



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Grafeno

**Propriedades e aplicações em Medicina Dentária
conservadora**

Giovanni Ruggiero

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

Gandra, 21 de agosto de 2020



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Giovanni Ruggiero

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Grafeno
Propriedades e aplicações em Medicina Dentária
conservadora

Trabalho realizado sob a Orientação de " Mestre Célia Marques"

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

DECLARAÇÃO DO ORIENTADOR

Eu, Célia Marques, com a categoria profissional de Assistente Convidado do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador do Relatório Final de Estágio intitulado *“Grafeno Propriedades e Aplicações em Medicina Dentária conservadora”*, do aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, “Giovanni Ruggiero”, portador do número de aluno 24081, declaro que sou de parecer favorável para que relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes à obtenção do Grado de Mestre.

Gandra, 21 de Agosto de 2020

O Orientador

AGRADECIMENTOS

Para minha mãe graças à sua ajuda, conseguiu aliviar-me em todos os meus momentos de desânimo e dificuldade.

Ao meu filho que conseguiu ultrapassar todas as minhas ausências.

Graças à minha orientadora mestre Célia Marques , uma pessoa sensível e correta. Com seu profissionalismo e competência e acima de tudo paciência, me acompanhou ao longo de toda a elaboração deste trabalho.

Amigos e colegas que me ajudaram a superar as dificuldades no período universitário.

À universidade que tornou possível um sonho que parecia inatingível.

RESUMO

O grafeno é uma forma alotrópica de carbono obtido através de diferentes métodos de esfoliação (processo de separação das camadas de carbonium) de grafite. O método de fita adesiva, usado pela primeira vez pelos cientistas russos Konstantinovič Gejm e Konstantin Sergeevič Novosëloventrambi, permitiu aos dois cientistas isolar o grafeno e ganhar o prêmio Nobel em 2010. Graças às suas interessantes propriedades mecânicas, antibacterianas e bioativas o grafeno (G) e os seus derivados, óxido de grafeno (GO) e óxido de grafeno reduzido (rGO), têm sido largamente estudados nos últimos anos, demonstrando aplicabilidade em várias áreas da medicina dentária: implantologia, periodontologia, dentisteria e endodontia. Os objetivos deste estudo foi realizar uma revisão sistemática das propriedades do grafeno associadas a possíveis aplicações em materiais usados na medicina dentária conservadora, para melhorar suas características. O método de pesquisa usado para a seleção de artigos científicos publicados em PubMed combina os seguintes termos: *graphene, dentistry, antibacterial activity, toxicity, dental pulp stem cells*. Os resultados identificaram 184 estudos dos quais 22 foram relevantes para este estudo. Estes estudos demonstraram como as diferentes concentrações e estruturas moleculares do grafeno influenciam as propriedades antibacterianas, mecânicas / físicas e biológicas dos materiais dentários. O grafeno, utilizado como agente antimicrobiano em terapias endodônticas, é eficaz contra bactérias Gram + e Gram-, também melhora as propriedades mecânicas / físicas como o módulo de elasticidade, resistência à tração e rigidez em biocimentos. No que diz respeito à citotoxicidade, as células estaminais do folículo dentário perdem a sua vitalidade com o aumento da concentração e do tempo de exposição. Em conclusão, o grafeno é um material promissor na medicina dentária, mas mais estudos são necessários para demonstrar o seu verdadeiro potencial.

Palavras Chave

graphene, dentistry, antibacterial activity, toxicity, dental pulp stem cells.

ABSTRACT

Graphene is an allotropic form of carbon obtained through different methods of exfoliation (process of separation of the layers of carbonium) of graphite. The adhesive tape method, used for the first time by Russian scientists Konstantinovič Gejm and Konstantin Sergeevič Novosëloventrambi, was the method that allowed the two scientists to isolate graphene and win the Nobel Prize in 2004. Thanks to these properties, graphene (G) and its derivatives, graphene oxide (GO) and reduced graphene oxide (rGO), have been widely studied in recent years, demonstrating applicability in several areas of dentistry: implantology, periodontology, dentistry and endodontics. The objectives of this study was to perform a systematic review of the properties of graphene associated with possible applications in materials used in conservative dentistry, to improve its characteristics. The method used by the scientific team to publish scientific information on PubMed combines the following: dentistry; antibacterial activity; toxicity; dental pulp stem cells. The results identified 184 studies of which 22 were relevant to this study. These studies have shown how the different concentrations and molecular structures of graphene influence the antibacterial, mechanical / physical and biological properties of dental materials. Graphene, used as an antimicrobial agent in endodontic therapies, is effective against Gram + and Gram- bacteria; it also improves the mechanical / physical properties such as the modulus of elasticity, rigidity in biocements. As far as the cytotoxicity is concerned, the cell stemmed from the follicle inside the vital life with the increase in concentration and time of exposure. In conclusion, the graphene is a promising material in odontoiatrics, but further studies are needed to prove its true potential.

Keywords

graphene, dentistry, antibacterial activity, toxicity, dental pulp stem cells.

ÍNDICE

1 Introdução	1
2 Materiais e Métodos	3
3 Resultados	4
4 Discussão	8
• 4.1 Grafeno	8
• 4.2 Propriedades do Grafeno	10
- 4.2.1 Actividade antibacteriana	10
- 4.2.2 Biocompatibilidade	13
- 4.2.3 Biodegradibilidade	16
• 4.3 Potenciais aplicações clínicas na Medicina	
Dentária Conservadora	17
5 Conclusões	24
Bibliografia	25
Anexos	
- Tabela 1	27

ÍNDICE E ABREVIATURAS E SIGLAS

G: grafeno

GO: óxido de grafeno

rGO: óxido de grafeno reduzido

TRGO: óxido de grafeno termicamente reduzido

N-Gr: grafeno enriquecido com azoto

SWCNT: nanotubos de parede única

SLG: grafene camada única e

FLG: grafeno poucas camadas

GNs: nanopartículas de grafeno

AgNP: nanopartículas de prata

FG: grafeno fluoretado

GONs: nanopartículas de óxido de grafeno

TPa: tera Pascal

MPa: mega Pascal

GPa: giga Pascal

NMP: N-metil-pirrolidona

DMF: di-metil-formamida

CVD: A Deposição por Vapor Químico

AFM: microscópio de força atômica

XPS: espectroscopia fotoeletrônica de raios-X

MTT: Brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazólio

UFC: Unidades formadoras de colônias

Ag: prata

MBIC: concentração inibitória mínima de biofilme

ZNG: óxido de zinco com grafeno

GNP: folhas de grafeno

FE-SEM: microscopia eletrônica de varredura por emissão de campo

SEM: microscopia eletrônica de varredura

DPSC: células estaminais do folículo dentário

LDH: lactato desidrogenase

MDA: malondialdeído

SOD: superóxido dismutase

LDH: lactato desidrogenase

MTS: (3-(4,5-dimetiltiazolo-2-il)-5-(3-carbossimetossifenil)-2- (4-solfofenil)-2H-tetrazolio)

