



CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS

MESTRADO ACADÊMICO EM CIÊNCIAS ODONTOLÓGICAS

LARA RABELO ARAGÃO

**AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL DE COMPOSTOS BIOATIVOS COM
APLICABILIDADE TERAPÊUTICA NA ODONTOLOGIA RESTAURADORA**

FORTALEZA

2025

LARA RABELO ARAGÃO

AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL DE COMPOSTOS BIOATIVOS COM
APLICABILIDADE TERAPÊUTICA NA ODONTOLOGIA
RESTAURADORA

Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado Acadêmico em Ciências
Odontológicas do Centro
Universitário Christus, como um dos
requisitos exigidos para a obtenção
do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Jiovanne
Rabelo Neri

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Centro Universitário Christus - Unichristus
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do
Centro Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A659a Aragão, Lara Rabelo.
 AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL DE COMPOSTOS
 BIOATIVOS COM APLICABILIDADE TERAPÊUTICA NA
 ODONTOLOGIA RESTAURADORA / Lara Rabelo Aragão. - 2025.
 56 f. : il. color.

 Dissertação (Mestrado) - Centro Universitário Christus -
 Unichristus, Mestrado em Ciências Odontológicas, Fortaleza, 2025.
 Orientação: Prof. Dr. Jiovanne Rabelo Neri.
 Área de concentração: Ciências Odontológicas.

 1. teste de biocompatibilidade. 2. compostos bioativos vegetais. 3.
 resina composta. I. Título.

CDD 617.6

LARA RABELO ARAGÃO

AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL DE COMPOSTOS BIOATIVOS COM
APLICABILIDADE TERAPÊUTICA NA ODONTOLOGIA RESTAURADORA

Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado Acadêmico em Ciências
Odontológicas do Centro Universitário
Christus, como requisito para a obtenção
do título de mestre em Odontologia.

Aprovada em: 29/07/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jioavanne Rabelo Neri (orientador)
Centro Universitário Christus (Unichristus)

Prof. Dra. Maria Elisa Martins Moura
Centro Universitário Christus (Unichristus)

Prof. Dr. André Mattos de Brito Souza
Universidade de Fortaleza (Unifor)

"Tenho em mim todos os sonhos do mundo."

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha instituição **Unichristus**, a todo o corpo docente do mestrado, obrigada por serem presentes e solícitos para conosco. Obrigada por terem contribuído com mais essa formação minha.

À **Universidade Federal do Ceará (UFC)** e ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO)**, obrigada por me permitir realizar e me apaixonar por esse mundo da pesquisa.

Agradeço à **Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP)** pelo apoio financeiro concedido por meio da bolsa de fomento, que foi essencial para a realização deste trabalho. O incentivo à pesquisa científica promovido por esta instituição representa um importante alicerce para o avanço do conhecimento e para a formação de pesquisadores comprometidos com a transformação da realidade acadêmica e social.

A **Deus**, minha eterna gratidão. Por me fortalecer nos momentos de incerteza, por iluminar meu caminho e me lembrar diariamente do propósito por trás de cada passo dado. Sem Sua presença constante, nada disso teria sido possível.

À minha família, meus pais, **Aragão e Estefania**. Obrigada por me ensinarem o valor da dedicação, dos estudos, da fé e do amor incondicional. À minha irmã **Yasmin**, minha companheira de vida, obrigada por me inspirar, me apoiar e celebrar cada conquista como se fosse sua.

Ao meu orientador e esposo, **Jiovanne**. Não há palavras que consigam traduzir o quanto sou grata por ter você ao meu lado em tantas dimensões da vida. Obrigada por me guiar com sabedoria e paciência no mestrado, e por me apoiar com tanto amor fora dela. Seu incentivo constante foi o que me manteve firme nos momentos mais desafiadores.

Aos meus amigos da equipe **Basic: André, José Vitor, Mateus e Jiovanne**. Obrigada por partilharem conhecimentos, trocas sinceras e tantos momentos leves e especiais que tornaram essa trajetória mais rica e significativa.

E à minha querida **Thifany**, minha companheira de quatro patas, que agora está no céu. Sua presença doce e seu amor silencioso fizeram toda a diferença em todas as minhas fases de colégio, faculdade, especialização e mestrado. Sinto sua falta todos os dias, mas carrego você comigo em cada lembrança e em cada conquista.

RESUMO

O primeiro artigo teve como objetivo avaliar o efeito biomodificador da rutina, extraída da *Dimorphandra gardneriana*, sobre a resistência à tração e a variação de cor do colágeno dentinário. Utilizando 40 terceiros molares hígidos e previamente desmineralizados, os espécimes foram tratados com diferentes concentrações de rutina (0,004%, 0,008% e 0,0125%) por variados tempos (1, 30 e 60 minutos). Os resultados demonstraram um aumento significativo da resistência à tração nos grupos tratados com rutina, sem alteração perceptível da cor, independentemente da concentração e do tempo de exposição. Conclui-se que a biomodificação com rutina aumentou a resistência mecânica do colágeno dentinário sem comprometer sua estética, revelando seu potencial como agente biomodificador eficaz e seguro para uso odontológico. Já o segundo artigo avaliou o grau de conversão (GC) e a biocompatibilidade (BC) de resinas compostas fluidas contendo partículas bioativas, Beautifil Flow Plus F00 (F00), F03 e Filtek Supreme (FS). O GC foi determinado por espectroscopia Raman, e a BC foi avaliada por meio de implantes subcutâneos em ratas Wistar, com análises histológicas aos 7, 14 e 28 dias. Os resultados mostraram que as resinas F00 e F03 apresentaram melhor resposta biológica, com menor inflamação, menor formação de tecido de granulação e maior presença de fibrose em comparação à FS. Além disso, F00 demonstrou um grau de conversão superior ao da FS. Conclui-se que as resinas compostas fluidas e bioativas testadas são alternativas promissoras para a prática odontológica, por aliarem boa biocompatibilidade tecidual e elevado grau de conversão, favorecendo seu desempenho clínico. Em conjunto, os estudos evidenciam o potencial de inovações tanto na modificação do colágeno dentinário por compostos naturais como na formulação de materiais restauradores com propriedades bioativas, contribuindo para tratamentos mais eficazes, duráveis e biologicamente seguros.

Palavras-Chaves: teste de biocompatibilidade; compostos bioativos vegetais; resina composta.

ABSTRACT

This work brings together two studies that investigate distinct yet complementary strategies for improving dental materials. The first article aimed to evaluate the biomodifying effect of rutin, extracted from *Dimorphandra gardneriana*, on the tensile strength and color variation of dentin collagen. Forty sound and unerupted third molars were used to prepare rectangular dentin collagen specimens ($0.5 \times 1.7 \times 6.0$ mm), which were previously demineralized with 10% phosphoric acid for five hours. The specimens were divided into groups and immersed in aqueous solutions of rutin (0.004%, 0.008%, and 0.0125%) or distilled water (control) for different durations (1, 30, or 60 minutes). The results showed a significant increase in tensile strength in all rutin-treated groups compared to the control, with no noticeable color change, regardless of concentration or immersion time. It was concluded that biomodification with rutin enhanced the mechanical strength of dentin collagen without affecting its esthetics, indicating its potential as an effective and safe biomodifying agent for dental applications. The second article evaluated the degree of conversion (DC) and biocompatibility (BC) of flowable resin composites containing bioactive particles, Beautifil Flow Plus F00 (F00), F03, and Filtek Supreme (FS). DC was assessed by Raman spectroscopy, and BC was evaluated through subcutaneous implantation in Wistar rats, with histological analysis performed at 7, 14, and 28 days. The results showed that F00 and F03 exhibited a better biological response, with reduced inflammation, less granulation tissue formation, and increased fibrosis compared to FS. Additionally, F00 demonstrated a significantly higher degree of conversion than FS. The study concluded that the tested bioactive flowable resin composites are promising alternatives for dental practice due to their favorable tissue biocompatibility and high degree of conversion, which may contribute to improved clinical performance. Together, these studies highlight the potential of innovations both in dentin collagen modification using natural compounds and in the development of restorative materials with bioactive properties, contributing to more effective, durable, and biologically safe dental treatments.

Keywords: biocompatibility test; plant bioactive compounds; composite resin.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO GERAL.....	10
2.1	OBJETIVO GERAL.....	13
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	13
3.	CAPÍTULOS.....	14
3.1.	CAPÍTULO 1.....	15
	EFEITO BIOMODIFICADOR DA RUTINA EXTRAÍDA DA DIMORPHANDRA GARDNERIANA SOBRE A RESISTÊNCIA À TRAÇÃO E A VARIAÇÃO DE COR DO COLÁGENO DENTINÁRIO.	
3.2.	CAPÍTULO 2.....	32
	RESINAS COMPOSTAS FLUÍDAS CONTENDO PARTÍCULAS BIOATIVAS SÃO DE FATO BIOCOMPATÍVEIS?	
4.	CONCLUSÃO GERAL.....	51
5.	REFERÊNCIAS.....	52

1. INTRODUÇÃO GERAL

A busca por materiais restauradores que transcendam a função puramente reconstrutiva e atuem ativamente na regeneração, proteção e manutenção da estrutura dentária tem impulsionado uma mudança paradigmática na Odontologia contemporânea (AUNG et al., 2022; BARRETO et al., 2020). Nesse novo cenário, materiais bioativos ganham protagonismo por sua capacidade de interagir biologicamente com os tecidos orais, promovendo efeitos terapêuticos mensuráveis, como remineralização, modulação inflamatória e controle microbiano local (ALBAQAMI et al., 2023; ALI et al., 2022).

Dentre os materiais inorgânicos, os vidros bioativos representam uma das mais relevantes inovações tecnológicas aplicadas à Odontologia (BRACKETT et al., 2012). Compostos por uma matriz silicato-fosfato-cálcio, esses materiais apresentam liberação controlada de íons terapêuticos (Ca^{2+} , PO_4^{3-} , F^- , Sr^{2+}), que favorece a formação de hidroxiapatita, restabelecendo a mineralização da dentina desmineralizada e promovendo selamento biológico (BRAGA et al., 2023). Versões avançadas, como o vidro com superfície pré-reagida (*Surface Pre-Reacted Glass* – SPRG), incorporam elementos como estrôncio e flúor em sua formulação, demonstrando propriedades adicionais de supressão de acidogenicidade bacteriana e aumento da resistência à degradação proteolítica, o que justifica seu uso em resinas compostas, selantes e adesivos dentinários (CEBE et al., 2015; CHEN et al., 2014).

As partículas de vidro com superfície pré-reagida (SPRG) representam uma inovação significativa no desenvolvimento de materiais restauradores bioativos. Sua formulação tem início na síntese de um vidro fluoroaluminossilicato, composto por óxidos como SiO_2 , Al_2O_3 , SrO e fluoretos, fundidos a altas temperaturas ($\sim 1400^\circ\text{C}$) para formar uma matriz vítrea homogênea. Após o resfriamento, o material é triturado e classificado em partículas finas, com tamanho médio entre 0,5 e 5 μm (CEBE et al., 2015). O diferencial do SPRG está na etapa seguinte: as partículas de vidro são parcialmente reagidas em solução aquosa de ácido poliacrílico, promovendo a formação de uma camada superficial de gel de poliácido metálico — rica em íons de estrôncio, alumínio e flúor — enquanto o núcleo da partícula permanece intacto (FUJIMOTO et al., 2010; NAKAJO et al., 2009).

Esse processo de pré-reação controlada cria partículas funcionalizadas com capacidade de liberar íons de forma sustentada ao longo do tempo, favorecendo a formação de hidroxiapatita, a neutralização de ácidos e a inibição do crescimento bacteriano. Após a reação superficial, as partículas são lavadas, secas e incorporadas a diferentes matrizes restauradoras, como resinas compostas, adesivos dentinários ou cimentos. A presença dessas partículas nos materiais clínicos agrega propriedades bioativas sem comprometer sua estabilidade física, tornando o SPRG um recurso promissor para restaurar tecidos dentários de forma terapêutica, minimamente invasiva e potencialmente regenerativa (CEBE et al., 2015; CHEN et al., 2014; FUJIMOTO et al., 2010).

Paralelamente ao desenvolvimento de materiais sintéticos bioativos, compostos naturais têm despertado crescente interesse na Odontologia (COLCERIU et al., 2019). Flavonoides e polifenóis, amplamente encontrados em frutas, vegetais e outras fontes naturais, demonstram efeitos benéficos à saúde bucal, como a inibição do crescimento de microrganismos patogênicos e a redução da inflamação gengival (COLCERIU et al., 2019; DIONYSOPOULOS et al., 2013). Suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas reforçam seu potencial como coadjuvantes na manutenção da integridade dos tecidos orais (DIONYSOPOULOS et al., 2013).

