, incluindo a determinação do grau de conversão, contração de polimerização, temperatura de transição vítrea, sorção de água, solubilidade, ângulo de contato com água, módulo de flexão, resistência à flexão, dureza e resistência ao impacto. Além disso, foram realizados testes de atividade antibacteriana.	No entanto, a solubilidade aumentou com o aumento da concentração de QA-PEI-NPs, enquanto a resistência à flexão e a resistência ao impacto diminuíram.	solubilidade aumentou e a resistência à flexão e a resistência ao impacto diminuíram com a adição de QA-PEI-NPs.
19. [36] MAKVANDI, P., et al. 2015	Desenvolver nanopartículas de sílica modificadas que fossem fotopolimerizáveis e contivessem dois tipos de grupos funcionais: 1) sal de quaternário de amônia como agente antibacteriano e 2) monômeros de metacrilato para estabelecer ligações químicas com a matriz polimérica	Aquisição de nanopartículas de sílica e diversos reagentes químicos, como DMSO, CQ, BisGMA, TEGDMA, entre outros, para a preparação das amostras. Diversas análises e testes foram conduzidos, incluindo testes de resistência à flexão, análises termogravimétricas, microscopia de força atômica e microscopia eletrônica de varredura de emissão de campo, com o intuito de caracterizar as amostras e avaliar suas propriedades mecânicas e antimicrobianas.	Os compósitos contendo nanopartículas de sílica modificadas com sal de quaternário de amônia e monômeros de metacrilato apresentaram melhorias significativas em termos de resistência à flexão e compressão em comparação com os compósitos controle. A presença de uma interface de alta qualidade nos compósitos desempenhou um papel crucial na capacidade desses materiais de transferir efetivamente stress e deformação elástica da matriz. Além disso, a modificação das nanopartículas de sílica com quaternário de amônia e monômeros de metacrilato conferiu atividade antibacteriana eficaz aos compósitos.	As nanopartículas de sílica modificadas com quaternário de amônia e monômeros de metacrilato apresentaram potencial como agentes antimicrobianos contra uma variedade de microorganismos, incluindo <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Candida albicans</i> . No entanto, foi observado que a concentração de nanopartículas de sílica modificadas precisava ser cuidadosamente equilibrada para evitar efeitos citotóxicos em células de mamíferos.
20. [37] HE, Jingwei, et al. 2014	Sintetizar e caracterizar compostos de dimetacrilato quaternário de amônia (QADMAIs) para uso em resinas dentárias, com propriedades	Foram sintetizados três QADMAIs diferentes: N,N-bis[2-(3-(metacriloxi)propanamido)etil]-N-metildodecilamônia iodeto (QADMAI-12), N,N-bis[2-(3-(metacriloxi)propanamido)etil]-N-	Os resultados deste estudo demonstraram que os QADMAIs sintetizados apresentaram atividade antibacteriana contra <i>Streptococcus mutans</i> . Através do método de difusão em ágar, observou-se que os QADMAIs	Os QADMAIs representam uma promissora estratégia para o desenvolvimento de resinas dentárias com propriedades antibacterianas e radio-opacas. A capacidade desses compostos de inibir o crescimento de bactérias como