RT-PCR: Reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa

PGE2. Prostaglandinas

COX-2: cicloxigenase

TNF α : fator de necrose tumoral- α

HDF: fibroblastos humanos

GZ2: composto híbrido fotopolimerizável

LC1: cimento híbrido fotopolimerizável

DOK: queratinócitos orais

NO; SH; TOS: marcadores de stress oxidativo

ALP: fosfatase alcalina

hMPO: mieloperoxidase humana recombinante

TEM: microscopia eletrônica de transmissão

NaOCl: hipoclorito de sódio

IC: irrigação tradicional

AIU: irrigação sônica e ultrassônica ativa

XPEF: com ativação por laser e agitação física

PDT: Terapia Fotodinâmica

ICG: verde idocianina

hap: hidroxiapatita

Car: carnosina

Cur: curcumina

BIO: Biodentine[®]

ECZ: Endocem[®]

SC: silicato de cálcio

MTA: agregado trióxido mineral

GIC: cimento de ionômero de vidro

1-Introdução

A cavidade oral é conhecida como um ambiente extremamente heterogêneo, não apenas do ponto de vista bacteriano, estima-se que existam mais de 500 espécies bacterianas na boca, mas também do ponto de vista químico devido à presença de saliva, fluido crevicular, desenvolvimento de ácidos e agentes físico-mecânicos relacionados às forças de mastigação devido a abrasões e altas temperaturas. Os materiais utilizados na medicina dentária devem ter características adequadas que lhes permitam resistir num ambiente específico como a cavidade oral¹.

A nanotecnologia, universalmente reconhecida com o nome de "tecnologia do futuro", pronta para os desafios do século XXI, é capaz de manipular a matéria em escala nanométrica (<100nm), a fim de desenvolver novos materiais inovadores com propriedades superiores capaz de resistir num ambiente "desconfortável" como a cavidade oral².

Konstantinovič Gejm e Konstantin Sergeevič Novosëloventrambi, dois cientistas russos da Universidade de Manchester, Inglaterra, e que receberam o Prémio Nobel de Física em 2010 por descobrir o grafeno, revolucionaram literalmente o mundo da tecnologia aplicada à matéria. Em 2004, por meio de esfoliação mecânica ou "método de fita adesiva", um método bastante simples e rudimentar, permitiu que os dois físicos isolassem pela primeira vez o grafeno através de um pedaço de fita adesiva de uma amostra de grafite, literalmente rasgando e separando camada por camada espessuras cada vez mais finas de grafite, até uma da espessura de um único átomo de carbono chamado grafeno³.

O grafeno é definido como o material "maravilha" devido às suas excepcionais propriedades físico-químicas, ópticas e mecânicas. O fato dos átomos de carbono serem ligados por meio de uma ligação σ , torna-o extremamente forte e impossível de quebrar, apesar de ter uma espessura de átomo resistente maior que o aço, é extremamente flexível⁴.

Desde então, até os dias de hoje, cientistas de todo o mundo, apoiados por grandes investimentos europeus, realizam pesquisas para estudar as suas propriedades e aplicações no campo médico e tecnológico.

Entre os derivados do grafeno (G), os mais utilizados e estudados são o óxido de grafeno reduzido (rGO) e especialmente o óxido de grafeno (GO), sendo que o grafeno pode ainda ser incorporado em nanopartículas (GNs).

O óxido de grafeno é um dos derivados químicos mais importantes do grafeno, obtido pelo método dos hummers⁵, descrito abaixo como um processo químico no qual grupos funcionais são introduzidos no grafeno. O grafeno e seus derivados já demonstraram possuir vantajosas propriedades físico-químicas e mecânicas, mas também biológicas, nomeadamente atividade antibacteriana, inibição de formação de biofilmes e biocompatibilidade. Recentemente, He et al⁶. relataram que o GO teve um forte efeito antibacteriano nos dentes cariados, incluindo nos *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), o principal fator etiológico na iniciação e desenvolvimento de biofilmes cariogênicos⁶.

Muitos foram os avanços e pesquisas realizados com este nanomaterial, demonstrando ser um material promissor para melhorar as características dos materiais dentários. Com este trabalho pretendemos elaborar uma revisão sistemática sobre o nanomaterial Grafeno, as suas propriedades biológicas e mecânicas associadas às várias aplicações na medicina dentária conservadora destacando os aspectos citotóxicos relacionados à biocompatibilidade. A hipótese levantada é de que o uso do grafeno e seus derivados além de ser bem tolerado pelo organismo melhora as propriedades e aumenta a bioactividade dos materiais usados na medicina dentária conservadora.

2-Materiais e Métodos

A pesquisa bibliográfica foi realizada através de uma pesquisa avançada no motor de busca PubMed. As palavras chave usadas foram combinadas: "graphene" OR "graphene oxide" AND "dentistry" AND "antibacterial activity" OR "dental pulp stem cells" OR "mesenchymal cells" AND "graphene". Os critérios de inclusão utilizados foram artigos científicos publicados em inglês e italiano, entre 1985 e 2020. Inicialmente, foi realizada a leitura dos resumos para estabelecer a adequação aos objetivos pretendidos e depois os artigos seleccionados foram lidos na íntegra e avaliados em relação às características do grafeno, atividade antibacteriana e citotoxicidade e possíveis aplicações na medicina dentária conservadora. Excluíram-se da pesquisa os artigos não relacionados aos objetivos da tese, os que não abrangem a área da medicina dentária e aqueles publicados antes de 1985. Algumas informações foram também obtidas através da leitura de artigos fornecidos pela Orientadora.

3-Resultados

A pesquisa bibliográfica resultou num total de 184 artigos, como mostra a Figura 1, tendo como plataforma de busca a PubMed.

Dos 26 estudos, 2 foram excluídos uma vez que na leitura do abstract não obedeciam aos critérios de inclusão. Os 24 artigos restantes potencialmente relevantes foram avaliados individualmente através da leitura completa. Destes, 2 estudos foram excluídos por não fornecerem informação relevante para o objectivo do presente estudo (Fig.1). Foram incluídos então 22 estudos nesta revisão (6, 14-16, 17-23, 25, 26, 28-30, 33-35, 37-39).