Dentre os compostos naturais, a rutina (quercetina-3-O-rutinósido) — um flavonoide glicosilado encontrado em frutas cítricas, trigo sarraceno e chá verde — tem mostrado efeitos biológicos relevantes para a saúde bucal (DIONYSOPOULOS et al., 2013). Essa molécula apresenta propriedades anti-inflamatórias e moduladoras da matriz extracelular, sendo capaz de inibir a degradação do colágeno por meio da redução da atividade das metaloproteinases de matriz (MMPs). Esse efeito pode contribuir diretamente para a estabilidade da camada híbrida em restaurações adesivas, aumentando sua longevidade e resistência ao desgaste mecânico (DÁVILA et al., 2020).

Além disso, estudos indicam que a rutina pode exercer um papel protetor contra o estresse oxidativo induzido por processos inflamatórios, o que a torna uma candidata promissora para aplicação em adesivos dentinários, materiais restauradores e agentes terapêuticos voltados à preservação da estrutura dentária e à prevenção da degradação da dentina (DÁVILA et al., 2020; ENRICH et al., 2024).

Diante do exposto, a incorporação de compostos bioativos na Odontologia representa um avanço significativo no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Além de proporcionarem benefícios na prevenção e no tratamento de lesões dentárias, esses materiais

desempenham um papel fundamental na promoção da saúde bucal de forma ampla. A investigação contínua sobre seus mecanismos de ação e aplicabilidade clínica é essencial para garantir o desenvolvimento de soluções cada vez mais seguras, eficazes e sustentáveis para a prática odontológica.

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, experimentalmente, os compostos bioativos rutina e partículas de vidro com superfície pré-reagida (SPRG) quanto à sua aplicabilidade terapêutica na Odontologia Restauradora.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Isolar e purificar a rutina presente nas sementes de *Dimorphandra gardneriana* por meio de técnicas cromatográficas.
- Avaliar o efeito da rutina, em diferentes concentrações, sobre a resistência à tração do colágeno dentinário, comparando os resultados entre os grupos experimentais.
- Analisar a variação de cor do colágeno dentinário antes e após a aplicação da rutina em distintas concentrações, por meio de método qualitativo.
- Avaliar a biocompatibilidade das resinas fluídas contendo partículas bioativas por meio da análise histológica do processo inflamatório em tecido subcutâneo.
- Analisar a resposta tecidual (inflamação, formação de tecido de granulação e fibrose) entre os grupos experimentais e o grupo controle.
- Avaliar o grau de conversão dos grupos experimentais e do grupo contendo partículas bioativas.
- Relacionar os achados de biocompatibilidade com os valores de grau de conversão.

3. CAPÍTULOS

Esta dissertação está baseada no regimento interno do Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Odontológicas do Centro Universitário Christus, que regulamenta o formato alternativo para dissertação de mestrado e permite a inserção de artigos científicos de autoria ou co-autoria do candidato. Assim sendo, esta dissertação é composta de dois capítulos contendo um artigo científico, cada. que serão submetidos para publicação conforme descrito abaixo:

Capítulo 1. Efeito biomodificador da rutina extraída da *dimorphandra gardneriana* sobre a resistência à tração e a variação de cor do colágeno dentinário

O presente artigo será submetido à publicação na revista “International Journal of Dentistry”.

Capítulo 2. Resinas compostas fluidas contendo partículas bioativas são de fato biocompatíveis?

O presente artigo será submetido à publicação na revista “Brazilian Dental Journal”.

3.1 CAPÍTULO 1

EFEITO BIOMODIFICADOR DA RUTINA EXTRAÍDA DA *DIMORPHANDRA GARDNERIANA* SOBRE A RESISTÊNCIA À TRAÇÃO E A VARIAÇÃO DE COR DO COLÁGENO DENTINÁRIO

Autores:

Lara R. Aragão¹; Isabely B. Freitas¹; Isabella R. S. Leão², Selene M. de Moraes³, Solange de O. Pinheiro³, Ícaro G. P. Vieira³, Wildson M. B. da Silva^{1,3}, Paulo G. B. Silva^{1,2,4}, Marcelo V. S. Lemos⁴, Sérgio L. Santiago⁴; Jiovanne R. Neri^{1,2,5,*}.

Filiações:

1. Curso de Odontologia, Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, Ceará, Brasil.
2. Mestrado em Ciências Odontológicas, Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, Ceará, Brasil.
3. Mestrado em Biotecnologia, Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Ceará, Brasil.
4. Departamento de Dentística Restauradora, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.
5. Curso de Odontologia, Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brasil.

*Autor de correspondência:

Jiovanne Rabelo Neri

Rua João Adolfo Gurgel, 133 – Cocó

60190-060 Fortaleza, CE - Brasil

E-mail: jiovanne@hotmail.com

Fax: +55853265-8100

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito biomodificador da rutina, extraída de *Dimorphandra gardneriana*, sobre a resistência à tração e a variação de cor do colágeno dentinário. Foram utilizados 40 terceiros molares hígidos e não irrompidos, a partir dos quais foram confeccionados espécimes retangulares de colágeno dentinário ($0,5 \times 1,7 \times 6,0$ mm), previamente desmineralizados em ácido fosfórico 10% por 5 horas. Os espécimes foram divididos em grupos e imersos em soluções aquosas de rutina (0,004%, 0,008% ou 0,0125%) ou em água destilada (controle), por diferentes tempos (1, 30 ou 60 minutos). Após o tratamento, foram lavados e submetidos ao teste de resistência à tração em máquina universal (1 mm/min). A análise estatística foi realizada por ANOVA de dois critérios e teste de Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$). Para a análise qualitativa de cor, os espécimes foram fotografados antes e após o tratamento, sob condições padronizadas. A extração resultou em 12,42 g de rutina a partir das sementes da planta. Os grupos tratados com rutina apresentaram valores significativamente maiores de resistência à tração em comparação ao controle ($p < 0,05$), sem diferenças entre si quanto à concentração e ao tempo ($p > 0,05$). Não foram observadas alterações perceptíveis de cor em nenhum dos grupos tratados com rutina. Conclui-se que a biomodificação com rutina extraída da *Dimorphandra gardneriana* aumentou a resistência à tração e não alterou a cor do colágeno dentinário.

Palavras-chaves: rutina; colágeno; biomodificação; resistência à tração; estabilidade; compostos bioativos vegetais; resina composta.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the biomodifying effect of rutin, extracted from *Dimorphandra gardneriana*, on the tensile strength and color variation of dentin collagen. Forty sound, unerupted third molars were used to prepare rectangular dentin collagen specimens ($0.5 \times 1.7 \times 6.0$ mm), previously demineralized in 10% phosphoric acid for 5 hours. The specimens were divided into groups and immersed in aqueous rutin solutions (0.004%, 0.008%, or 0.0125%) or distilled water (control) for different durations (1, 30, or 60 minutes). After treatment, the specimens were rinsed and subjected to tensile strength testing using a universal testing machine (1 mm/min). Statistical analysis was performed using two-way ANOVA and the Student-Newman-Keuls test ($p < 0.05$). For qualitative color analysis, specimens were photographed before and after treatment under standardized conditions. The extraction process yielded 12.42 g of rutin from the plant seeds. The rutin-treated groups showed significantly higher tensile strength values compared to the control ($p < 0.05$), with no significant differences among the treated groups regarding concentration or exposure time ($p > 0.05$). No perceptible color changes were observed in any of the rutin-treated groups. It was concluded that biomodification with rutin extracted from *Dimorphandra gardneriana* increased the tensile strength of dentin collagen without altering its color.

Keywords: rutin; collagen; biomodification; tensile strength; stability; plant bioactive compounds; composite resin.

INTRODUÇÃO

A biomodificação dentinária é uma abordagem terapêutica baseada nos princípios da biomimética, cujo objetivo é reforçar a estrutura da matriz colagenosa por meio da modulação química e mecânica do colágeno dentinário [1]. Essa estratégia visa prolongar a estabilidade da interface adesiva, especialmente ao enfrentar os desafios relacionados à degradação enzimática e oxidativa [1,2]. Evidências sugerem que determinados agentes bioativos naturais são capazes de aumentar as ligações cruzadas entre fibras colágenas, inibir a atividade de metaloproteinases de matriz (MMPs), reduzir o estresse oxidativo e melhorar a resistência à tração da dentina [3,4,5].

Grande parte dessas substâncias biomodificadoras é encontrada em fontes naturais, como frutas, sementes, vegetais e flores [6,7]. Sua ação compreende a estabilização da matriz colagenosa e a inibição enzimática, contribuindo diretamente para o aumento da durabilidade das restaurações adesivas [3]. Alguns desses compostos têm se mostrado eficazes também na elevação do módulo de elasticidade do colágeno e na melhoria da resistência mecânica do tecido dentinário [3,8].

A rutina, também conhecida como vitamina P, é um flavonoide glicosilado de origem vegetal com propriedades farmacológicas amplamente descritas, incluindo ação antioxidante, anti-inflamatória e estabilizadora capilar [5,6,7]. Além de seus efeitos sistêmicos, estudos recentes demonstram que a rutina atua como agente biomodificador, sendo capaz de inibir MMPs, reduzir o estresse oxidativo e promover ligações cruzadas no colágeno [3,4,8]. Em modelos biológicos, sua aplicação resultou no aumento do módulo de elasticidade da matriz colagenosa, o que reforça sua aplicabilidade em tecidos dentários [7,8].

Embora biomodificadores naturais como o epigallocatequina-3-galato (EGCG) e a proantocianidina (PA) tenham demonstrado eficácia na estabilização da dentina, essas substâncias apresentam limitações importantes, como escurecimento do substrato dentinário e instabilidade química, o que restringe sua aplicação clínica, especialmente em áreas estéticas [4,6,9]. A manutenção da cor dentinária após o uso de agentes biomodificadores é um aspecto crítico em restaurações diretas, porém, até o momento, não há evidências na literatura que avaliem a estabilidade de cor do colágeno dentinário após a aplicação tópica de rutina. Nesse contexto, a possibilidade de potencializar propriedades mecânicas sem comprometer a estética

posiciona a rutina como uma alternativa promissora para incorporação em adesivos dentinários e materiais restauradores bioativos.

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar efeito biomodificador da rutina extraída da *Dimorphandra gardneriana* sobre a resistência à tração e a variação de cor do colágeno dentinário. As hipóteses nulas testadas foram que: 1) Não haverá diferença entre os grupos quanto a resistência a tração do colágeno dentinário e 2) A aplicação de rutina, em diferentes tempos e concentrações, não irá interferir na coloração do colágeno dentinário.

MATERIAIS E MÉTODOS

Extração da rutina

Cento e cinquenta gramas de sementes de *dimorphandra gardneriana* foram adicionados a um extrator Soxhlet, juntamente com os seguintes solventes: hexano, acetato de etilo, metanol e água, para promover a extração da rutina. Os solventes foram concentrados num evaporador rotativo. Após análise dos extratos por cromatografia em camada delgada (TLC), os extratos de acetato de etila e metanol foram combinados e dispersos em 200 mL de água fria. Após agitação, a mistura foi filtrada, o resíduo resultante foi lavado com mais 100 mL de água. Após filtragem, o resíduo foi seco num forno a 100° C, o material resultante foi sujeito a cromatografia sobre coluna de gel de sílica, e eluído com misturas de hexano, diclorometano, acetato de etilo e metanol com polaridade crescente. As fracções foram recolhidas e comparadas por TLC. Este método resultou na purificação da rutina.

Biomodificação e teste de tração do colágeno dentinário

Quarenta terceiros molares sadios não irrompidos foram coletados após o consentimento informado dos pacientes ter sido obtido sob um protocolo revisado e aprovado pelo Comitê de Ética local (Parecere nº 2.006.679). Os dentes selecionados foram armazenados em solução de timol a 0,1% e utilizados dentro de um mês após a extração.

Discos de dentina, com espessura de $1,7 \pm 0,1$ mm, foram obtidos a partir da porção coronária média de cada dente, usando um disco diamantado (Exttec modelo 12205; Exttec Corp., Enfield, CT, EUA) montado em uma cortadeira metalográfica (Isomet; Buehler, Lake Bluff, IL, EUA), sob refrigeração abundante. Posteriormente, cada disco foi seccionado obtendo-se, aproximadamente 4 espécimes retangulares com dimensões de 0,5 mm de espessura x 1,7 mm de largura x 6,0 mm de comprimento.

O processo de biomodificação dentinária foi executado de acordo com Bedran-Russo et al. (10). (Figura 1).