	antibacterianas e radio-opacas.	metilhexadecilamônia (QADMAI-16) e N,N-bis[2-(3-(metacriloxi)propanamido)etil]-N-metiloctadecilamônia iodeto (QADMAI-18). Esses compostos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho (FT-IR) e ressonância	geraram zonas de inibição do crescimento bacteriano, sendo que o diâmetro dessas zonas variou de acordo com o comprimento da cadeia alquílica dos compostos. Além disso, a incorporação dos QADMAIs nas resinas dentárias resultou em materiais com propriedades radio-opacas, devido à presença do iodo nos compostos.	<i>Streptococcus mutans</i> pode contribuir para a prevenção de cáries secundárias e o aumento da durabilidade das restaurações dentárias. Além disso, a radio-opacidade conferida pelos QADMAIs permite uma melhor visualização em radiografias, facilitando o acompanhamento clínico e o diagnóstico preciso de problemas dentários.
21. [44] Chrószcz, M.W., Barszczewska-Rybarek, I.M. et al. 2021	O objetivo deste estudo foi sintetizar e caracterizar seis novos monômeros de uretano-dimetacrilato com grupos de quaternário de amônia.	Síntese dos monômeros de uretano-dimetacrilato com grupos de quaternário de amônia envolveu três etapas. Foram determinadas a densidade, viscosidade, índice de refração, temperatura de transição vítrea, contração de polimerização e grau de conversão dos monômeros. A viscosidade dos monômeros foi medida a 50 °C e comparada com a do Bis-GMA. A temperatura de transição vítrea foi determinada para avaliar as propriedades físicas dos monômeros. O grau de conversão dos monômeros foi determinado para verificar a eficiência da reação de polimerização e a formação dos polímeros.	Os resultados mostraram a síntese bem-sucedida dos monômeros de uretano-dimetacrilato com grupos de amônia quaternário. Os monômeros foram descritos como resinas viscosas de cor amarela. O índice de refração (indicando transparência semelhante ao esmalte dentário) variou de 1.50 a 1.52, a temperatura de transição vítrea de -31 a -15 °C, o grau de conversão de 53 a 78%, e a contração de polimerização de 1.24 a 2.99%, indicando propriedades adequadas para aplicações dentárias. Os monômeros apresentaram viscosidades significativamente mais altas do que monômeros dentários comuns, como o Bis-GMA. Além disso, a temperatura de transição vítrea dos monômeros ficou entre a do Bis-GMA e do UDMA/TEGDMA, indicando um potencial intermediário para aplicações dentárias.	Os monômeros de uretano-dimetacrilato com grupos de amônia quaternário apresentaram propriedades físico-químicas e mecânicas satisfatórias para possíveis aplicações em materiais dentários, com destaque para a capacidade de reduzir cáries secundárias. Devido à alta viscosidade dos monômeros em comparação com monômeros dentários comuns, como o Bis-GMA, a utilização de diluentes reativos seria necessária para sua aplicação em materiais de dimetacrilato dentário. A análise do grau de conversão dos monômeros indicou uma eficiente reação de polimerização. Além disso, as propriedades mecânicas, como a temperatura de transição vítrea, sugeriram interações moleculares mais fortes em monômeros com N-alquil substituintes mais curtos. antimicrobianas, visando a prevenção de cáries secundárias e a melhoria da durabilidade dos materiais restauradores.

22. [31] Fu, W., et al. 2022	Sintetizar e caracterizar sais de tiazol quaternário polimerizáveis (QAMEMT-x) para serem incorporados numa resina, visando melhorar as propriedades antibacterianas sem comprometer as características físico-químicas do material.	Para a preparação da formulação da resina, os QAMEMT-x foram adicionados ao sistema de resina Bis-GMA/TEGDMA com uma proporção de 5% em massa. CQ e DMAEMA foram incorporados como sistema de iniciação. Os compostos foram misturados com agitador magnético e colocados num forno a vácuo para remover bolhas de ar. A atividade antibacteriana das resinas polimerizadas foi avaliada por um teste de contato direto. As resinas foram moldadas e fotopolimerizadas com luz LED. Após a cultura anaeróbica, a suspensão de <i>Streptococcus mutans</i> foi ajustada para 1×10^7 UFC/mL com caldo de infusão de cérebro e coração.	Foi observada uma redução no número de bactérias recuperadas da superfície de cada resina fotopolimerizada, demonstrando a atividade antibacteriana dos materiais testados. A adição de 5% em massa de QAMEMT-x às resinas dentárias não afetou negativamente propriedades como conversão de dupla ligação, resistência à flexão, módulo de elasticidade e solubilidade. A presença de QAMEMT-x resultou numa redução na contração volumétrica das resinas dentárias. Todas as resinas com 5% de QAMEMT-x demonstraram atividade antibacteriana contra <i>Streptococcus mutans</i> , sendo o QAMEMT-16 o mais eficaz, com eficiência antibacteriana superior a 99%.	Essas descobertas ressaltam o potencial dos QAMEMT-x como agentes antibacterianos para uso em resinas dentárias, oferecendo uma abordagem promissora para melhorar a segurança e eficácia desses materiais.
23. [32] T. Qiu, L. Zhang, X.-D. Xing et al. 2014	Síntese e avaliação da atividade antibacteriana de novos monômeros de quaternário de amônia Gemini polimerizáveis e desenvolver materiais antibacterianos. Para isso, eles utilizaram duas séries de monômeros de quaternário de amônia: monômeros simétricos, que contêm duas ligações duplas insaturadas	Síntese dos dois tipos de monômeros de amônia quaternário Gemini. Esses monômeros foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton e espectroscopia de infravermelho. Além disso, os monômeros foram incorporados em um sistema de resina de restauração dentária, que incluiu Bis-GMA, TEGDMA, CQ e DMAEMA. A polimerização dos materiais foi realizada em moldes de 10 mm de diâmetro e 2 mm de altura,	Os monômeros de quaternário de amônia Gemini apresentaram excelentes atividades antibacterianas contra as bactérias Gram-negativas e Gram-positivas <i>Escherichia coli</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> . Entre os seis compostos testados, quatro demonstraram valores de MIC para <i>S. aureus</i> inferiores a 10 µg/mL, o que indica uma forte atividade antibacteriana. Além disso, os monômeros assimétricos Gemini de quaternário de amônia com	Os monômeros de amônia quaternário Gemini sintetizados têm potencial para serem utilizados no desenvolvimento de materiais poliméricos com propriedades antibacterianas para aplicações na área da medicina dentária.