Dos estudos seleccionados, 4 (18,1%) descrevem as propriedades antibacterianas, 5 (22,7%) avaliam a eficácia do grafeno na irrigação endodóntica, 6 (27,2%) descrevem a aplicação do grafeno em cimentos obturadores e a aplicabilidade do grafeno nos materiais usados na dentisteria , 6 estudos (27,2%) avaliam a biocompatibilidade do grafeno e por fim 1 (4,5%) avalia a biodegradabilidade (Tabela 1).

Os principais resultados encontrados foram:

- O grafeno possui propriedades antibacterianas contra as bactérias "gram +" e "gram-", dependendo da concentração, do tipo de bactéria e do grau de oxidação do grafeno. O grafeno associado ao óxido de zinco provou ser altamente eficaz no controle do crescimento de *S. mutans* e, portanto, no desenvolvimento de cárie ^{6,14-16}
- Em relação à biocompatibilidade do grafeno, diversos estudos mostram que sua citotoxicidade depende da concentração em que ocorre no estado puro ou em compostos. Em particular, o óxido de grafeno (GO) é o menos tóxico em comparação ao grafeno com nitrogênio (N-Gr) e óxido de grafeno termicamente reduzido (TRGO). A biocompatibilidade do GO também é demonstrada pelos pequenos danos hepáticos e renais que induz e a impossibilidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Além disso, tem sido demonstrado que o GO não interfere negativamente na sobrevivência das células epiteliais do folículo dentário e favorece a sua proliferação ¹⁷⁻²².
- A biodegradabilidade do grafeno ocorre por meio da ação das células neutrófilas e das enzimas que elas produzem ²³.

- O grafeno demonstra possuir uma notável capacidade antimicrobiana e de destruição do biofilme. Essa capacidade é semelhante à encontrada com o uso de hipoclorito de sódio a 3% em *E.faecalis*.

O efeito antimicrobiano do grafeno foi testado comparativamente com o NaOCl a 1% e 2%; com CHX a 2%; EDTA a 17% e solução salina, concluindo-se de que a ação antimicrobiana do grafeno reduz o biovolume e induz a morte bacteriana em 57%, mas a solução de NaOCl a 2% mostra-se o melhor antibacteriano.

Evidências adicionais do efeito antibacteriano do grafeno podem ser apreciadas na conjugação com carnosina na terapia fotodinâmica.

Validações adicionais da atividade antimicrobiana do grafeno vieram de pesquisas realizadas com o uso de grafeno associado à curcumina, com e sem terapia fotodinâmica. Em particular, deve-se notar que a associação de grafeno e curcumina com a terapia fotodinâmica elimina completamente o biofilme de *E.faecalis*, ao contrário do que acontece na ausência de terapia fotodinâmica.

A associação de grafeno com indocianina verde na concentração de 200 µg / ml com terapia fotodinâmica também reduz o biofilme de *E.faecalis* em 99,4% contra 78,2% da associação sem ativação fotodinâmica.

Também deve ser observado que a associação rGO-Cur-PDT melhora as propriedades antibacterianas em comparação com o uso de curcumina isoladamente, sem terapia fotodinâmica. Portanto, a associação encontra um adjuvante na desinfecção do canal radicular durante a terapia endodôntica ^{25,26, 28-30}

- Oxido de Grafeno conjugado a biocimentos “Biodentine[®] e Endocem[®]” usados em endodontia, melhorou as propriedades mecânicas / físicas e bioativas em relação à dose, mas infelizmente a força de adesão do Endocem diminuiu. Da mesma forma, a adição de GO ao cimento Portland aumenta suas propriedades físicas / químicas e bioativas ³³⁻³⁵.
- Melhora as propriedades mecânicas, tribológicas e antibacterianas de uma maneira dependente da concentração, se adicionado a cimentos de ionômero de vidro. Esses compostos com baixa concentração de grafeno (cerca de 0,2% em peso) melhoram significativamente as propriedades físicas / mecânicas, como o aumento da resistência à compressão média de 27% e o módulo de compressão médio de 22%. Há também um aumento na propriedade antibacteriana do sistema adesivo

enriquecido com grafeno, em baixa concentração, sem que a ação adesiva seja comprometida³⁷⁻³⁹