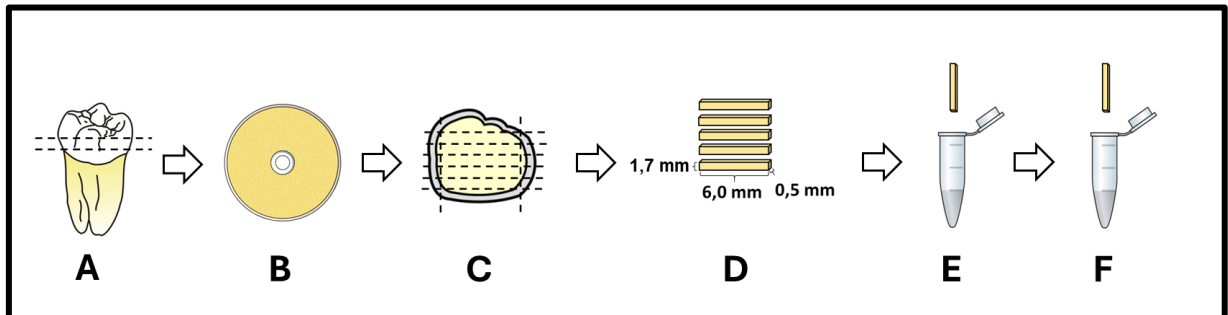


Figura 1. Metodologia de biomodificação dentinária: A) 40 terceiros molares humanos; B) Corte da oclusal dos dentes; C) Obtenção de discos de dentina; D) Obtenção de espécimes em forma de palito; E) Desmineralização dos espécimes (1 ml de ácido fosfórico a 10% - 5 horas); F) Biomodificação dentinária

Inicialmente, os espécimes foram, totalmente, desmineralizados em solução de ácido fosfórico a 10% (Ethical Laboratory, Fortaleza, CE, Brasil) durante 5 h. Os espécimes desmineralizados foram aleatoriamente divididos através de planilha do programa Excel 2019 para *Windows* (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) (Tabela 1). em 10 grupos ($n = 10$) de acordo com a solução de biomodificação de dentina (Tabela 1). Os espécimes de cada grupo foram imersos em 1,5 ml da solução biomodificadora: água destilada ou solução aquosa de rutina a 0,004%, 0,008% ou 0,0125%, nos tempos de 1 minuto, 30 minutos, 60 minutos. Após os tempos de biomodificação, os espécimes foram lavados com água destilada, durante 1 minuto, e secos com papel absorvente.

Tabela 1. Desenho experimental.

Grupos	Descrição
Água Destilada (Controle)	Aplicação de água destilada (pH 7,01) durante 1 minuto
Rutina 0,004% - 1 min	Aplicação de solução aquosa de rutina a 0,004% (pH 6,72) durante 1 minuto
Rutina 0,004% - 30 min	Aplicação de solução aquosa de rutina a 0,004% (pH 6,72) durante 30 minutos
Rutina 0,004% - 60 min	Aplicação de solução aquosa de rutina a 0,004% (pH 6,72) durante 60 minutos
Rutina 0,008% - 1 min	Aplicação de solução aquosa de rutina a 0,008% (pH 6,40) durante 1 minuto
Rutina 0,008% - 30 min	Aplicação de solução aquosa de rutina a 0,008% (pH 6,40) durante 30 minutos
Rutina 0,008% - 60 min	Aplicação de solução aquosa de rutina a 0,008% (pH 6,40) durante 60 minutos
Rutina 0,0125% - 1 min	Aplicação de solução aquosa de rutina a 0,0125% (pH 6,22) durante 1 minuto
Rutina 0,0125% - 30 min	Aplicação de solução aquosa de rutina a 0,0125% (pH 6,22) durante 30 minutos

Rutina 0,0125% - 60 min	Aplicação de solução aquosa de rutina a 0,0125% (pH 6,22) durante 60 minutos
-------------------------	--

Para o teste de tração, cada espécime de colágeno foi fixado com cola a base de cianoacrilato (Super Bonder Gel, Loctite, São Paulo, SP, Brasil) em um dispositivo de Geraldeli modificado. O dispositivo foi inserido em máquina de ensaio universal (EMIC 23-10; Instron Inc., Canton, MA, EUA) acionada velocidade de 1mm/min exercendo uma força de tração até a ruptura do espécime. A força exercida no momento da ruptura do espécime foi utilizada para calcular a resistência à tração do colágeno (MPa).

As análises estatísticas foram realizadas com o software Sigmastat 4.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA) para Windows. O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado a todos os grupos para analisar a distribuição normal dos dados, e o teste de Brown-Forsythe foi utilizado para verificar a homocedasticidade. Os valores de resistência a tração foram analisados estatisticamente por meio do teste de Análise de Variância de dois critérios (tempo e tratamento), e o teste de Student-Newman-Keuls foi utilizado para as comparações entre os grupos. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

Avaliação qualitativa da alteração de cor dos espécimes

Os espécimes de colágeno foram fotografados e analisados qualitativamente quanto à coloração, por um avaliador independente, antes e após o processo de biomodificação dentinária.

As fotografias foram realizadas por uma câmera fotográfica (T6i; Canon, São Paulo, SP, Brasil) com uma lente tipo macro 100mm (Canon, São Paulo, SP, Brasil) e um flash tipo twin (Macro twin lite MT-24EX Canon, São Paulo, SP, Brasil) acoplados com um filtro polarizador. Para padronizar as exposições fotográficas, os dentes foram mantidos a distância de 15 cm da lente e as configurações utilizadas foram as seguintes: ISO 200, F25, velocidade do obturador 1/125, flash manual e com exposição de $\frac{1}{2}$ e formato de imagem em RAW.

RESULTADOS

Teste de tração do colágeno dentinário biomodificado por rotina

A Tabela 2 é referente aos valores de resistência a tração do colágeno dentinário. Os resultados foram afetados pelo tratamento ($p < 0,001$; $F = 30,342$), mas não pelo tempo de biomodificação ($p = 0,956$; $F = 0,045$). As interações não foram estatisticamente significantes ($p = 0,743$; $F = 0,584$). Os valores de tração dos grupos com rotina foram significativamente maiores que os do controle ($p < 0,05$). No entanto, não houve diferença significativa entre os valores de tração dos grupos contendo rotina, independente da concentração e do tempo de biomodificação ($p > 0,05$).

Tabela 2. Valores de resistência a tração do colágeno dentinário (MPa $\pm$ DP (*)), de acordo com o tratamento e o tempo (n=15).

TRATAMENTO				
TEMPO	ÁGUA DESTILADA	RUTINA 0,004%	RUTINA 0,008%	RUTINA 0,0125%
1 MINUTO	2,71 $\pm$ 1,15 ^{A,a}	4,41 $\pm$ 0,89 ^{A,b}	4,40 $\pm$ 1,15 ^{A,b}	4,65 $\pm$ 1,20 ^{A,b}
30 MINUTOS	2,85 $\pm$ 1,00 ^{A,a}	4,81 $\pm$ 1,04 ^{A,b}	4,42 $\pm$ 1,21 ^{A,b}	4,31 $\pm$ 1,11 ^{A,b}
60 MINUTOS	2,60 $\pm$ 0,91 ^{A,a}	4,74 $\pm$ 1,24 ^{A,b}	4,77 $\pm$ 0,97 ^{A,b}	4,26 $\pm$ 1,32 ^{A,b}

Letras sobrescritas idênticas indicam ausência de diferença estatística entre os valores. Letras sobrescritas maiúsculas diferentes (análise nas colunas) e letras sobrescritas minúsculas diferentes (nas linhas) indicam diferenças estatisticamente significativas.

Avaliação qualitativa da alteração de cor dos espécimes

As figuras 3, 4 e 5 são referentes a avaliação qualitativa da alteração de cor do colágeno dentinário, antes e após a biomodificação com a rutina. Foi possível observar que a biomodificação dentinária com rutina, independente da concentração (0,004%, 0,008% ou 0,0125%) e do tempo de biomodificação (1, 30 ou 60 minutos) não promoveu alteração de cor no colágeno dentinário.

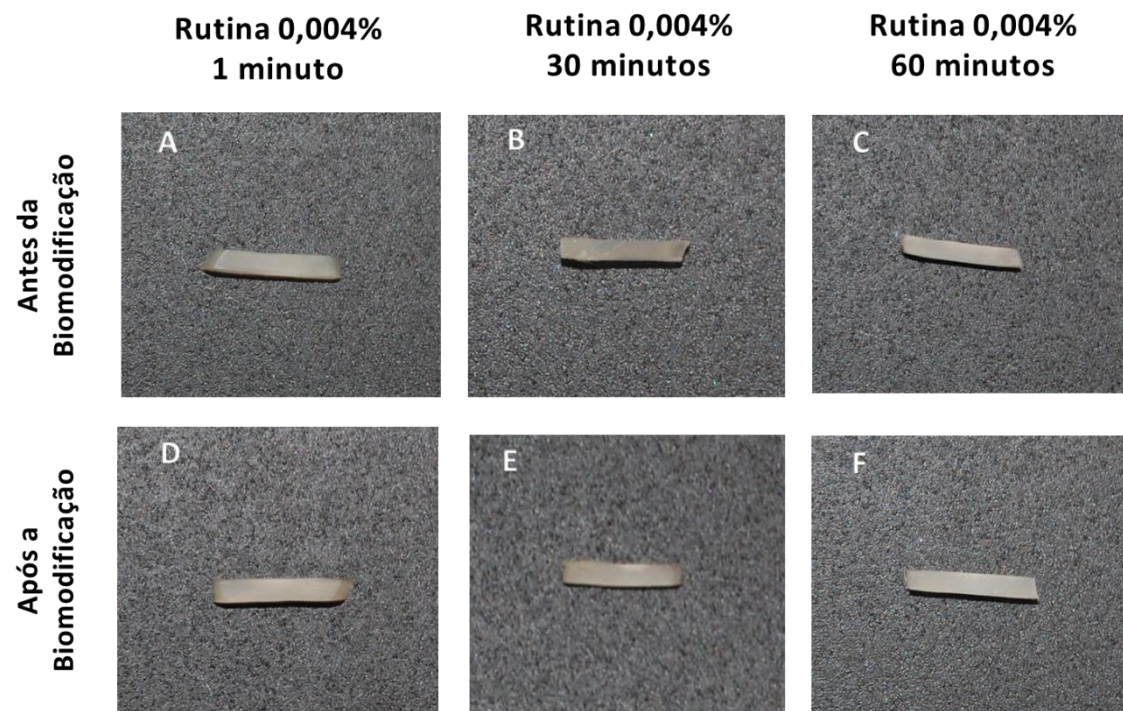


Figura 3. Imagem dos espécimes antes e após a biomodificação dentinária com rutina a 0,004%, durante 1 minuto (A e D), 30 minutos (B e E) e 60 minutos (C e F)

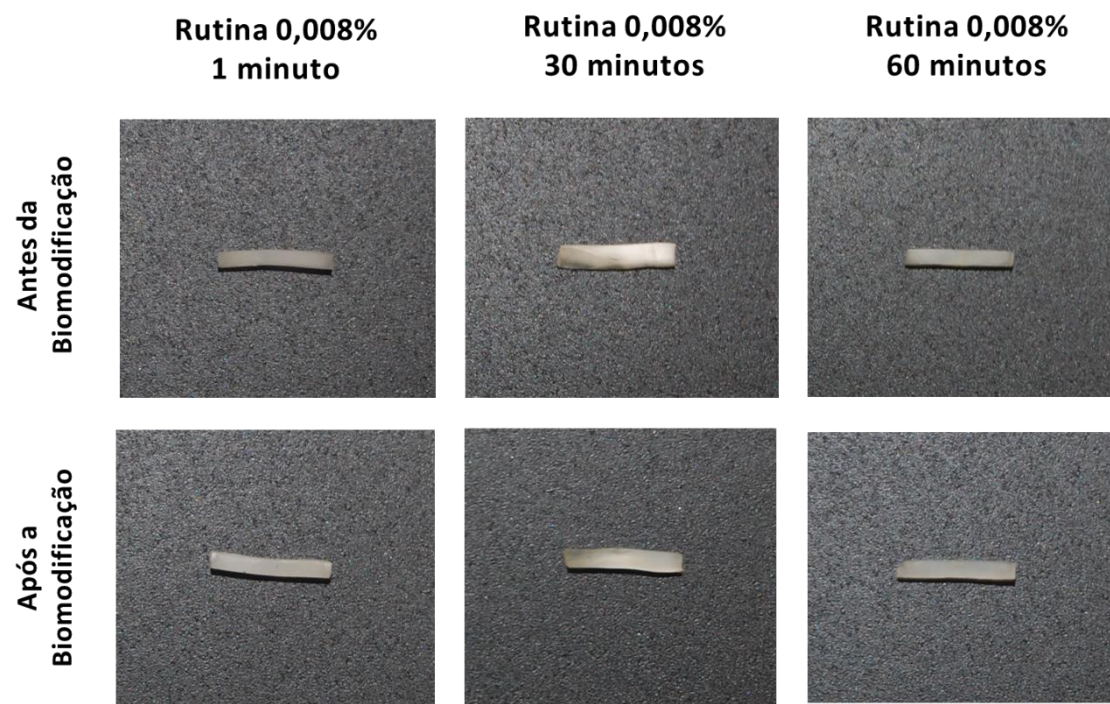


Figura 4. Imagem dos espécimes antes e após a biomodificação dentinária com rutina a 0,008%, durante 1 minuto (A e D), 30 minutos (B e E) e 60 minutos (C e F)