	permitindo a polimerização como reticulante e monômeros assimétricos Gemini de amônia quaternário, que possuem apenas uma ligação dupla polimerizável. Esses monômeros foram caracterizados e incorporados numa resina para avaliar sua atividade bactericida contra <i>Escherichia coli</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>.	utilizando uma luz de polimerização dentária por 100 segundos. Após a polimerização, as amostras foram limpas com ultrassom e secas ao ar. A avaliação da atividade antibacteriana dos monômeros Gemini foi realizada utilizando os métodos de MIC e MBC contra as bactérias <i>Escherichia coli</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>. O MIC foi determinado pela diluição em caldo, enquanto o MBC foi determinado pelo método de diluição em ágar.	cadeias alquílicas de 12 átomos de carbono exibiram melhor atividade antibacteriana em comparação com os monômeros simétricos. Os testes realizados em resinas compostas modificadas com os monômeros de amônia quaternário Gemini também demonstraram uma redução na concentração de bactérias na superfície em comparação com o grupo controle. A atividade antibacteriana aumentou com o aumento da concentração dos monômeros de quaternária de amônia Gemini incorporados na resina.	Os estudos destacam que os QACs, como o monometacrilato e dimetacrilato de quaternário de amônia, podem ser incorporados em resinas compostas, contribuindo para a inibição do crescimento bacteriano e para a prevenção de cáries secundárias. A capacidade dos QACs de reagir com as superfícies bacterianas e causar danos à membrana celular torna-os agentes promissores para a formulação de biomateriais com propriedades antibacterianas duradouras.
24. [20] Pinto, D.S. et al. 2019	Revisão sistemática sobre os novos biomateriais à base de resina que possuem propriedades antibacterianas. Também foi avaliado a viabilidade e o potencial desses biomateriais no contexto da medicina dentária.	A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Scopus, com buscas realizadas entre 19 de novembro de 2018 e 21 de março de 2019. Foram aplicadas restrições, como a inclusão de artigos publicados nos últimos 5 anos, estudos em seres humanos e idiomas como inglês, português, espanhol e francês.	Os resultados deste estudo demonstraram que a síntese de novas resinas nanocompósitas dentárias com nanopartículas de sílica modificadas com silano de amônia quaternário polimerizável resultou em materiais com propriedades físico-químicas e	Os estudos destacam que os QACs, como o monometacrilato e dimetacrilato de quaternário de amônia, podem ser incorporados em resinas compostas, contribuindo para a inibição do crescimento bacteriano e para a prevenção de cáries secundárias. A capacidade dos QACs de reagir com as superfícies bacterianas e causar danos à membrana celular torna-os agentes promissores para a formulação de biomateriais com propriedades antibacterianas duradouras.
25. [40] ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ, Αλέξανδρος, et al. 2021	A pesquisa visa explorar como nanopartículas de sílica modificadas com silano de amônia quaternário polimerizável podem melhorar as propriedades das resinas	Os materiais e métodos utilizados neste estudo incluíram a síntese de novas resinas nanocompósitas dentárias por meio da incorporação de nanopartículas de sílica modificadas com silano de amônia quaternário polimerizável. Foram	Os resultados deste estudo demonstraram que a síntese de novas resinas nanocompósitas dentárias com nanopartículas de sílica modificadas com silano de amônia quaternário polimerizável resultou em materiais com propriedades físico-químicas e	Estes novos materiais demonstraram potencial para aplicações dentárias avançadas, contribuindo para o desenvolvimento de materiais mais eficazes e duradouros na prática clínica.