Figura 1

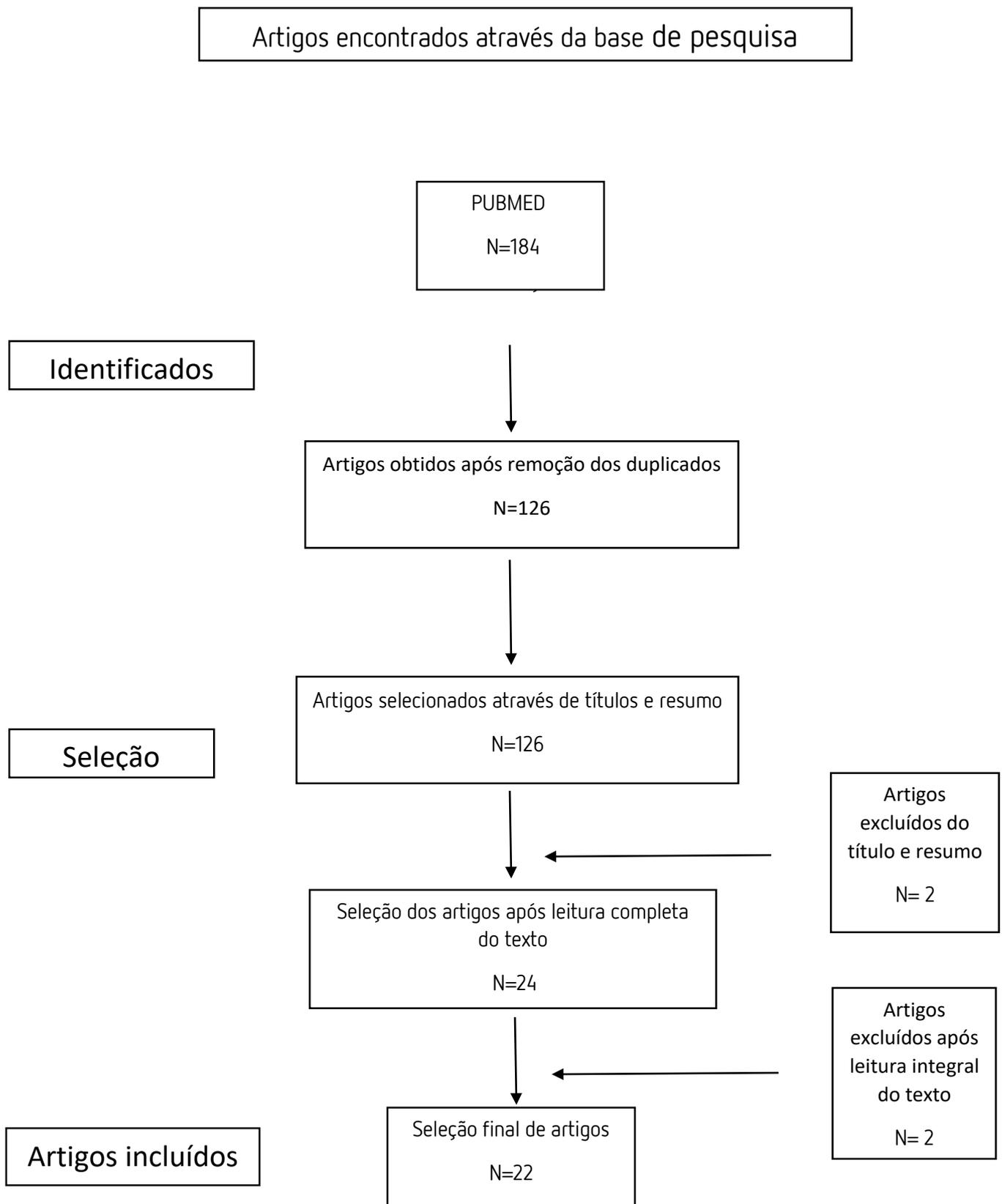


Figura 1 - Diagrama de fluxo da estratégia de pesquisa utilizada neste estudo.

Discussão

4.1- Grafeno

O grafeno, descoberto em 2004 por Andrei Gejm e Kostantin Novoselov (dois físicos da Universidade de Manchester), é um material que consiste numa camada monoatômica de átomos de carbono, com resistência e flexibilidade muito altas (fig.2). A estrutura é composta por átomos de carbono hibridados sp^2 , de modo a que eles se organizem com ligações a 120° , formando uma rede de hexágonos regulares. Na presença de defeitos, o arranjo de células hexagonais pode conter estruturas pentagonais ou octogonais. No primeiro caso, a camada plana de grafeno se deforma até assumir formas cônicas ou esféricas (fulerenos). No segundo caso, pode acontecer que haja deformações para formar estruturas muito complexas. Os nanotubos de carbono podem ser considerados cilindros de grafeno e também podem ser fechados nas extremidades com superfícies hemisféricas de fulereno. Entende-se, portanto, que estas são estruturas muito versáteis que podem dar origem a diferentes famílias de componentes com propriedades muito diferentes³. O grafeno é extremamente leve (com uma densidade de $0,77 \text{ mg/m}^2$, expressa nestes termos como material bidimensional) e com propriedades mecânicas excepcionais em termos de resistência e elasticidade (com uma carga de ruptura em torno de 42 N/m e Módulo de Young em torno de 1 TPa). Tem uma resistência mecânica de 100 a 300 vezes maior que a do aço⁴.

As técnicas de produção de grafeno são baseadas num princípio comum, ou seja, a quebra das ligações formadas pelas forças de Van der Waals entre as camadas de grafite. Ao separá-las, obtém-se uma monocamada de grafeno. Os métodos de esfoliação mais conhecidos são o método de fita adesiva conhecido como "scotch-tape". Hoje, é o método físico-mecânico mais simples e acessível, a técnica consiste em colocar uma fita adesiva na superfície de um cristal e, posteriormente retirá-la, assim algumas camadas de material são esfoliadas⁷. Esfoliação eletroquímica, onde a separação das camadas ocorre através de solventes como N-metil-pirrolidona (NMP) ou di-metil-formamida (DMF). Esfoliação em soluções aquosas, onde uma mistura de pó de grafite e solvente é submetida a sonicação⁸.

Método Hummers, usado para obter óxido de grafeno (GO), neste método, introduzindo grupos funcionais (hipóxidos e hidroxilos) torna-se hidrofílico e solúvel em solventes polares. A partir dele, o óxido de grafeno reduzido (GOR) é obtido através de um processo de redução, removendo os grupos funcionais com hidrazina⁵ (fig 2).

Outro método consiste em esfoliação através de intercaladores que utiliza espécies atômicas ou moleculares entre as camadas de grafeno, chamadas intercalantes, que interagindo com os átomos do cristal formam compostos de intercalação que aumentam a distância entre uma camada e outra até a separação do grafeno.⁹

A Deposição por Vapor Químico (CVD) finalmente, permite o crescimento de material nos substratos mais comuns de metal, níquel e cobre, utilizando uma mistura de hidrocarbonetos como precursores (metano ou etileno). É o método de crescimento mais promissor para a produção em escala industrial¹⁰.

O grafeno possui propriedades físicas e eletrônicas exclusivas, devido à sua notável resistência mecânica é possível ter materiais estruturais extremamente resistentes e ao mesmo tempo finos, elásticos e leves. Em materiais compósitos, pode ser um agente de reforço e endurecimento válido para matrizes, tanto poliméricas quanto cerâmicas. Sua efetividade também se deve à configuração plana que permite um maior obstáculo à propagação das trincas na matriz¹¹. Por ser um excelente condutor, é usado em semicondutores, produzindo transistores com frequências altamente superiores às existentes. A alta condutividade elétrica permite que os microprocessadores sejam menores e mais eficientes do que os atuais. O grafeno é usado em energia fotovoltaica, melhorando o seu desempenho e eficiência¹². É um material muito promissor, mesmo para aplicações biomédicas, as mais representativas dizem respeito ao desenvolvimento de nano-vetores para distribuição direcionada de medicamentos, conhecidos como "drug delivery" e detectores de imagem¹³. O grafeno encontra aplicações no campo da Medicina dentária, o conhecimento atual revela o possível potencial de nanomateriais, no campo da cirurgia, periodontologia, endodontia e dentisteria, mas a pesquisa ainda está em fase experimental.