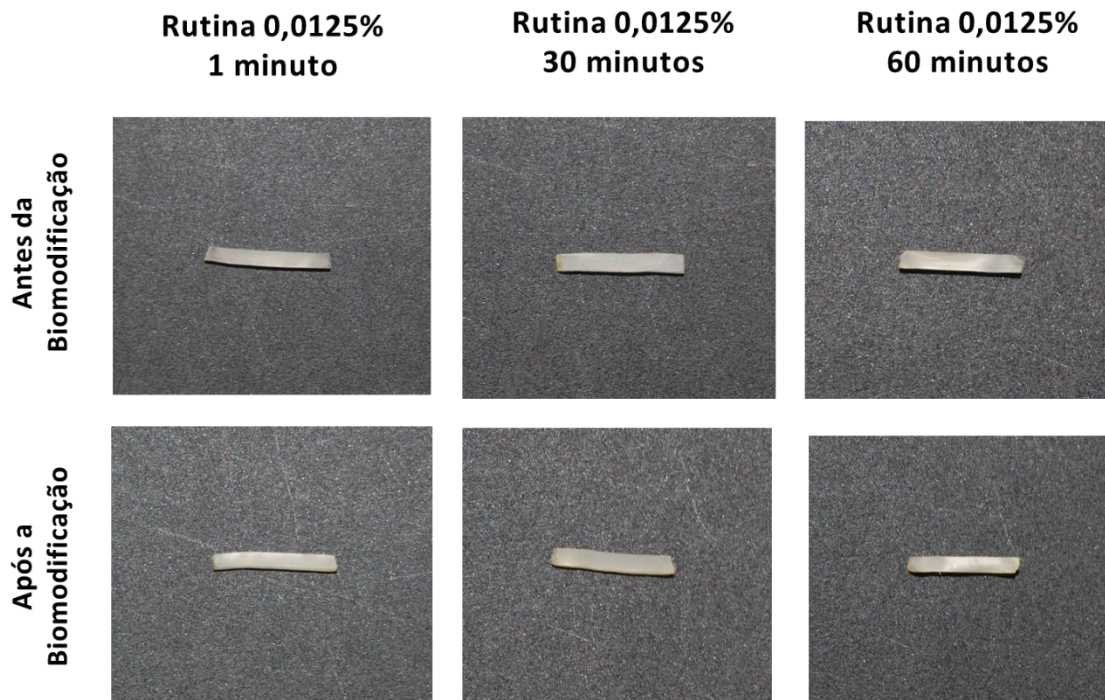


Figura 5. Imagem dos espécimes antes e após a biomodificação dentinária com rutina a 0,0125%, durante 1 minuto (A e D), 30 minutos (B e E) e 60 minutos (C e F)

DISCUSSÃO

A biomodificação do colágeno dentinário tem sido proposta como uma estratégia capaz de melhorar as propriedades químicas e mecânicas desse tecido, com o objetivo de prevenir, reparar e fortalecer a matriz colagenosa [4,8,11]. Evidências científicas demonstram que o uso de agentes biomodificadores naturais, como as PAs e o EGCG, pode aumentar a resistência à tração do colágeno dentinário, intensificar as ligações cruzadas e reduzir o estresse oxidativo [2,4,12].

Embora não haja outros estudos avaliando especificamente a resistência de tração do colágeno dentinário biomodificado com rutina, o estudo de Choi et. al. (13), observou que a

aplicação tópica de rutina elevou significativamente o módulo de elasticidade da pele humana, evidenciando sua atuação direta sobre a estrutura do colágeno. Essa propriedade, transferida para o campo odontológico, corrobora os resultados obtidos no presente trabalho, em que a rutina extraída de *Dimorphandra gardneriana* promoveu um aumento significativo na resistência à tração do colágeno dentinário, quando comparada ao grupo controle. Desta forma, primeira hipótese nula testada foi rejeitada.

No que diz respeito às diferentes concentrações de rutina avaliadas (0,004%, 0,008% e 0,0125%), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos experimentais, sugerindo que baixas concentrações já são suficientes para alcançar o efeito biomodificador desejado. Resultados semelhantes foram observados por Dávila et al. (4), e Bedran-Russo et al. (14), os quais mostraram que a ação de agentes naturais na formação de ligações cruzadas pode atingir um platô de eficácia em concentrações relativamente baixas. Isso aponta para a viabilidade de protocolos mais eficientes e com menor risco de efeitos adversos.

De acordo com Plonska-Brzezinska et. al. (15), os grupamentos hidroxila da rutina podem participar da formação de pontes de hidrogênio e os anéis aromáticos envolvidos na formação de ligações hidrofóbicas com o colágeno. A ação biomodificadora da rutina está relacionada à presença de grupamentos hidroxila capazes de formar pontes de hidrogênio, bem como de anéis aromáticos envolvidos em ligações hidrofóbicas com a estrutura colagenosa [16]. Esses mecanismos de interação se assemelham aos de flavonoides já consolidados, como as PAs, cuja ação se dá por ligações covalentes, hidrogênio e hidrofóbicas [1,17].

Por outro lado, os estudos laboratoriais que investigam a biomodificação da dentina com flavonoides costumam empregar tempos de aplicação prolongados, variando entre 30 e 60 minutos [10,14]. No entanto, tais intervalos são incompatíveis com a prática clínica, onde o tempo é um recurso limitado e de alto custo. Considerando essa limitação, o presente estudo incluiu um protocolo de biomodificação com tempo reduzido de apenas 1 minuto, buscando uma proposta mais condizente com a rotina clínica odontológica.

A literatura aponta que a aplicação de certos flavonoides sobre o substrato dentinário pode provocar alterações indesejáveis na coloração da interface dente-restauração [14]. As PAs, por exemplo, possuem coloração marrom-escura, e alguns estudos relatam que sua aplicação sobre o colágeno dentinário pode resultar em pigmentação perceptível, sendo considerada uma limitação estética [10,14,18].

De forma semelhante, o EGCG também apresenta esse efeito adverso; pesquisas indicam que, após o envelhecimento, alterações de pH induzidas pela solução levaram à mudança de cor da dentina logo após sua aplicação [19,20]. No entanto, no presente estudo, observou-se que a aplicação da rutina no colágeno dentinário não promoveu alterações visíveis na coloração (Figuras 3, 4 e 5). Portanto, a segunda hipótese nula testada foi confirmada.

Sob uma perspectiva clínica, a estabilidade de cor do colágeno dentinário após a biomodificação com rutina é vantajosa, especialmente em regiões estéticas, pois diferencia este flavonóide de outros biomodificadores naturais, como a PA e o EGCG, que embora eficazes, tendem a escurecer o substrato dentinário [10,14,19,20]. Provavelmente, as baixas concentrações de rutina utilizadas no presente estudo (0,004%, 0,008% e 0,0125%) associado ao fato que este flavonóide exibe naturalmente uma tonalidade amarela pálida, similar à cor natural do tecido dentinário, podem ter favorecido ao processo de estabilidade cromática. Dessa forma, a rutina apresenta um perfil estético mais favorável, ampliando sua aplicabilidade clínica em Odontologia Restauradora.

É importante destacar que, apesar da análise de cor ter sido conduzida de forma padronizada e com recursos fotográficos de alta qualidade, o método utilizado foi de natureza qualitativa. Isso representa uma limitação do presente estudo, já que alterações cromáticas discretas poderiam não ter sido detectadas visualmente. Novos estudos laboratoriais podem deverão ser conduzidos com espectrofotômetros para uma avaliação quantitativa da cor, associado a testes de resistência a microtração de interfaces adesivas biomodificadas com rutina. Tais investigações serão fundamentais para validar a eficácia e segurança da rutina.

CONCLUSÃO

A biomodificação do colágeno dentinário com rutina extraída de *Dimorphandra gardneriana* demonstrou ser eficaz no aumento da resistência à tração do tecido colagenoso, sem promover alterações perceptíveis na coloração. Os efeitos observados foram consistentes independentemente da concentração utilizada (0,004%, 0,008% ou 0,0125%) e do tempo de aplicação (1, 30 ou 60 minutos), sugerindo que a rutina apresenta ação biomodificadora eficiente mesmo em baixas doses e com aplicação simplificada.

REFERÊNCIAS

1. Yang LC, Chang YC, Yeh KL, Huang FM, Su NY, Kuan YH. Protective Effect of Rutin on Triethylene Glycol Dimethacrylate-Induced Toxicity through the Inhibition of Caspase Activation and Reactive Oxygen Species Generation in Macrophages. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 4;23(19):11773.
2. Braga GPA, Caiaffa KS, Rabelo RL, Santos VRD, Souza ACA, Ribeiro LDS, Camargo ER, Prakki A, Duque C. Cytotoxicity and Biomineralization Potential of Flavonoids Incorporated into PNVCL Hydrogels. *J Funct Biomater*. 2023 Mar 2;14(3):139.
3. Breschi L, Maravic T, Cunha SR, Comba A, Cadenaro M, Tjäderhane L, et al. Dentin bonding systems: From dentin collagen structure to bond preservation and clinical applications. *Dent Mater* [Internet]. 2018;34(1):78–96.
4. Dávila-Sánchez A, Gutierrez MF, Bermudez JP, Méndez-Bauer ML, Hilgemberg B, Sauro S, Loguercio AD, Arrais CAG. Influence of flavonoids on long-term bonding stability on caries-affected dentin. *Dent Mater*. 2020 Sep;36(9):1151-1160.
5. Sharma A, Tirpude NV, Bhardwaj N, Kumar D, Padwad Y. Berberis lycium fruit extract and its phytoconstituents berberine and rutin mitigate collagen-CFA-induced arthritis (CIA) via improving GSK3 β /STAT/Akt/MAPKs/NF- κ B signaling axis mediated oxi-inflammation and joint articular damage in murine model. *Inflammopharmacology*. 2022 Apr;30(2):655-666.
6. Kim TY, Myoung J, Lee YJ, Lee J, Kim J, Kim S, Kim MS, Beck BR, Hwang SJ, Kang NG, Jeong ET. Study of the soothing effects of troxerutin in alleviating skin sensitivity. *J Cosmet Dermatol*. 2024 Set;23(9):2934-2942.
7. Jackson JK, Zhao J, Wong W, Burt HM. The inhibition of collagenase induced degradation of collagen by the galloyl-containing polyphenols tannic acid, epigallocatechin gallate and epicatechin gallate. *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21(5):1435–43.
8. Chen WY, Huang YC, Yang ML, Lee CY, Chen CJ, Yeh CH, et al. Protective effect of rutin on LPS-induced acute lung injury via down-regulation of MIP-2 expression and MMP-9 activation through inhibition of Akt phosphorylation. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2014;22(2):409–13.
9. Selvaraj G, Kaliasurthi S, Thiruganasambandam R. Molecular Docking Studies of Rutin on Matrix Metalloproteinase. *Insight Biomed*. 2016;1(4):1–5.

10. BEDRAN-RUSSO, A. K. et al. Application of crosslinkers to dentin collagen enhances the ultimate tensile strength. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, v. 80, p. 268-272, 2007.
11. Kulakowski D, Leme-Kraus AA, Nam J won, McAlpine J, Chen SN, Pauli GF, et al. Oligomeric proanthocyanidins released from dentin induce regenerative dental pulp cell response. *Acta Biomater* [Internet]. 2017;55:262–70.
12. Li Y, Dong J, Zhan W, Shao Y, Zhu J, Sun N, Dong N, Li Y, Wu L, Zhou Q, Wang Q, Yin H, Cao X, Xu X, Dai R, Zhou Z, Wong HM, Li QL. Constructing the Enamel-Like Dentin Adhesion Interface to Achieve Durable Resin-Dentin Adhesion. *ACS Nano*. 2024 Oct 29;18(43):30031-30052.
13. Choi SJ, Lee SN, Kim K, Joo DH, Shin S, Lee J, et al. Biological effects of rutin on skin aging. *Int J Mol Med*. 2016;38(1):357–63.
14. Bedran-Russo AK, Pauli GF, Chen SN, McAlpine J, Castellan CS, Phansalkar RS, et al. Dentin biomodification: Strategies, renewable resources and clinical applications. *Dent Mater* [Internet]. 2010;30(1):62–76.
15. Plonska-Brzezinska ME, Bobrowska DM, Sharma A, Rodziewicz P, Tomczyk M, Czyrko J, Brzezinski K. Triple helical collagen-like peptide interactions with selected polyphenolic compounds. *RSC Adv*. 2015;5(116):95443–95453.
16. Albaqami FF, Althurwi HN, Alharthy KM, Hamad AM, Awartani FA. Rutin Gel with Bone Graft Accelerates Bone Formation in a Rabbit Model by Inhibiting MMPs and Enhancing Collagen Activities. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 May 22;16(5):774.
17. Reis-Havlat M, Leme-Kraus AA, Alania Y, Zhou B, Tang Y, McAlpine JB, Chen SN, Pauli GF, Bedran-Russo AK. Prodelphinidins enhance dentin matrix properties and promote adhesion to methacrylate resin. *Dent Mater*. 2024 Aug;40(8):1164-1170.
18. Enrich-Essvein T, González-López S, Rodríguez-Navarro AB, Cifuentes-Jiménez C, Maravic T, Mazzitelli C, Checchi V, Josic U, Mazzoni A, Breschi L. Effects of proanthocyanidin-functionalized hydroxyapatite nanoparticles on dentin bonding. *Clin Oral Investig*. 2024 Jul 24;28(8):444.
19. Lopes RG, Oliveira-Reis B, Maluly-Proni AT, Silva MHT, Briso ALF, dos Santos PH. Influence of green tea extract in the color of composite resin restorations. *J Mech Behav Biomed Mater* [Internet]. 2019;100(July):103408.