	dentárias, como resistência mecânica, contração e polimerização e propriedades antimicrobianas.	utilizados diferentes compostos químicos, incluindo monómeros básicos como Bis-GMA e UDMA, co-monomero TEGDMA, nanopartículas de sílica, agentes de acoplamento organossilano, entre outros. Além disso, foram preparadas pastas de compósito não fotopolimerizadas para cinco grupos experimentais, onde as nanopartículas de sílica modificadas foram incorporadas manualmente na resina.	mecânicas melhoradas. A estrutura do silano de quaternário de amônia utilizado teve um impacto significativo no processo de silanização da sílica, bem como nas propriedades dos nanocompósitos produzidos. Os nanocompósitos apresentaram resistência mecânica aprimorada, menor contração de polimerização e propriedades antimicrobianas potenciais devido à presença dos grupos de amônia quaternário.	
26. [14] MITWALLI, Heba, et al. 2020	Discutir estratégias emergentes de agentes antibacterianos por contacto para o desenvolvimento de materiais restauradores dentários antibacterianos. O artigo também discute o uso de compostos de quaternário de amônia, como parte das estratégias de contato para combater biofilmes em materiais dentários.	A metodologia envolve a síntese ou aquisição dos compostos de quaternário de amônia, a preparação dos materiais poliméricos com a incorporação desses compostos, e a realização de testes laboratoriais para avaliar a eficácia antibacteriana contra biofilmes orais relevantes. Estes testes podem incluir ensaios de cultura bacteriana, testes de adesão bacteriana, e avaliação da viabilidade bacteriana em contacto com os materiais contendo os compostos de amônia quaternário.	A presença desses compostos nos materiais foi capaz de inibir o crescimento bacteriano, reduzir a formação de biofilmes e a viabilidade bacteriana em comparação com os materiais convencionais. Além disso, os testes de adesão bacteriana demonstraram uma menor capacidade das bactérias em aderir à superfície dos materiais contendo os compostos de amônia quaternário. A avaliação da viabilidade bacteriana em contacto com os materiais modificados confirmou a eficácia desses materiais na eliminação ou inibição do crescimento bacteriano.	A eficácia dos compostos de amônia quaternário em conferir propriedades antibacterianas aos materiais poliméricos ao longo do tempo, sem comprometer a sua integridade estrutural. Além disso, a capacidade dos materiais modificados de manter a atividade antibacteriana em toda a sua extensão, mesmo após desgaste superficial, é um ponto positivo que ressalta a robustez e eficácia desses materiais na prevenção de doenças orais. A necessidade de estudos adicionais para avaliar a eficácia a longo prazo, a estabilidade mecânica e a aplicabilidade clínica desses materiais são necessários.
27. [46] Nikolaidis, A.K., Koulaouzidou, E.A. and D.S.	O objetivo deste estudo foi a síntese e caracterização de nanoargilas organomodificadas com grupos metacrílicos adequados para	Metacrilatos de quaternário de amônia foram sintetizados e caracterizados por meio de ressonância magnética nuclear de prótons e espectroscopia por infravermelhos transformada de	Os espectros por infravermelhos transformada de Fourier confirmaram o sucesso da síntese dos metacrilatos de amônia quaternário. A análise de difração de raios X mostrou que as argilas organofílicas exibiram valores	Os resultados experimentais mostraram que a nanoargila foi modificada com sucesso com metacrilatos de amônia e silano. A combinação de dados de difração de raios X e análise termogravimétrica revelou um alto grau de intercalação e também de carga