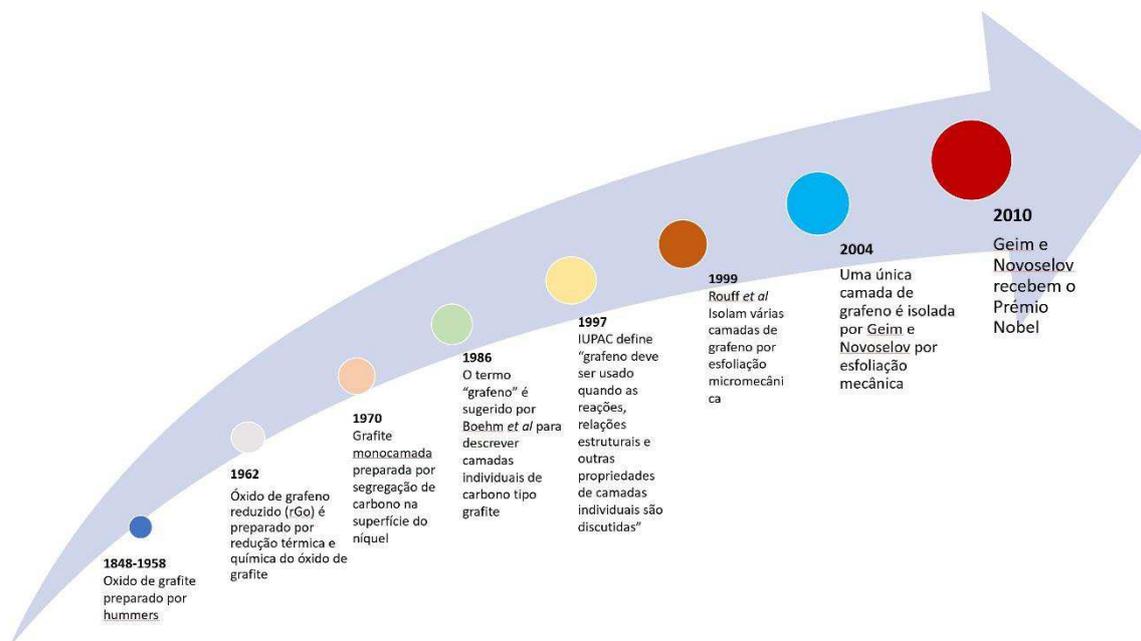


Figura 2 – Dados importantes na evolução do desenvolvimento do Grafeno.

Adaptado de Tahriri, M., Del Monico, M., Moghanian, A., Yarak, M. T., Torres, R., Yadegari, A., & Tayebi, L. Graphene and its derivatives: Opportunities and challenges in dentistry. *Materials Science and Engineering*. 2019 doi:10.1016/j.msec.2019.04.051

4.2 - Propriedades do Grafeno

4.2.1- Actividade antibacteriana

As propriedades antibacterianas do grafeno no campo da Medicina Dentária têm sido estudadas há muito tempo para abordar patologias cariosas e a formação concomitante de biofilmes. A luta para enfrentar a inibição do biofilme é projetada na busca de agentes antimicrobianos cada vez mais eficazes do que os atuais. Nesse sentido, existem estudos in vitro mostrando a atividade antibacteriana do GO em relação a patógenos orais. Os autores, M.Zhao et al.¹⁴, avaliaram os efeitos do GO em diferentes concentrações (20,40,80,160,320 µg / ml) sobre o *S.mutans* (gram +), tanto na forma planctônica quanto no biofilme. Outros autores, He et al⁶ alargaram a pesquisa pelas bactérias gram negativas como *P.gingivalis* e *F.nucleatum*.

Uma característica comum a estes estudos é de que a atividade antibacteriana do GO é maior, quanto mais alta é a presença de grupos funcionais contendo oxigênio, pois isso permite uma menor agregação do GO e portanto, um melhor efeito. A pesquisa realizada

por Zhao et al¹⁴, mostra um excelente efeito antibacteriano, dependente da concentração, tanto nas formas planctônicas quanto no biofilme de *S. mutans*. O GO provou ser um material extremamente importante adicionado aos sistemas adesivos. De fato, as restaurações dentárias clínicas, sem atividades antibacterianas, causaram infecções bacterianas secundárias, a principal causa de falha da restauração na Medicina dentária. Para alcançar esses resultados, os autores demonstraram, com a ajuda da espectroscopia AFM, XPS e Raman, que o efeito antibacteriano era maior quando o GO apresentava vários grupos funcionais e que o stress oxidativo era uma das principais causas de morte celular (fig 3). Em particular, a inibição do crescimento bacteriano, na forma planctônica, foi atingida com 40 µg / ml, enquanto no biofilme, para ter uma redução bacteriana significativa, a concentração tinha que ser superior a 80 µg / ml.

O trabalho de He et al.⁶ estendeu a pesquisa do efeito antibacteriano do GO a outras bactérias, considerando o fato de que a maioria das cáries dentárias, doenças periapicais e periodontais são causadas também, por outras bactérias que não sejam *S. Mutans*. Além disso, na prática clínica, a resistência a medicamentos antibacterianos aumentou significativamente nos últimos anos. He et al⁶ mostraram como as propriedades antibacterianas do GO reduzem a possibilidade de resistência a medicamentos em comparação aos antibióticos clássicos e, portanto, é preferível, também pelo seu baixo custo. Para alcançar esses resultados, usaram os seguintes métodos: Teste MTT; Teste de UFC; observação da curva de crescimento; coloração fluorescente; a microscopia eletrônica de transmissão (TEM) concluindo que a diminuição da atividade metabólica é dependente da dose e, no que diz respeito a *S. mutans*, ocorre mais a 80 µg / ml, com uma redução de 16,3 ± 2,1%. Ainda na dose de 80 µg / ml, a contagem de colônias (UFC) de *S. mutans* cai para 0. Quanto ao *F. nucleatum*, há uma redução significativa na atividade metabólica de 21,5% ± 9,4 com uma dose de 80 µg / ml e, no que diz respeito à contagem de colônias, cai para 11,4% ± 7,1 com uma dose de 40 µg / ml. Finalmente, em *P. gingivalis* há uma redução da atividade metabólica de 14,7% ± 2,5 com uma dose de 80 µg / ml e, no que diz respeito à contagem de colônias, este é sempre 0 com a mesma dose. A eficácia antibacteriana é melhor em Gram negativos. Mais uma prova disso é o fato de que o Gram negativo com uma dose de apenas 40 µg / ml parou de crescer por um período de 20 horas⁶.

Wu et al¹⁵ em um estudo ex vivo, avaliaram o efeito inibitório na progressão de cárie causada artificialmente por agentes microbianos. O óxido de grafeno, neste caso reduzido (rGO),