20. Hechler B, Yao X, Wang Y. Proanthocyanidins alter adhesive/dentin bonding strengths when included in a bonding system. *Am J Dent.* 2012 Oct;25(5):276-80. PMID: 23243975.

3.2 CAPÍTULO 2

RESINAS COMPOSTAS FLUIDAS CONTENDO PARTÍCULAS BIOATIVAS SÃO DE FATO BIOCOMPATÍVEIS?

Autores:

Lara Rabelo Aragão^a

Julia Gonçalves Montenegro^b

Clarice Lioba de Araújo^b

José Vitor Mota Lemos^c

Paulo Goberlânio de Barros Silva^d

Jiovanne Rabelo Neri^d

Filiações:

a Aluna de mestrado, Curso de graduação em Odontologia, Centro Universitário Christus (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil.

b Aluna de graduação, Curso de graduação em Odontologia, Centro Universitário Christus (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil.

c Aluno de doutorado, Faculdade de Farmácia Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

d Professor, Curso de graduação em Odontologia, Centro Universitário Christus (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil

*Autor de correspondência:

Jiovanne Rabelo Neri

Rua João Adolfo Gurgel, 133 – Cocó

60190-060

Fortaleza, CE - Brasil

E-mail: jiovanne@hotmail.com

Fax: +55853265-8100

RESUMO

Objetivo: Avaliar o grau de conversão e a biocompatibilidade, em modelo *in vitro* e animal, respectivamente, de resinas compostas fluidas contendo partículas bioativas. **Materiais e Métodos:** Foram testadas as resinas compostas fluidas Beautifil Flow Plus F00 (F00), Beautifil Flow Plus F03 (F03) e Filtek Supreme (FS). Para o teste de grau de conversão, foram confeccionados 7 espécimes para cada grupo e testados através de espectroscopia RAMAN. Para BC, foram confeccionados 7 espécimes de cada grupo que foram inseridos no dorso de 21 ratas fêmeas da linhagem Wistar divididas em três grupos 7, 14 e 28 dias. Após a eutanásia, os dorsos foram excisados cirurgicamente e fixados em solução de formol para posterior processamento histológico e análise. As lâminas foram analisadas cegamente, sendo selecionados dez campos microscópicos em um aumento de 400x. Para a estatística do Grau de conversão (GC) e Biocompatibilidade (BC) foi utilizado o Teste Kruskal-Wallis, seguindo de pós teste Tukey (GC) e Dunn (BC). **Resultados:** Em relação a biocompatibilidade, F00 e F03 causaram menos inflamação, menos formação de tecido de granulação e geraram mais fibrose do que FS. Em relação ao GC, não houve diferença estatística entre a F00 e F03 e entre F03 e FS. Contudo, houve diferença entre F00 e FS. **Conclusão:** As resinas compostas fluidas e bioativas são alternativas interessantes para a prática odontológica uma vez que causam pouca inflamação tecidual e apresentam grau de conversão elevado.

Palavras-chaves: resinas compostas; teste de materiais biocompatíveis; compostos bioativos vegetais.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the degree of conversion and biocompatibility, in in vitro and animal models respectively, of flowable composite resins containing bioactive particles. **Materials and Methods:** The flowable composite resins tested were Beautifil Flow Plus F00 (F00), Beautifil Flow Plus F03 (F03), and Filtek Supreme (FS). For the degree of conversion (DC) test, seven specimens were prepared for each group and analyzed using RAMAN spectroscopy. For the biocompatibility (BC) test, seven specimens from each group were implanted subcutaneously in the dorsum of 21 female Wistar rats, divided into three experimental periods: 7, 14, and 28 days. After euthanasia, the dorsal tissues were surgically excised and fixed in formalin for subsequent histological processing and analysis. The slides were blindly evaluated, with ten microscopic fields selected at 400x magnification. For the statistical analysis of DC and BC, the Kruskal-Wallis test was used, followed by Tukey's post-hoc test (DC) and Dunn's test (BC). **Results:** Regarding biocompatibility, F00 and F03 induced less inflammation, less granulation tissue formation, and more fibrosis compared to FS. Concerning DC, no statistically significant differences were observed between F00 and F03, or between F03 and FS. However, a significant difference was found between F00 and FS. **Conclusion:** Flowable bioactive composite resins represent promising alternatives for clinical dental practice, as they induce minimal tissue inflammation and exhibit high degree of conversion.

Keywords: composite resins; compomers; biocompatible materials testing; plant bioactive compounds.

INTRODUÇÃO

É inegável que as resinas compostas são, atualmente, os materiais mais utilizados na prática clínica odontológica para a confecção de restaurações diretas. Sua popularização deve-se principalmente à facilidade de manuseio, versatilidade, resistência e excelente estética [1,2]. Entretanto, apesar dessas vantagens, as resinas compostas ainda apresentam limitações quando em contato direto com os tecidos orais [3]. Em procedimentos restauradores em cavidades profundas, próximas à polpa, ou no terço cervical dos dentes, onde há contato com o tecido periodontal, pode haver risco de inflamação nos tecidos vivos adjacentes [3,4].

Esses processos inflamatórios podem estar associados a dois fatores principais: a composição das resinas compostas e o grau de conversão de monômeros em polímeros [5]. Quando o grau de conversão é baixo, maior quantidade de monômeros livres pode ser liberada, migrando para os tecidos circundantes e induzindo reações citotóxicas e irritativas na gengiva e no ligamento periodontal [5,6,7]. Dessa forma, aprimorar as formulações das resinas compostas sem comprometer o grau de conversão é essencial para minimizar seu potencial inflamatório e garantir maior segurança biológica aos pacientes [7,8,9].

A busca por resinas compostas mais biocompatíveis tem impulsionado a indústria odontológica a incorporar componentes bioativos às suas formulações restauradoras [8]. Nesse contexto, destaca-se a tecnologia Giomer, baseada na utilização de partículas de vidro com superfície pré-reagida, conhecidas como SPRG (Surface Pre-Reacted Glass) [9]. Essas partículas são produzidas a partir de um vidro bioativo fluoraluminossilicato, que contém elementos como flúor, boro, alumínio e silicato [10,11]. O vidro é inicialmente fundido e moldado para formar uma partícula esférica uniforme e polida, submetida a um processo de moagem controlada [12].

Para conferir à partícula a capacidade de liberar e recarregar íons, a superfície do vidro é revestida por uma película protetora de sílica porosa [12]. Posteriormente, essa partícula revestida é tratada com ácido poliacrílico, que penetra nas porosidades da sílica e reage com a porção superficial do vidro, originando uma camada iônica funcional [12,13]. Essa camada é responsável pela troca iônica, permitindo a liberação e recarga de íons essenciais, como sódio (Na^+), que facilita a ação dos demais íons; estrôncio (Sr^{2+}), que neutraliza os ácidos; fluoreto (F^-), que evita a desmineralização; silicato (SiO_3^{2-}), que contribui para a remineralização; alumínio (Al^{3+}), que previne a hipersensibilidade; e borato (BO_3^{3-}), que inibe a adesão bacteriana [12,13].

Diferentemente dos ionômeros convencionais, cuja matriz é totalmente reagida e apresenta resistência mecânica reduzida, a partícula SPRG possui um núcleo de vidro não reagido que confere maior dureza e resistência, mantendo as propriedades mecânicas da resina composta em que é incorporada [14]. Quando a resina contendo essas partículas é inserida no meio bucal, o contato com a umidade desencadeia a reação na camada iônica, promovendo a liberação controlada e recarga dos íons em resposta ao equilíbrio iônico da cavidade oral, o que aumenta a bioatividade e contribui para a manutenção da saúde bucal [9,14].

As resinas compostas que incorporam partículas SPRG, como a resina fluida Beautifil Flow Plus, destacam-se pela combinação da estética e resistência das resinas compostas convencionais com a bioatividade dos cimentos de ionômero de vidro (CIVs). Essa tecnologia tem se mostrado promissora para aplicações clínicas que exigem materiais com elevado desempenho mecânico e propriedades preventivas, como a inibição da adesão bacteriana e a prevenção da desmineralização dentária [15,16]. Dessa forma, essas resinas bioativas podem reduzir recidivas de cárie e custos adicionais em serviços públicos e privados de saúde bucal.

Embora os potenciais benefícios da tecnologia Giomer e das partículas SPRG estejam bem fundamentados, ainda persistem dúvidas sobre a biocompatibilidade e o grau de conversão das resinas compostas fluidas contendo essas partículas quando aplicadas diretamente sobre tecidos vivos. Portanto, o presente estudo objetivou avaliar o grau de conversão e a biocompatibilidade dessas resinas, utilizando modelos *in vitro* e *in vivo*. As hipóteses nulas testadas foram: (1) as resinas compostas contendo partículas bioativas não apresentam diferença significativa de grau de conversão em relação ao grupo controle; e (2) as resinas compostas contendo partículas bioativas não apresentam diferença significativa de biocompatibilidade em relação ao grupo controle.

MATERIAIS E MÉTODOS

Cálculo amostral

Baseado no estudo de ITOTA et al. (9) que estudando resinas modificadas por ionômero (compômeros) demonstrou que compômeros com partículas de vidro bioativos apresentam maior liberação de flúor após quatro dias imersos em solução aquosa que compômeros sem as partículas (14.99 ± 1.06 vs. 11.66 ± 2.04) estima-se necessário avaliar seis discos por grupo a fim de obter uma amostra que represente com 90% de poder e 95% de confiança a hipótese alternativa deste trabalho. Tendo em vista a possibilidade de perda de amostra durante o longo curso do experimento, acresceu-se 10% sobre esta totalizando sete amostras por grupo de estudo.

Obtenção das amostras

Foram confeccionadas 7 amostras de cada resina composta fluida testada (Tabela1) utilizando-se uma matriz metálica com um orifício no centro com dimensões de 5 mm de diâmetro x 2 mm de altura.

Tabela1: Composição das resinas compostas testadas no estudo.

Resinas compstas	Composição	Quantidade de carga (peso)	Cor	Fluidez	Fabricante
Filtek Supreme (FS)	BIS-GMA, UDMA, TEGDMA, HEMA, SÍLICA, ZIRCÔNIA	65%	A3E	alta	3M ESPE Dental Products, St. Paul, MN, EUA
Beautifil Flow Plus F00 (F00)	AUDMA, UDMA, MONÔMERO AFM, SÍLICA, ZIRCÔNIA, TRIFLURETO DE ITERBIO	70%	A3E	baixa	SHOFU INC.Fukuine, Higashiyama-ku, Quioto, Japão.
Beautifil Flow Plus F03 (F03)	AUDMA, UDMA, MONÔMERO AFM, SÍLICA, ZIRCÔNIA, TRIFLURETO DE ITERBIO	70%	A3E	alta	SHOFU INC.Fukuine, Higashiyama-ku, Quioto, Japão.

Cada espécime foi obtido a partir da injeção um incremento único de resina composta no centro da matriz, evitando a incorporação de bolhas de ar. Em seguida, a resina composta foi coberta com uma matriz de poliéster e uma lamínula de vidro, e polimerizada diretamente por 20 segundos com potência de 1000 mW/cm² (VALO, Ultradent, EUA).

Após a polimerização, os discos foram removidos por extrusão. Dessa forma, foram obtidos corpos compostos por um disco (5mmØ x 2mm) com a superfície irradiada diretamente no topo. Desta forma, para cada resina composta foi utilizada 7 amostras para avaliação do teste de grau de conversão e teste de biocompatibilidade.

Teste de grau de conversão – *in vitro*

Para a determinação do grau de conversão, foram realizadas leituras de cada espécime através de um espectrômetro micro-Raman (Xplora; Horiba Scientific, Quioto, Japão). O espectro foi excitado a partir do uso de um laser com comprimento de onda em 488 nm através de uma objetiva (100 X). O espectro foi obtido, de acordo com as seguintes condições: tempo de irradiação: 60 s; número de acumulações: 10 e grade: 1200 linhas/mm.