Achillas et al. 2019	incorporação em nanocompósitos.	Fourier. Consequentemente, foram inseridos no espaço intercamadas da nanoargila através de uma reação de troca catiónica, enquanto o silano também foi utilizado para modificar a superfície. As nanoargilas organomodificadas produzidas foram caracterizadas por meio de difração de raios X, espectroscopia por infravermelhos transformada de Fourier e análise termogravimétrica.	mais elevados (até 1,78 nm) em comparação com a nanoargila bruta (1,37 nm), indicando uma intercalação realizada em cada caso. Os espectros de difração de raios X revelaram principalmente a presença de grupos funcionais metacrílicos em todas as nanoargilas. As curvas de análise termogravimétrica verificaram as diferentes estabilidades térmicas das argilas organofílicas devido à diversidade de seus modificadores orgânicos.	orgânica metacrilada. Esses fenômenos podem favorecer uma boa dispersão e alto grau de polimerização de nanoargilas com monômeros de resinas dentárias, tornando-as materiais potencialmente úteis para o desenvolvimento de nanocompósitos dentários avançados. Além disso, o artigo destaca que os compostos de quaternário de amônia, com adequados constituintes alquílicos, são eficazes como desinfetantes catiônicos para prevenir o crescimento de microrganismos.
28. [33] Pontons-Melo, J.C., et al. 2023	Avaliar as propriedades antibacterianas e remineralizadoras de um compósito experimental de resina contendo brometo de miristiltrimetilamônia (MYTAB) e alfa-fosfato tricálcico (α -TCP).	- Resinas compostas experimentais compostas por 75% em peso de Bisfenol A-Glicidil Metacrilato (BisGMA) e 25% em peso de Dimetacrilato de Trietileno Glicol (TEGDMA). - Utilização de 1 mol% de Óxido de Difenilfosfina de Trimetilbenzoíla como fotoiniciador. - Adição de Butil-hidroxitolueno (BTH) como inibidor de polimerização. - Partículas de sílica (1,5% em peso) e vidro de bário (65% em peso) como cargas inorgânicas. - Incorporação de α-TCP (10% em peso) e MYTAB (5% em peso) no compósito para efeitos remineralizadores e antibacterianos. - Formulação de grupos experimentais e controle.	1. Não houve redução no grau de conversão (DC) com a incorporação de MYTAB e α-TCP, com todos os grupos apresentando pelo menos 60% de DC. 2. A adição de MYTAB e α-TCP resultou em efeitos antibacterianos e remineralizadores, reduzindo a formação de biofilme nas amostras e estimulando a formação de grupos fosfato nas superfícies. 3. A imersão das amostras no fluido corporal simulado (SBF) resultou num aumento na deposição mineral, indicando a capacidade do compósito de promover a remineralização. 4. A solubilidade controlada do α-TCP foi destacada como um fator importante para o impacto da adição de fosfato de cálcio nos compósitos à base de metacrilato, com efeitos reduzidos a	A adição de MYTAB e α-TCP ao compósito de resina promoveu efeitos remineralizadores e antibacterianos podendo ser uma estratégia eficaz para desenvolver compósitos bioativos com propriedades aprimoradas para aplicações clínicas.

29. [34] P. Ramburrun et al. 2021	Abordar as pesquisas mais recentes no desenvolvimento de materiais biocompatíveis antimicrobianos e antifouling para aplicações dentárias. O foco principal foi discutir as estratégias e avanços na criação de materiais que possam combater o crescimento de microrganismos patogênicos, a formação de biofilmes e, consequentemente, prevenir doenças orais e dentárias resultantes de infecções bacterianas secundárias.	- Pesagem dos componentes, mistura manual, sonicação e polimerização. - Análises de caracterização do compósito. Estes métodos foram empregues para desenvolver o compósito experimental e avaliar as suas propriedades antibacterianas e remineralizadoras.	longo prazo nas propriedades dos materiais. 5. A combinação dos efeitos antibacterianos do MYTAB com as propriedades remineralizadoras do α-TCP mostrou potencial para proteger e remineralizar a estrutura dentária, inibindo a formação de biofilme.	
		Síntese de materiais poliméricos antimicrobianos, QACs, para aplicações dentárias. Além disso, foram exploradas estratégias para o desenvolvimento de resinas compostas e adesivos antimicrobianos não lixiviantes, visando manter baixa citotoxicidade e as propriedades mecânicas ideais após a polimerização. Os métodos empregados envolveram a incorporação de monômeros de QACs em resinas compostas dentárias, bem como a avaliação da citotoxicidade desses materiais em diferentes tipos de células, como fibroblastos, células odontoblasticas e células pulpares humanas. Além disso, foram realizados estudos de compatibilidade celular para avaliar a resposta das células a esses materiais sob diferentes condições mecânicas e químicas.	Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que a modificação de resinas dentárias com QACs resultou em materiais com propriedades antimicrobianas aprimoradas, mantendo baixa citotoxicidade e propriedades mecânicas adequadas. Em particular, a incorporação de QACs em resinas dentárias resultou em materiais com atividade antimicrobiana suficiente e baixa citotoxicidade em concentrações específicas, como 2,5%. Além disso, os materiais desenvolvidos apresentaram capacidade de combater o crescimento de microrganismos patogênicos e a formação de biofilmes, tornando-os promissores para aplicações dentárias.	Os QACs, revelaram atividade antibacteriana por contato em toda a extensão do material, mantendo a integridade mecânica adequada. Desafios como a citotoxicidade dos QACs podem ser reduzidos melhorando a resistência das ligações covalentes com a resina para evitar a lixiviação de monômeros. Estudos extensivos de citocompatibilidade de monômeroslixiviáveis em resposta a stress mecânico e químico em células pulpares, gengivais e fibroblásticas, bem como odontoblastos, ainda são necessários.