serviu como substrato favorável à libertação de nanopartículas de prata com ação antibacteriana para *S. mutans*, tanto na forma planctônica quanto no biofilme. O efeito inibitório sobre a cárie foi avaliado através da rugosidade da superfície do esmalte, morfologia, profundidade e grau de desmineralização da lesão, também neste caso, os resultados dos testes realizados nas amostras de esmalte mostram melhorias proporcionais ao aumento da concentração do composto (rGO / Ag) em comparação à prata sem GO, obtendo uma concentração inibitória mínima para o biofilme (MBIC) de 0,32 mg / ml e na forma planctônica de 0,16 mg / ml. A presença de rGO contribuiu para a dispersão das nanopartículas de Ag aumentando a eficiência antibacteriana. Estudos adicionais dos autores Zanni et al¹⁶ examinaram as propriedades antimicrobianas e antibiofílicas de um novo material híbrido, caracterizado por ZnO-NRs cultivadas em folhas de grafeno (ZNG), como um nanomaterial antimicrobiano contra *S. mutans*. A atividade antimicrobiana na forma planctônica e no biofilme dos seguintes materiais foi comparada: ZNG, folhas de grafeno em solução coloidal (GNP) e solução de óxido de zinco coloidal. As conclusões alcançadas são as seguintes: na forma planctônica, os ZnO-NRs mostram um efeito bactericida surpreendente (redução de até 95% na viabilidade celular) nas células de *S. mutans*, mesmo com uma concentração muito baixa (5 µg / ml); enquanto o GNP a uma concentração de 50 µg / ml não teve efeito na viabilidade de *S. mutans*. A combinação de GNP e ZnO-NR reduziu a atividade antimicrobiana de ZnO-NRs em 50%. Por outro lado, o composto híbrido ZNG mostra, na forma planctônica, uma atividade antimicrobiana avaliada com uma sobrevivência de 10% em concentrações de 5 µg / ml chegando a 99% a 50 µg / ml. Essa atividade antimicrobiana é essencialmente devida a um efeito mecânico (fig 3), como demonstrado pela análise com microscopia eletrônica de varredura por emissão de campo (FE-SEM). No biofilme, a uma concentração de 100 µg / ml, ocorre uma redução de 30% após 8 horas como o teste Safranin confirma¹⁶.

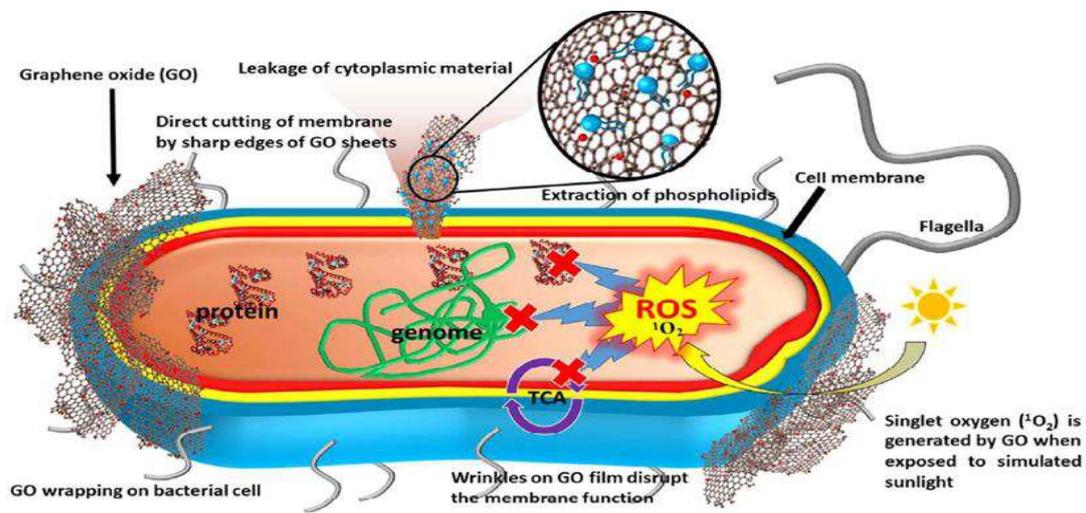


Figura 3 – Mecanismo da atividade antibacteriana do GO por diversas interações físicas.

Anand A.,Unnikrishnan B.,Wei S-C.,Zhang L., Chou C.P., Huang C-C. Graphene oxide and carbon dots as broad-spectrum antimicrobial agents – A minireview. *Nanoscale Horizons*. 2018. doi:10.1039/c8nh00174j.

4.2.2- Biocompatibilidade

Ao usar o grafeno em aplicações biomédicas, o primeiro passo a se considerar é a biocompatibilidade, entendida como a compatibilidade entre um biomaterial e o tecido orgânico no qual está inserido. Quanto à pesquisa sobre toxicidade oral, os estudos são muito limitados. Olteanu et al¹⁷ em 2015 realizaram um estudo para avaliar a influência das funcionalizações do grafeno (GO; TRGO e N-Gr) em várias concentrações nos comportamentos citotóxicos em células estaminais do folículo dentário (DPSC). A citotoxicidade é analisada com base nas alterações das membranas celulares e mitocondriais por meio da atividade da lactato desidrogenase (LDH). A avaliação do stress oxidativo, por outro lado, é avaliada por meio do malondialdeído (MDA). Dois outros dados importantes para a avaliação da citotoxicidade são o marcador de peroxidação lipídica e a atividade da superóxido dismutase (SOD), um importante fator antioxidante. Embora os efeitos gerais do grafeno sejam citotóxicos em altas concentrações (20µg; 40µg / ml), em baixas doses (4,0µg) o óxido de grafeno (GO) é o menos tóxico ao contrário de N-Gr e TRGO, o mais tóxico mesmo em baixas concentrações¹⁷.

Outra pesquisa realizada por Rosa et al¹⁸. em 2016 demonstram como o GO ao interagir com as células estaminais da polpa dentária (DPSCs) promove a fixação, proliferação e diferenciação das próprias células. Por meio do estudo in vitro, os mesmos autores usaram o GO como substrato para o crescimento dos DPSCs. Os resultados do ensaio MTS e as análises realizadas por microscopia eletrônica (SEM) após 3/5 dias, mostraram o enxerto e a proliferação das mesmas células. Além disso, um aumento na expressão de mRNA dos genes MSX-1, PAX-9, DMP-1, DSPP, RUNX-2 após 7 e 14 dias fornece uma prova adicional que o GO além de ser bem tolerado, pode induzir uma alta expressão de genes odontogênicos¹⁸.

Milena Radunovic et al¹⁹. em 2017 confirmam a biocompatibilidade do GO, cultivado em membranas de colágeno nas concentrações de 2 e 10 µg / ml, promovendo a capacidade de proliferação e diferenciação de DPSCs. Esses parâmetros foram avaliados por meio do teste de RT-PCR e do nível de secreção de PGE2, mediador da diferenciação osteoblástica. A baixa biocompatibilidade de alguns biomateriais está relacionada à capacidade de desencadear eventos inflamatórios mediados por fatores químicos como a cicloxigenase (COX-2) e o fator de necrose tumoral-α (TNFα). Os mesmos autores viram que o GO controla os eventos inflamatórios através da redução da expressão gênica de marcadores inflamatórios, TNFα e COX2¹⁹.