O grau de conversão foi calculado com base na redução da intensidade do pico correspondente aos grupos metacrilatos C=C em 1.636 cm⁻¹ e 1.608 cm⁻¹ polimerizada (P) comparado com o espécime não polimerizado (U), de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Grau de conversão} = \left(1 - \frac{P}{U}\right) \times 100$$

Teste de biocompatibilidade – modelo animal

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa Animal (Protocolo Nº 007/21) e 21 ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) fêmeas foram utilizadas nessa pesquisa. Os animais pesando entre 180-200g foram aleatoriamente (comando “Aleatório”, Microsoft Excel, 2010, Microsoft Corporation®) divididos em três grupos, que foram mantidos com água e ração *ad libitum*, em ciclo claro-escuro de 12h e temperatura de 20-25°C.

Os animais tiveram seu dorso tosado e foram submetidos a antissepsia com spray de clorexidina 2%. Após a antissepsia os ratos foram anestesiados com xilazina (20mg/kg) e quetamina (80mg/kg) (Syntec, Tamboré, SP, Brasil) e receberam quatro incisões de 2 cm com direção crânio-caudal utilizando individualmente lâmina de bisturi nº 15 acoplada em cabo de bisturi de Bard Parker. As incisões foram realizadas nos quadrantes I (frontal esquerdo), II

(frontal direito), III (posterior direito) e IV (posterior esquerdo) em sentido horário a iniciar da porção frontal esquerda. As incisões tiveram uma distância de 3 cm de borda a borda (horizontal e verticalmente) (Figura 2). Após dissecação com pinça de dissecação, o quadrante I foi suturado sem inserção de tubo (grupo Sham), o quadrante II foi suturado com inserção do disco do grupo FS (controle) e os quadrantes III e IV foram suturados com inserção dos discos dos grupos F03 e F00, respectivamente. Os discos submetidos a análise de espectroscopia Raman foram armazenados em dispositivos isentos de luz e após desinfecção com clorexidina 2% foram inoculados no dorso dos animais e então a sutura foi realizada com fio de nylon 4-0 (Procare, São Paulo, SP, Brasil) [17].

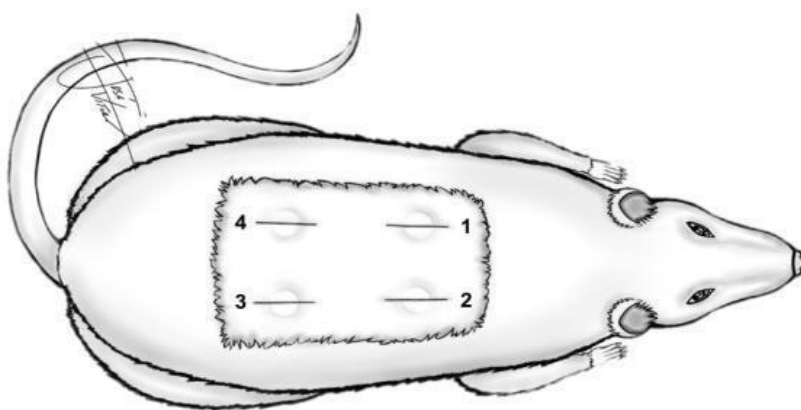


Figura 1: Desenho esquemático do modelo experimental de implantação de discos de resina composta fotopolimerizáveis em subcutâneo de ratas Wistar.

Quadrante 1 = Sham; Quadrante 2 = Filtek Supreme (3M®); Quadrante 3 = Beautifil Flow Plus F03; Quadrante 4 = Beautifil Flow Plus F00.

Eutanásia

Os animais foram eutanasiados após 7, 14 e 28 dias do procedimento cirúrgico por sobredose de xilazina (60mg/kg) e quentamina (240mg/kg). Os dorsos foram excisados cirurgicamente e fixados em solução de formol neutro a 10% por 24h e depois seguiram para o processo de confecção de lâminas histológicas (hematoxilina-eosina).

Processamento histológico

Após o período de fixação, as amostras foram submetidas a processamento histológico por meio de desidratação em soluções de álcool 80%, álcool 90%, álcool 95% e álcool absoluto, diafanização em solução de xilol e embebição em parafina a 65°C em processador automático de tecidos modelo PT09 (Lupetec, São Carlos, SP, Brasil). Após isso,

cortes de 4µm realizados em micrótomo modelo RM 2125 (Leica, Wetzlar, Alemanha) foram dispostos em lâminas de vidro com borda fosca para realização de coloração por hematoxilina-eosina.

Após desparafinização e reidratação, as lâminas foram imersas em solução de hematoxilina de Harris 7% por 5 minutos, lavadas, contra coradas com eosina alcóolica 10% por 10 segundos, desidratadas, diafanizadas e montadas com lamínula de Enthellan®.

Análise microscópica

As lâminas histológicas foram analisadas cegamente por um patologista oral experiente num microscópio óptico convencional modelo DM2000 (Leica, Wetzlar, Alemanha) acoplado a câmera digital para fotomicrografias modelo DFC 295 (Leica, Wetzlar, Alemanha). Foram selecionados dez campos microscópicos em um aumento de 400x nos quais pudesse ser observada a intensidade do infiltrado inflamatório no sítio observado. O infiltrado inflamatório foi classificado conforme a intensidade como ausente (score 0), leve (score 1) (até 25 células inflamatórias por microcampo), moderado (score 2) (entre 26 e 125 células inflamatórias por microcampo) e intenso (score 3) (mais de 125 células inflamatórias por microcampo) [17].

Análise estatística

As análises estatísticas dos resultados foram realizadas com os programas SigmaStat 4.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA) e GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Boston, MA, EUA). Os testes de Shapiro-Wilk e Brown-Forsythe foram aplicados em todos os grupos para analisar a distribuição normal dos dados e a igualdade de variância, respectivamente.

Para a análise de biocompatibilidade, os escores histológicos foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e comparados por meio do teste qui-quadrado de Pearson. Em todas as análises, o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Para a análise dos dados de grau de conversão foi usado o teste de Análise de Variância e para a análise de biocompatibilidade, os escores histológicos foram expressos em forma de mediana (mínima - máxima) e analisados por meio dos testes Kruskal-Wallis seguidos do pós- teste de Dunn. Em todas as análises, o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Grau de conversão: Acréscimo de partículas SPRG não interferiram no grau de conversão das resinas de alta fluidez

Os dados referentes ao grau de conversão de cada grupo avaliado estão representados na Tabela 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p>0,05$).

Tabela 2 – Grau de conversão de valores in vitro (média $\pm$ desvio padrão), de acordo com a resina composta fluida utilizada.

Grupos (n=7)	Grau de conversão
FILTEK Supreme (FS)	75,20 $\pm$ 1,67 ^A
BEAUTIFIL FLOW PLUS F00 (F00)	73,66 $\pm$ 1,39 ^A
BEAUTIFIL FLOW PLUS F03 (F03)	75,04 $\pm$ 1,96 ^A

* Letras maiúsculas semelhantes indicam que não houve diferença estatística nas colunas

Análise histológica do processo inflamatório: resinas compostas fluidas contendo partículas SPRG induziram menor inflamação

Os dados referentes a análise histológica de cada grupo avaliado estão representados na Tabela 3 e Figura 2.

Após sete dias da inoculação dos discos de resina no subcutâneo dos animais, todos os grupos exibiram perfil inflamatório predominantemente crônico, sem diferenças estatísticas entre eles ($p=0.536$). A intensidade do processo inflamatório foi semelhante entre os grupos, apresentando escores de moderados a intensos e, apesar de não haver diferença entre os grupos ($p=0.561$), a resina F03 apresentou a maior parte dos animais com intensidade moderada de inflamação (Figura 2).

Após 14 dias, os grupos Sham, controle e F00 apresentaram ainda alta frequência de um processo inflamatório predominantemente crônico, ao passo que o grupo F03 apresentou todos os animais exibindo ausência de processo inflamatório ($p=0.013$). A intensidade também foi significativamente diferente entre os grupos, enquanto os grupos Sham e controle apresentaram processo inflamatório moderado, o grupo F00 apresentaram processo inflamatório discreto e o grupo F03 já não apresentava sinais de inflamação ($p=0.041$) (Figura 2).

Após 28 dias, apenas um animal do grupo F00 apresentou um discreto processo inflamatório próximo ao disco de resina, mas a maior parte ou totalidade de espécimes avaliados já não apresentava inflamação. Não houve diferença no perfil ($p=0.372$) ou intensidade ($p=0.372$) do processo inflamatório entre os grupos (Figura 2).

Tanto os grupos Sham ($p=0.010$), como FS ($p=0.002$), F00 ($p=0.012$) e F03 ($p<0.001$) apresentaram modificação do perfil inflamatório no 14º dia. Já a intensidade do processo inflamatório reduziu significativamente de intenso para moderado nos grupos Sham ($p=0.003$), FS ($p=0.008$) e F00 ($p=0.011$), do 7º para 14º dia, enquanto no grupo F03 essa intensidade reduziu de moderada para leve ($p=0.001$) (Figura 2).

Análise histológica do processo inflamatório: resinas compostas fluidas contendo partículas SPRG reduziram a formação de tecido de granulação e aceleram a fibrose

No sétimo dia após a inoculação dos discos de resina o tecido de granulação se demonstrou espesso em todos os grupos, com exceção do grupo F03, que apresentou maior frequência de tecido de granulação delgado em relação aos demais ($p=0.015$). Após 14 dias, a maior parte dos espécimes apresentou tecido de granulação apenas discreto ou já ausente e apesar de não haver diferença entre os grupos ($p=0.180$), o grupo F03 já não apresentava tecido de granulação em nenhum espécime. Após 28 dias, já não havia nenhum sinal de tecido de granulação em nenhum grupo.

A espessura/área do tecido de granulação reduziu significativamente de espesso para delgado do 7º para o 14º dia nos grupos Sham ($p<0.001$), FS ($p<0.001$) e F00 ($p=0.010$), mas no grupo F03 o tecido de granulação reduziu significativamente de delgado para ausente nesse mesmo período ($p=0.001$).

Já sinais de fibrose ao redor do disco não foi observada em praticamente nenhum animal dos grupos Sham e FS, porém os grupos F00 e F03 já apresentaram cápsulas fibrosas predominantemente delgadas ao redor do disco ($p=0.009$). Após 14 dias não houve diferença entre os grupos, a maior parte dos animais já apresentava uma cápsula fibrosa delgada ao redor do disco ($p=0.472$) e após 28 dias todos os espécimes oriundos de animais com discos inoculados apresentavam cápsulas fibrosas, seja, elas delgadas ou espessas, valores superiores ao grupo Sham ($p<0.001$).

No grupo Sham a presença de fibrose aumentou do 7º para o 14º dia e reduziu significativamente no 28º dia ($p<0.001$). No grupo FS a fibrose aumentou significativamente do 7º para o 14º e deste para o 28º dia ($p<0.001$). Nos grupos F00 ($p=0.371$) e F03 ($p=0.354$) a

fibrose já apareceu precocemente, no sétimo dia, não variando significativamente a partir de então.

Após sete dias nenhum espécime exibiu material endocitado ($p=1.000$). Apesar de não haver diferença significativa entre os grupos ($p=0.091$), após 14 dias dois (28.6%) espécimes do grupo F03 já apresentavam material endocitado e após 28 dias dois terços dos espécimes dos grupos F00 e F03 apresentaram macrófagos exibindo material endocitado em seu citoplasma, valores significativamente superiores aos grupos Sham e FS ($p=0.007$). A frequência de material endocitado aumentou significativamente nos grupos F00 ($p=0.004$) e F03 ($p<0.001$) no 28º dia após a inoculação dos espécimes.