30. [47] Li, F., et al. 2013	Investigar a atividade antibacteriana de dois monómeros antibacterianos, metacrilato de dimetilaminododecil (DMADDM) e dimetacrilato de dimetilamôniometil (DMAEDM), contra oito espécies diferentes de patógenos orais pela primeira vez e também avaliar a citotoxicidade do DMAEDM e DMADDM.	DMAEDM e DMADDM foram sintetizados pela reação de um grupo amina terciária com um haleto orgânico. Foram testadas MIC e MBC contra oito espécies de bactérias. A determinação do tempo de morte foi realizada para examinar a cinética bactericida. A citotoxicidade de monómeros foi avaliada em fibroblastos gengivais humanos (HGF).	DMADDM mostrou forte atividade bactericida contra todas as bactérias, com MIC de 1,2–9,8 µg/mL. O DMAEDM apresentou MIC de 20–80 mg/mL. As determinações de tempo de eliminação indicaram que DMADDM e DMAEDM tiveram efeitos de morte rápida contra oito espécies de bactérias e eliminaram todas as bactérias em 30 minutos na concentração de 4 vezes CBM. A concentração letal mediana para DMADDM e DMAEDM foi entre 20 e 40 µg/mL, que foi 20 vezes maior que 1–2 µg/mL para o controle BisGMA.	DMADDM e DMADDM foram eficazes na inibição de bactérias, mas o DMADDM teve uma potência maior que o DMAEDM. Diferente eficácia de eliminação foi encontrada contra diferentes espécies de bactérias. DMAEDM e DMADDM apresentaram uma citotoxicidade muito menor que BisGMA, portanto, ambos são promissores para o uso em agentes de ligação e outros materiais restauradores/preventivos.
31. [47, 48] Wang, S., et al. 2018	Investigar a resistência a fármacos de <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Streptococcus sanguinis</i> e <i>Streptococcus gordonii</i> contra o metacrilato de dimetilaminohexadecilo (DMAHDM) e avaliar pela primeira vez biofilmes em resinas com exposições repetidas durante 20 passagens, ou seja, 20 ciclos de exposição das bactérias ao agente antibacteriano.	Incluíram a síntese do DMAHDM e do DMADDM (1-(dimetilamino) dodecano), bem como a realização de testes com bactérias planctônicas e biofilmes. O DMAHDM e o DMADDM foram sintetizados utilizando uma reação de Menshutkin modificada. As bactérias foram expostas ao DMAHDM, DMADDM e à clorexidina, e os biofilmes foram cultivados em resina contendo 3% de DMAHDM. Para testar o crescimento de biofilmes nas superfícies de resina polimerizada, foram fabricados discos de resina contendo DMAHDM. A resistência a medicamentos foi avaliada utilizando bactérias sobreviventes de passagens anteriores como inóculo para as passagens subsequentes.	O presente estudo mostrou que não houve resistência a medicamentos entre <i>S. mutans</i> e <i>S. sanguinis</i> planctônicos contra DMAHDM, DMAHDM ou CHX durante exposições repetidas a concentrações subinibitórias. A <i>S. gordonii</i> desenvolveu uma resistência moderada ao DMADDM e à CHX, mas não desenvolveu resistência ao DMAHDM. Por outro lado, o DMADDM induziu resistência em <i>S. gordonii</i> , com aumento da CIM de 12,5 µg/mL para 25 µg/mL, enquanto a CIM para o DMAHDM permaneceu constante em 3,125 µg/mL. Além disso, os biofilmes de <i>S. mutans</i> em resina contendo DMAHDM apresentaram uma redução significativa de UFC em comparação com a resina de controle sem DMAHDM.	As conclusões do estudo indicaram que o DMAHDM não induziu resistência a medicamentos em bactérias orais das passagens 1 a 20, enquanto o DMADDM e a clorexidina mostraram indução de resistência em <i>S. gordonii</i> . Além disso, os biofilmes em resina contendo DMAHDM apresentaram uma redução significativa de unidades formadoras de colônias, sem alterações significativas ao longo de 20 passagens. Portanto, o DMAHDM mostrou ser promissor para aplicações dentárias devido à sua potente atividade antibacteriana e ausência de resistência a medicamentos.