Outra característica importante diretamente relacionada à toxicidade celular é a forma como o grafeno é apresentado. Zhang et al²⁰. em 2010 avaliaram in vitro a toxicidade do grafeno (G) em células neuronais PC12 em comparação com nanotubos de parede única (SWCNT) nas mesmas condições em várias concentrações (0; 0,01; 0,1; 1; 10; 100 µg/ml), indicando uma diferença nos níveis tóxicos entre G e SWCNT. Os resultados do ensaio de MTT após 24 horas, que expressam a atividade metabólica das células expostas, diminuíram de forma dependente da concentração. Em baixas concentrações, há uma resposta tóxica mais forte no grafeno; inversamente, em altas doses, os efeitos tóxicos são maiores em SWCNTs. A avaliação da integridade da membrana, por meio da liberação da lactase desidrogenase (LDH) após 24 horas, é similarmente dependente da concentração: em baixas doses, o grafeno não tem efeito na liberação (LDH), ao contrário, o SWCNT induziu uma grande liberação. A citotoxicidade envolve mecanismos relacionados ao stress oxidativo e também é mediada pela via da apoptose. A produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) depende da dose e do tempo. Após 4 horas a 10 e 100 µg, o grafeno aumentou

exponencialmente em comparação com o grupo de controle e a atividade da caspase-3 (marcador de apoptose) foi elevada a 10 µg/ml²⁰.

A fim de comprovar a biocompatibilidade do GO, Kan Wang et al²¹. em 2011 realizaram estudos in vitro em fibroblastos humanos (HDF) e in vivo em ratos. A taxa de sobrevivência das células HDF, cultivadas em meio de cultura com GO em concentrações inferiores a 20 µg / ml por um período de 1 a 5 dias, é superior a 80%. Em concentrações acima de 50 µg / ml, evidenciou-se toxicidade evidente com redução da taxa de sobrevivência indicada pela flutuação celular, devido tanto à diminuição das proteínas adesivas quanto às alterações morfológicas características da apoptose a 100 µg / ml por 24 horas e a 20 µg / ml por 72 horas. In vitro a 5 µg / ml por um período de 100 horas, o GO tem uma boa margem de segurança, as células apresentam uma morfologia normal. Por outro lado, in vivo, em ratos após injeções de soluções contendo GO em concentrações crescentes (0,1; 0,25; 0,4 mg) e controladas de um a trinta dias, o aumento da toxicidade é visto em função da dose e do tempo. Formações de granulomas são formados principalmente nos pulmões, fígado, baço e rins nas doses de 0,4mg em 7 dias e 0,1mg em 30 dias. A toxicidade se manifesta não apenas com granulomas epitelioides, mas também com inflamação intersticial com células neutrófilas e macrófagos alveolares. A ausência do GO nos tecidos cerebrais mostra que ele não consegue superar a barreira hematoencefálica e que sua excreção ocorre através do sistema biliar²¹.

Um importante estudo de Dreanca et al²². em 2020 avaliou os efeitos tóxicos in vitro e in vivo de materiais para uso dentário experimentais (um composto híbrido fotopolimerizável (GZ2) e cimento híbrido fotopolimerizável (LC1)), enriquecido com grafeno a 3%. O teste in vitro avaliou a sobrevivência celular através da análise de viabilidade celular e citometria de fluxo de linhagens de fibroblastos da polpa dentária, em contato com GZ2 em diferentes diluições por um período de 24 horas. Foi demonstrado que não há impacto na viabilidade celular em todas as concentrações, mantendo-se acima de 98%. Esses parâmetros indicam que o material foi bem tolerado.

A viabilidade celular em relação às linhas celulares displásicas de queratinócitos orais (DOK) é aumentada usando apenas baixas concentrações de LC1. Com o objetivo de estudar a citotoxicidade in vivo desses materiais, eles foram usados como materiais de preenchimento em defeitos ósseos induzidos artificialmente no osso mandibular em ratos. Imediatamente após a implantação, os ratos não apresentaram sintomas de toxicidade aguda ou inflamação local, nenhum sinal de reabsorção dos materiais utilizados foi

detectado nas radiografias e o peso corporal era normal. A leitura dos parâmetros bioquímicos, 7 semanas após a implantação, não revela lesão renal (valores normais de ureia e creatinina) e nenhum comprometimento hepático (as transaminases eram normais). A análise do stress oxidativo por meio de marcadores (NO; SH; TOS), embora detecte um leve stress oxidativo, confere aos materiais com grafeno melhor proteção e melhor cicatrização. A análise histológica dos ossos retirados do local da lesão mandibular revela que ambos os materiais eram osteoindutores para os ossos devido ao aumento da fosfatase alcalina (ALP). Pode-se concluir que, de acordo com esses dados, os materiais testados apresentam boa biocompatibilidade sistêmica e local²².

4.2.3 – Biodegradabilidade

Rajendra Kurapati et al²³. em 2018 através de estudos in vitro avaliaram pela primeira vez os efeitos da interação entre o grafeno puro, camada única (SLG) e poucas camadas (FLG), com a ação enzimática da mieloperoxidase produzida em caso de inflamação de células neutrófilas humanas na primeira resposta imune. In vitro, a interação entre a enzima mieloperoxidase humana recombinante (hMPO) e o grafeno mostrou, por meio de espectroscopia TEM após 25 horas, alterações morfológicas iniciais atribuíveis à porosidade superficial, que são mais evidentes após 40 horas principalmente no grafeno de única camada. A análise Raman detecta a oxidação / degradação significativa de SLG e FLG, afirmando que a degradação por hMPO não está completa mesmo após 40 horas. É hipotetizado que a degradação parcial é atribuível à baixa dispersão e agregação do grafeno. Resultados semelhantes in vivo, por meio do mapeamento microespectrométrico confocal Raman, confirmam após 5 dias, a biodegradação do grafeno por digestão extracelular por neutrófilos humanos ativados. Esses resultados demonstram claramente as estratégias de nosso sistema imunológico para degradar o grafeno²³.

4.3 – Potenciais aplicações clínicas do Grafeno na Medicina Dentária Conservadora.

O tratamento endodôntico tem como objetivo a limpeza química e mecânica de forma a eliminar todos os microorganismos do sistema de canais.

A principal causa do insucesso da endodontia deve-se à persistente presença de biofilmes nos canais radiculares, associados às bactérias anaeróbicas gram negativas, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *Candida* e *Aspergillus*. A existência de espécies isoladas e multirresistentes como o *E. faecalis* vão perpetuar infecções recorrentes.