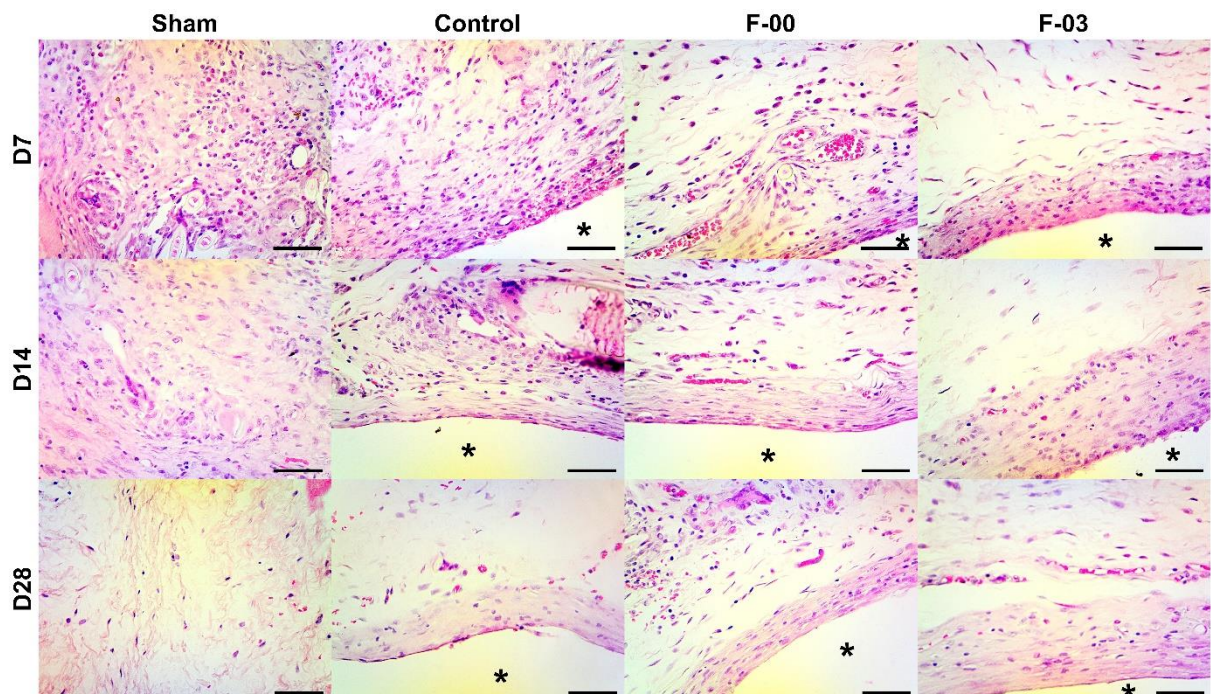


Figura 2: Análise histológica do processo inflamatório

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou, por meio de análises em modelo animal e *in vitro*, a biocompatibilidade e o grau de conversão de resinas compostas fluidas contendo partículas bioativas. Os principais achados indicam que a presença dessas partículas não comprometeu o grau de conversão dos materiais testados, ao passo que melhorou significativamente a resposta biológica tecidual ao longo do tempo, principalmente no grupo F03. Esses resultados indicam o potencial clínico de resinas bioativas em aplicações restauradoras que demandam alta interação com os tecidos moles.

A biocompatibilidade dos compósitos resinosos fluídos está diretamente relacionada ao seu grau de conversão, uma vez que monômeros não polimerizados podem ser liberados no ambiente bucal, potencialmente causando efeitos citotóxicos nos tecidos orais [18]. A ausência de diferença estatisticamente significativa no grau de conversão entre os grupos confirma a primeira hipótese nula. Este dado corrobora com o estudo de Jäger et al. (19), que demonstraram que a incorporação de partículas bioativas (BG 45S5) não afetou o grau de conversão de resinas compostas experimentais.

O estudo de Itota et al. (9), verificou que resinas modificadas por ionômero de vidro apresentaram menor liberação de flúor em comparação com resinas com partículas bioativas após quatro dias de imersão em solução aquosa ($14,99 \pm 1,06$ vs. $11,66 \pm 2,04$) [7], corroborando a elevada capacidade de liberação de íons das resinas que utilizam tecnologia S-PRG. No presente estudo, após 7 dias, o grupo F03, que apresenta maior potencial de liberação de flúor, foi o que concentrou maior proporção de inflamação moderada, sugerindo que essa resposta pode estar associada à fase inicial da liberação iônica, que tende a se estabilizar ao longo do tempo. Essa propriedade bioativa permite uma interação mais favorável com os tecidos, contribuindo para o controle da inflamação e o reparo tecidual.

O potencial da resina F03 provavelmente por ser mais fluida (low flow) e apresentar maior absorção de água, o que facilita a difusão iônica a partir dos fillers S-PRG, apesar de ambos terem cargas S-PRG semelhantes

Aos 14 dias, o grupo F03 apresentou um comportamento distinto dos demais, sendo o único a não exibir qualquer sinal de inflamação. Em contraste, os grupos Sham e FS ainda mantinham um processo inflamatório moderado, enquanto o grupo F00 apresentava resposta inflamatória discreta — resultado que levou à rejeição da segunda hipótese nula. Esses achados

reforçam a hipótese de que a interação dos íons liberados pelas partículas S-PRG com os tecidos biológicos favorece um microambiente mais estável e menos reativo. Já aos 28 dias, todos os grupos exibiam ausência ou apenas traços discretos de inflamação, evidenciando o caráter transitório da resposta inflamatória inicial.

Adicionalmente, os resultados indicaram que os grupos F03 e F00 induziram menor formação de tecido de granulação e aceleraram o processo de fibrose. No sétimo dia, o F03 já apresentava tecido de granulação delgado, ao passo que os demais grupos ainda exibiam forma espessa. Após 14 dias, nenhum animal do grupo F03 apresentou tecido de granulação, enquanto os demais ainda mantinham algum grau de formação. A presença precoce de fibrose delgada ao redor dos discos nos grupos com partículas bioativas também indica uma resposta reparadora mais rápida, o que pode ser atribuído à ação moduladora dos íons liberados sobre as vias celulares de sinalização inflamatória e regenerativa [20].

Esses achados corroboram a literatura, que aponta que os materiais contendo S-PRG apresentam efeitos benéficos sobre a resposta tecidual, favorecendo a cicatrização e a estabilidade do ambiente próximo a restauração. Um estudo com cimentos endodônticos demonstrou que esses materiais são capazes de modular vias como MAPK e ERK, promovendo diferenciação celular e potencializando a formação de tecido de reparo [20]. No presente estudo, observou-se ainda a presença de material endocitado em maior frequência nos grupos F00 e F03 após 28 dias, sugerindo uma atividade fagocítica efetiva associada à bioatividade desses materiais.

O presente estudo apresenta importantes contribuições ao investigar, de forma inédita, a biocompatibilidade e o grau de conversão de resinas compostas fluidas contendo partículas SPRG por meio de avaliações *in vitro* e *in vivo*. As principais potencialidades estão relacionadas à capacidade dessas partículas de promover um ambiente tecidual favorável, com menor formação de tecido de granulação, aceleração da fibrose e resposta inflamatória mais controlada, sem prejuízo ao grau de conversão dos materiais. Contudo, algumas limitações devem ser consideradas: o modelo animal utilizado não representa totalmente a complexidade do ambiente bucal humano; o tempo de avaliação foi limitado a 28 dias; e o número de formulações comerciais testadas foi restrito. Diante disso, são recomendados estudos clínicos de longo prazo, com maior variedade de materiais bioativos e análises funcionais mais aprofundadas, a fim de validar o uso clínico dessas resinas como alternativas seguras e eficazes para aplicações restauradoras em áreas críticas da cavidade bucal.

CONCLUSÃO

As resinas compostas fluidas contendo partículas bioativas SPRG demonstraram biocompatibilidade, promovendo um reparo tecidual mais rápido e reduzindo a inflamação, com destaque para a Beautifil Flow Plus F03. A presença dessas partículas não comprometeu o grau de conversão das resinas, indicando que seus efeitos bioativos estão diretamente relacionados às propriedades das partículas incorporadas, e não à eficiência da polimerização do material. Esses achados reforçam o potencial dessas resinas na odontologia restauradora, abrindo caminho para novas pesquisas que validem sua aplicação clínica a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- 1- Tennert C, Maliakal C, Suarèz Machado L, Jaeggi T, Meyer-Lueckel H, Wierichs Richard J. Longevity of posterior direct versus indirect composite restorations: A systematic review and meta-analysis. *Dent Mater.* 2024 Nov;40(11).
- 2- CEBE, M. A. et al. Elution of monomer from different bulk fill dental composite resins. *Dental Materials*, v. 31, n. 7, p. e141–e149, 2015.
- 3- Lehmann A, Nijakowski K, Jankowski J, Donnermeyer D, Ramos JC, Drobac M, Martins JFB, Hatipoğlu Ö, Omarova B, Javed MQ, Alharkan HM, Bekjanova O, Wyzga S, Alkhawas MAM, Kudenga R, Surdacka A. Clinical Difficulties Related to Direct Composite Restorations: A Multinational Survey. *Int Dent J.* 2025 Apr;75(2):797-806.
- 4- Erhardt MCG, Goulart M, Jacques RC, Rodrigues JA, Pfeifer CS. Effect of different composite modulation protocols on the conversion and polymerization stress profile of bulk-filled resin restorations. *Dent Mater.* 2020 Jul;36(7):829-837.
- 5- Ferracane JL. Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks. *Dent Mater.* 2006 Mar;22(3):211-22.
- 6- Pongprueksa, P. et al. Monomer elution in relation to degree of conversion for different types of composite. *Journal of Dentistry*, v. 43, n. 12, 2015.

- 7- Peters MC, Hopkins Jr AR, Yu Q. Resin infiltration: an effective adjunct strategy for managing high caries risk-a within-person randomized controlled clinical trial. *J Dent* 2018;79:24–30.
- 8- Goldberg M, Farges JC, Lacerda-Pinheiro S, Six N, Jegat N, Decup F, Septier D, Carrouel F, Durand S, Chaussain-Miller C, Denbesten P, Veis A, Poliard A. Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair. *Pharmacol Res.* 2008 Aug;58(2):137-47.
- 9- Itota T, Carrick TE, Yoshiyama M, McCabe JF. Fluoride release and recharge in giomer, compomer and resin composite. *Dent Mater.* 2004 Nov;20(9):789-95.
- 10-Leão IF, Araújo N, Scotti CK, Mondelli R, de Amoêdo Campos Velo MM, Bombonatti J. The Potential of a Bioactive, Pre-reacted, Glass-Ionomer Filler Resin Composite to Inhibit the Demineralization of Enamel in Vitro. *Oper Dent.* 2021 Jan 1;46(1):E11-E20.
- 11-Ali M, Okamoto M, Watanabe M, Huang H, Matsumoto S, Komichi S, Takahashi Y, Hayashi M. Biological properties of lithium-containing surface pre-reacted glass fillers as direct pulp-capping cements. *Dent Mater.* 2022 Feb;38(2):294-308.
- 12-Hatipoğlu Ö, Par M, Pertek Hatipoğlu F. Comparison of degree of conversion performance of bulk-fill resin composites: A systematic review and network meta-analysis of in vitro studies. *J Dent.* 2024 Oct;149:105289.
- 13-Colceriu Burtea L, Prejmerean C, Prodan D, Baldea I, Vlassa M, Filip M, Moldovan M, Moldovan ML, Antoniac A, Prejmerean V, Ambrosie I. New Pre-reacted Glass Containing Dental Composites (giomers) with Improved Fluoride Release and Biocompatibility. *Materials (Basel).* 2019 Dec 3;12(23):4021.
- 14-Tanaka CJ, Rodrigues JA, Pingueiro JMS, Macedo TT, Feres M, Shibli JA, Bueno-Silva B. Antibacterial Activity of a Bioactive Tooth-Coating Material Containing Surface Pre-Reacted Glass in a Complex Multispecies Subgingival Biofilm. *Pharmaceutics.* 2023 Jun 14;15(6):1727.
- 15-Moreira ENT, Vieira-Junior WF, Turssi CP, França FMG, Basting RT. Effect of polishing systems on the roughness, color, and staining of conventional and bulk-fill resin composites with and without S-PRG filler. *Clin Oral Investig.* 2025 Feb 18;29(2):139.
- 16-Pimentel ES, França FMG, Turssi CP, Basting RT, Vieira-Junior WF. Effects of in vitro erosion on surface texture, microhardness, and color stability of resin composite with S-PRG fillers. *Clin Oral Investig.* 2023 Jul;27(7):3545-3556.

- 17-Girão LB, de Lima Martins JO, Mota Lemos JV, Pinto MR, Marques Lima Rolim JP, Fernandes Alves e Silva FC, de Paulo Aragão Saboia V, Bitu Sousa F, de Barros Silva PG. Influence of the degree of conversion and Bis-GMA residues of bulk fill resins on tissue toxicity in a subcutaneous model in rats. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2020;18:1–10.
- 18-Aung SZ, Takagaki T, Ikeda M, Nozaki K, Burrow MF, Abdou A, Nikaido T, Tagami J. The effect of different light curing units on Vickers microhardness and degree of conversion of flowable resin composites. *Dent Mater J*. 2021 Jan 31;40(1):44-51.
- 19-Jäger F, Mohn D, Attin T, Tauböck TT. Polymerization and shrinkage stress formation of experimental resin composites doped with nano- vs. micron-sized bioactive glasses. *Dent Mater J*. 2021 Jan 31;40(1):110-115.
- 20-Kawashima N, Hashimoto K, Kuramoto M, Bakhit A, Wakabayashi Y, Okiji T. A Novel Bioactive Endodontic Sealer Containing Surface-Reaction-Type Prereacted Glass-Ionomer Filler Induces Osteoblast Differentiation. *Materials (Basel)*. 2020 Oct 9;13(20):4477.

Tabela 3: Perfil celular e inflamatório do dorso de ratos submetidos a inoculação de diferentes discos de resinas.