Tabela 2: Avaliação do risco de viés

Artigo	Design	ROB Tool	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
Featherstone 2022	nRCT	ROBINS-9	?	?	−	−	?	−	?	−
Zhang 2018	nRCT	ROBINS-9	?	?	−	−	?	?	?	−
Nikolaidis 2021	nRCT	ROBINS-9	+	?	?	+	?	?	+	?
Chrószcz-Porębska 2023	nRCT	ROBINS-9	+	?	+	?	+	?	?	?
M. Saridou 2023	nRCT	ROBINS-9	?	?	+	+	?	?	?	?
Zhang 2015	nRCT	ROBINS-9	?	?	+	+	?	?	?	?
T. Hoshika 2014	nRCT	ROBINS-9	?	?	+	+	?	?	?	?
Makvandi 2018	nRCT	ROBINS-9	−	+	?	+	?	?	?	−
Zhou, H. 2013	nRCT	ROBINS-9	+	+	+	?	+	?	?	?
He, J. 2015	nRCT	ROBINS-9	+	+	+	+	+	+	+	+
Bienek, D.R. 2019	nRCT	ROBINS-9	+	+	+	?	?	?	+	?
Campos 2020	nRCT	ROBINS-9	?	+	?	+	?	?	?	?
He, X. 2022	nRCT	ROBINS-9	+	?	+	+	+	+	?	?
J. He 2013	nRCT	ROBINS-9	+	+	+	+	+	?	?	?
Li, F. 2013	nRCT	ROBINS-9	?	+	+	?	?	?	?	?

Tabela 2: Avaliação do risco de viés

Artigo	Design	ROB Tool	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
Makvandi, P. 2016	nRCT	ROBINS-9	+	+	+	?	?	?	+	?
X. Liang 2014	nRCT	ROBINS-9	+	+	+	+	+	+	+	+
Barszczewska-Rybarek 2021	nRCT	ROBINS-9	+	?	+	?	?	?	?	?
Makvandi 2015	nRCT	ROBINS-9	?	+	?	+	?	?	?	?
He, Jingwei 2014	nRCT	ROBINS-9	?	+	?	+	?	?	?	?
Chrószcz, M.W. 2021	nRCT	ROBINS-9	+	+	+	+	+	?	?	?
Fu, W. 2022	nRCT	ROBINS-9	+	+	+	?	+	?	?	?
T. Qiu 2014	nRCT	ROBINS-9	+	+	+	?	+	?	?	?
Pinto, D.S. 2019	nRCT	ROBINS-9	+	?	+	?	+	?	+	?
ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ, Αλέξανδρος 2021	nRCT	ROBINS-9	?	+	+	+	?	?	?	?
Mitwalli 2020	nRCT	ROBINS-9	?	?	−	?	−	−	?	−

Tabela 2: Avaliação do risco de viés

Artigo	Design	ROB Tool	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
Nikolaidis 2019	nRCT	ROBINS-9	?	+	?	+	?	?	?	?
Pontons-Melo 2023	nRCT	ROBINS-9	+	+	+	?	+	?	?	?
P. Ramburrun 2021	nRCT	ROBINS-9	?	?	−	?	?	?	?	−
Li, F 2013	nRCT	ROBINS-9	+	+	+	?	+	?	?	?
Wang, S. 2018	nRCT	ROBINS-9	+	+	+	+	+	?	?	?

Legenda: + Baixo risco; ? Algumas preocupações; − Alto risco; Domínios ROBINS-9 - D1, confusão; D2, seleção dos participantes; D3, classificação das intervenções; D4, desvios das intervenções pretendidas; D5, dados em falta; D6, medição dos resultados; D7, seleção do resultado comunicado.