	7 dias				P	14 dias				p	28 dias				p-
	Sham	FS	F00	F03	Value	Sham	FS	F00	F03	Value	Sham	FS	F00	F03	Value
Perfil inflamatório															
Ausente	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.536	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)	7 (100.0%)*	0.013	6 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	0.372
Agudo	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Crônico	5 (83.3%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)		4 (57.1%)*	6 (85.7%)*	3 (42.9%)*	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	
Escore inflamação															
Ausente	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.561	3 (42.9%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (100.0%)*	0.041	6 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	0.372
Entre 1 e 25 células por campo	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)*	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	
Entre 26 e 125 células/campo	3 (50.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)		4 (57.1%)*	3 (42.9%)*	1 (14.3%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Mais de 125 células/campo	3 (50.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Tecido de granulacao															
Ausente	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.015	4 (57.1%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (100.0%)	0.180	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	1.000
Delgado	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	5 (83.3%)*		3 (42.9%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Espesso	6 (100.0%)*	5 (83.3%)*	4 (66.7%)*	1 (16.7%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Fibrose/Cápsula Fibrosa															
Ausente	6 (100.0%)*	5 (83.3%)*	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0.009	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0.472	6 (100.0%)*	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<0.001
Delgado	0 (0.0%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)*	5 (83.3%)*		6 (85.7%)	7 (100.0%)	5 (71.4%)	4 (57.1%)		0 (0.0%)	3 (50.0%)*	4 (66.7%)*	3 (50.0%)*	
Espesso	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)		0 (0.0%)	3 (50.0%)*	2 (33.3%)*	3 (50.0%)*	
Material endocitado															
Ausente	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	1.000	7 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (71.4%)	0.091	6 (100.0%)*	6 (100.0%)*	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0.007
Presente	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (66.7%)*	4 (66.7%)*	

CONCLUSÃO GERAL

Os achados desta dissertação destacam o potencial de compostos bioativos na odontologia. A rutina, extraída da *Dimorphandra gardneriana*, promoveu melhora na resistência do colágeno dentinário sem alterar sua cor. Já as resinas com partículas SPRG demonstraram biocompatibilidade e capacidade de modular a resposta inflamatória, sem comprometer o grau de conversão. Esses resultados reforçam a relevância de materiais com propriedades bioativas e indicam caminhos promissores para sua aplicação clínica, embora estudos adicionais ainda sejam necessários.

REFERÊNCIAS

- ALBAQAMI, F. F. *et al.* Rutin gel with bone graft accelerates bone formation in a rabbit model by inhibiting MMPs and enhancing collagen activities. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 16, n. 5, p. 774, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10223502/>. Acesso em: 03 abr. 2024.
- ALI, M. *et al.* Biological properties of lithium-containing surface pre-reacted glass fillers as direct pulp-capping cements. **Dental Materials**, v. 38, n. 2, p. 294-308, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0109564121003444?via%3Dihub>. Acesso em: 15 dez. 2024.
- AUNG, S. Z. *et al.* The effect of different light curing units on Vickers microhardness and degree of conversion of flowable resin composites. **Dental Materials Journal**, v. 40, n. 1, p. 44-51, 2021. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmj/40/1/40_2019-353/_article. Acesso em: 20 nov. 2024.
- BEDRAN-RUSSO, A. K. *et al.* Dentin biomodification: Strategies, renewable resources and clinical applications. **Dental Materials**, v. 30, n. 1, p. 62–76, 2010. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3972923/>. Acesso em: 20 nov. 2024.
- BEDRAN-RUSSO, A. K. *et al.* Application of crosslinkers to dentin collagen enhances the ultimate tensile strength. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, v. 80, p. 268-272, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.b.30593>. Acesso em: 20 nov. 2024.
- BRAGA, G. P. A. *et al.* Cytotoxicity and biomineralization potential of flavonoids incorporated into PNVCL hydrogels. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 14, n. 3, p. 139, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10058549/>. Acesso em: 20 nov. 2024.
- BRESCHI, L. *et al.* Dentin bonding systems: From dentin collagen structure to bond preservation and clinical applications. **Dental Materials**, v. 34, n. 1, p. 78–96, 2018. Disponível em: <https://arts.units.it/handle/11368/2788925>. Acesso em: 21 nov. 2024.
- CEBE, M. A. *et al.* Elution of monomer from different bulk fill dental composite resins. **Dental Materials**, v. 31, n. 7, p. e141–e149, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0109564115001177?via%3Dihub>. Acesso em: 21 nov. 2024.
- CHEN, W. Y. *et al.* Protective effect of rutin on LPS-induced acute lung injury via down-regulation of MIP-2 expression and MMP-9 activation through inhibition of Akt phosphorylation. **International Immunopharmacology**, v. 22, n. 2, p. 409–

413, 2014. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576914003038?via%3Dihub>. Acesso em: 05 dez. 2024.

CHOI, S. J. *et al.* Biological effects of rutin on skin aging. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 38, n. 1, p. 357–363, 2016. Disponível em:

<https://www.spandidos-publications.com/ijmm/38/1/357>. Acesso em: 05 dez. 2024.

COLCERIU BURTEA, L. *et al.* New Pre-reacted Glass Containing Dental Composites (giomers) with Improved Fluoride Release and Biocompatibility.

Materials (Basel), 2019 Dec 3;12(23):4021. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6926637/>. Acesso em: 06 dez. 2024.

DÁVILA-SÁNCHEZ, A. *et al.* Influence of flavonoids on long-term bonding stability on caries-affected dentin. **Dental Materials**, v. 36, n. 9, p. 1151–1160, 2020. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0109564120301457?via%3Dihub>. Acesso em: 06 dez. 2024.

ENRICH-ESSVEIN, T. *et al.* Effects of proanthocyanidin-functionalized hydroxyapatite nanoparticles on dentin bonding. **Clinical Oral Investigations**, v. 28, n. 8, p. 444, 2024. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-024-05836-7> SpringerLink. Acesso em: 15 dez. 2024.

ERHARDT, M. C. G. *et al.* Effect of different composite modulation protocols on the conversion and polymerization stress profile of bulk-filled resin restorations.

Dental Materials, v. 36, n. 7, p. 829–837, 2020. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7305981/>. Acesso em: 16 ago. 2024.

FERRACANE, J. L. Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks. **Dental Materials**, v. 22, n. 3, p. 211–222, 2006. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0109564105001582>. Acesso em: 16 ago. 2024.

GIRÃO, L. B. *et al.* Influence of the degree of conversion and Bis-GMA residues of bulk fill resins on tissue toxicity in a subcutaneous model in rats. **Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials**, v. 18, p. 1–10, 2020. Disponível em:

https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2280800020947330?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 16 ago. 2024.

GOLDBERG, M. *et al.* Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair. **Pharmacological Research**, v. 58, n. 2, p. 137–147, 2008. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661808000984?via%3Dihub>. Acesso em: 16 ago. 2024.

HATİPOĞLU, Ö.; PAR, M.; PERTEK HATİPOĞLU, F. Comparison of degree of conversion performance of bulk-fill resin composites: A systematic review and network meta-analysis of in vitro studies. **Journal of Dentistry**, v. 149, p. 105289, 2024. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300571224004585?via%3Dihub>. Acesso em: 24 abr. 2025.

HECHLER, B.; YAO, X.; WANG, Y. Proanthocyanidins alter adhesive/dentin bonding strengths when included in a bonding system. **American Journal of Dentistry**, v. 25, n. 5, p. 276–280, 2012. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3980579/>. Acesso em: 24 abr. 2025.

ITOTA, T. *et al.* Fluoride release and recharge in giomer, compomer and resin composite. *Dental Materials*, v. 20, n. 9, p. 789–795, 2004. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0109564103002148?via%3Dihub>. Acesso em: 23 set. 2024.

JACKSON, J. K. *et al.* The inhibition of collagenase induced degradation of collagen by the galloyl-containing polyphenols tannic acid, epigallocatechin gallate and epicatechin gallate. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 21, n. 5, p. 1435–1443, 2010. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10856-010-4019-3>. Acesso em: 23 set. 2024.

JÄGER, F. *et al.* Polymerization and shrinkage stress formation of experimental resin composites doped with nano- vs. micron-sized bioactive glasses. **Dental Materials Journal**, v. 40, n. 1, p. 110–115, 2021. Disponível em:

https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmj/40/1/40_2019-382/_pdf. Acesso em: 23 set. 2024.

KAWASHIMA, N. *et al.* A novel bioactive endodontic sealer containing surface-reaction-type prereacted glass-ionomer filler induces osteoblast differentiation. **Materials (Basel)**, v. 13, n. 20, p. 4477, 2020. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7599720/>. Acesso em: 23 set. 2024.

KIM, T. Y. *et al.* Study of the soothing effects of troxerutin in alleviating skin sensitivity. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 23, n. 9, p. 2934–2942, 2024.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.16349>. Acesso em: 23 dez. 2024.

KULAKOWSKI, D. *et al.* Oligomeric proanthocyanidins released from dentin induce regenerative dental pulp cell response. **Acta Biomaterialia**, v. 55, p. 262–270, 2017. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706117302234?via%3Dihub>. Acesso em: 08 mar. 2025.

LEÃO, I. F. *et al.* The potential of a bioactive, pre-reacted, glass-ionomer filler resin composite to inhibit the demineralization of enamel in vitro. **Operative Dentistry**, v. 46, n. 1, p. E11–E20, 2021. Disponível em: <https://operative-dentistry.kglmeridian.com/view/journals/odnt/46/1/article-pE11.xml>. Acesso em: 08 mar. 2025.

LEHMANN, A. *et al.* Clinical difficulties related to direct composite restorations: A multinational survey. **International Dental Journal**, v. 75, n. 2, p. 797–806, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11976477/>. Acesso em: 10 dez. 2025.

LI, Y. *et al.* Constructing the enamel-like dentin adhesion interface to achieve durable resin-dentin adhesion. **ACS Nano**, v. 18, n. 43, p. 30031–30052, 2024. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.4c11224>. Acesso em: 17 dez. 2024.

LOPES, R. G. *et al.* Influence of green tea extract in the color of composite resin restorations. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 100, p. 103408, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1751616119309439?via%3Dihub>. Acesso em: 17 set. 2024.

MOREIRA, E. N. T. *et al.* Effect of polishing systems on the roughness, color, and staining of conventional and bulk-fill resin composites with and without S-PRG filler. **Clinical Oral Investigations**, v. 29, n. 2, p. 139, 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-025-06226-3>. Acesso em: 14 jul 2025.

PETERS, M. C.; HOPKINS Jr, A. R.; YU, Q. Resin infiltration: an effective adjunct strategy for managing high caries risk—a within-person randomized controlled clinical trial. **Journal of Dentistry**, v. 79, p. 24–30, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300571218304615?via%3Dihub>. Acesso em: 15 abr. 2024.

PIMENTEL, E. S. *et al.* Effects of in vitro erosion on surface texture, microhardness, and color stability of resin composite with S-PRG fillers. **Clinical Oral Investigations**, v. 27, n. 7, p. 3545–3556, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-023-04968-6>. Acesso em 17 set. 2024.

PLONSKA-BRZEZINSKA, M. E. *et al.* Triple helical collagen-like peptide interactions with selected polyphenolic compounds. **RSC Advances**, v. 5, n. 116, p. 95443–95453, 2015. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/ra/c5ra15469c>. Acesso em: 17 set. 2024.

PONGPRUEKSA, P. *et al.* Monomer elution in relation to degree of conversion for different types of composite. **Journal of Dentistry**, v. 43, n. 12, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300571215300592>. Acesso em: 17 set. 2024.

REIS-HAVLAT, M. *et al.* Prodelphinidins enhance dentin matrix properties and promote adhesion to methacrylate resin. **Dental Materials**, v. 40, n. 8, p. 1164–1170, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0109564124001258?via%3Dihub>. Acesso em: 23 abr. 2025.

SELVARAJ, G.; KALIAMURTHI, S.; THIRUGANASAMBANDAM, R. Molecular docking studies of rutin on matrix metalloproteinase. **Insight Biomed**, v. 1, n. 4, p. 1–5, 2016. Disponível em: <https://www.primescholars.com/articles/molecular-docking-studies-of-rutin-on-matrixmetalloproteinase-95479.html>. Acesso em: 21 dez. 2023.

SHARMA, A. *et al.* Berberis lycium fruit extract and its phytoconstituents berberine and rutin mitigate collagen-CFA-induced arthritis (CIA). **Inflammopharmacology**, v. 30, n. 2, p. 655–666, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-022-00941-z>. Acesso em: 14 jul 2025.

TANAKA, C. J. *et al.* Antibacterial activity of a bioactive tooth-coating material containing surface pre-reacted glass in a complex multispecies subgingival biofilm. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 6, p. 1727, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/6/1727>. Acesso em: 14 jul. 2025.

TENNERT, C. *et al.* Longevity of posterior direct versus indirect composite restorations: A systematic review and meta-analysis. **Dental Materials**, v. 40, n. 11, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0109564124002367>. Acesso em: 14 jul. 2025.

YANG, L. C. *et al.* Protective effect of rutin on triethylene glycol dimethacrylate-induced toxicity through the inhibition of caspase activation and reactive oxygen species generation in macrophages. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, p. 11773, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9570090/>. Acesso em: 14 jul. 2025.