O irrigante de eleição hoje em dia é o hipoclorito de sódio mas possui algumas desvantagens: tais como elevada toxicidade, baixa ação na porção apical do canal e ineficácia contra alguns tipos de microorganismos.²⁴

Alguns autores Asy'ari et al²⁵. num estudo ex vivo, mostraram que uma suspensão de 0,5 mg/ml do composto grafeno/prata (AgNP / rGO) poderia ter o mesmo efeito bactericida que a solução de hipoclorito de sódio a 3% no *E. faecalis*. Isso reduziria os efeitos nocivos relacionados ao hipoclorito de sódio se acidentalmente entrar em contato com tecidos periorais e periapicais. Pretendia-se mostrar que o efeito sinérgico antibacteriano das nanopartículas de prata (AgNP) do GO reduzido se traduz num potencial efeito bactericida contra as bactérias cultivadas dentro dos canais radiculares por três dias. Os resultados, através da contagem microbiana expressa em unidades formadoras de colônias (UFC), mostram que a redução máxima no número de bactérias foi atribuída à solução (AgNP / rGO) com uma percentagem de 86,85% em relação ao hipoclorito de sódio a 3% nas mesmas condições, onde a redução foi de 80,40% ²⁵.

Outros autores, pela mesma razão, a fim de evitar os efeitos do hipoclorito de sódio (NaOCl) utilizados na terapia endodôntica, avaliaram a eficácia antimicrobiana de uma solução composta por nanopartículas de prata imersas numa matriz aquosa de óxido Grafeno a 2% (Ag-GO) contra um biofilme composto por *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces radidentis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis* e *Enterococcus faecalis* presentes nos canais radiculares. Os resultados foram comparados com soluções de controle como hipoclorito de sódio a 1% ou 2,5%, gluconato de clorexidina a 2% e EDTA a 17%. Verificou-se que as diferentes técnicas de irrigação irrigação tradicional (IC), irrigação sônica e ultrassônica ativa (AIU) e com ativação por laser e agitação física (XPEF)

influenciam a atividade antibacteriana. Os resultados em termos percentuais mostram que o NaOCl a 2,5% usado com CI e AIU é o agente mais eficaz contra o biofilme. Da mesma forma, 2% de Ag-GO administrado através da AIU alcançou resultados satisfatórios ao reduzir maneira apreciável o biovolume em 57% em comparação ao 2,5% de hipoclorito de sódio, onde a biomassa desaparece. Os resultados de ambos os estudos, embora diferentes em métodos, demonstrariam como o grafeno inserido em soluções para irrigação endodôntica é um agente antimicrobiano apreciável ²⁶.

A Terapia Fotodinâmica (PDT) recentemente desenvolvida foi introduzida na endodontia porque acredita-se ser eficaz na desinfecção de canais radiculares²⁷.

Embora não possa substituir os métodos de desinfecção usados tradicionalmente, como o hipoclorito de sódio, usado como uma ferramenta adicional, ajuda a melhorar a desinfecção dos canais. A técnica requer o uso de um fotossensibilizador não tóxico como o "verde indocianina" (ICG). O verde indocianina (ICG), uma tri-carbocianina pertence à família dos corantes de cianina usada em investigações de diagnóstico, quando ativado com laser de diodo ou laser infravermelho com comprimento de onda de 810 nm e na presença de oxigênio produz espécies reativas ROS. O efeito positivo da PDT mostrou uma redução no conteúdo microbiano no tratamento do canal radicular entre 91,3% e 100%, mas, infelizmente, esse material apresenta problemas de estabilidade em soluções aquosas ²⁷. A incorporação de nanopartículas de óxido de grafeno (GONs) ao fotossensibilizador e o uso da terapia fotodinâmica (NOG-ICG-PDT) modificou a molécula (ICG), tornando-a mais estável numa solução aquosa com maior disponibilidade e, acima de tudo, mais reativa a bactérias como *Enterococcus Faecalis*, reduzindo significativamente o número de bactérias até 90,6% a uma concentração de 200 µg/ml em comparação com 46,6% do fotossensibilizador puro a 1000 µg/ml e a formação de biofilme de 99,4% em comparação com 78,2%. Esses resultados demonstram que a associação do grafeno ao fotossensibilizador na terapia fotodinâmica melhora o potencial antibacteriano contra *E. Faecalis* em baixa concentração em comparação com o uso do fotossensibilizador isolado, melhorando a desinfecção geral dos sistemas de canais.²⁸

Um resultado semelhante foi alcançado por Gholibegloo et al²⁹. em 2018 que esclareceram, com mais testes, a importância dos "carrier" (transportadores) na terapia fotodinâmica para aumentar a estabilidade, a quantidade de carga e, portanto, a eficiência antibacteriana do fotossensibilizador na terapia fotodinâmica.

No caso específico, os autores modificaram o *nanocarrier* do GO, ligado a diferentes substâncias, incluindo carnosina, um neuropeptídeo encontrado no interior dos músculos, constituído por beta-alanina e histidina, com capacidade antibacteriana.

É visto um aumento, não apenas na eficácia antibacteriana, mas também na quantidade de carga e na estabilidade ao longo do tempo do fotossensibilizador, o verde da indocianina.

Além disso, os mesmos autores encontraram maior estabilidade e capacidade de carga do fotossensibilizador quando o GO está ligado à carnosina e à hidroxiapatita (hap), um biomaterial usado para restaurações dentárias que, graças à sua estrutura porosa, se presta muito bem como um transportador.

Na solução IGC / GO-Car-hap, a capacidade máxima de carga do verde de indocianina é de 57,52% + / - 0,30 com sua maior estabilidade ao longo do tempo e com uma redução na degradação após uma semana de 6% do IGC. A redução da contagem microbiana de *S.mutans*, tanto na forma planctônica quanto no interior do biofilme, foi maior no IGC / GO-Car, respectivamente 95,5% e 63,8%, com uma redução significativa na expressão dos genes *gtfB* de 0,9 vezes. A partir dos dados resultantes, pode-se concluir que a melhoria na desinfecção dos canais na terapia fotodinâmica deveu-se ao GO²⁹.

Ghorbanzadeh et al³⁰. em 2020 avaliaram os efeitos da desinfecção de canais e atividade antivirica num modelo ex vivo no biofilme de *E.faecalis*, associando um óxido de grafeno reduzido (rGO) a outro fotossensibilizador, a curcumina (Cur), um polifenol extraído de açafrão ativado por luz azul com um comprimento de onda de 450 +/- 30 nm com atividade antimicrobiana. Também neste caso, como no estudo anterior, enfatiza-se a baixa solubilidade em meio aquoso do fotossensibilizador utilizado, a curcumina, que em pH fisiológico apresenta baixa estabilidade, o que causa sua hidrólise, reduzindo os efeitos antibacterianos. O novo fotossensibilizador (GO-Cur-PDI) parece ter superado os problemas relacionados à solubilidade e estabilidade. Utilizado como vetor para a curcumina, evita o seu acúmulo e aumenta sua atividade antimicrobiana, tanto em terapia fotodinâmica quanto fora dela. Os resultados in vitro mostram uma redução na concentração inibitória mínima (MBIC) dose dependente do biofilme bacteriano, atingindo uma redução máxima de 125µg/ml com irradiação LED por 30'' em comparação com 250µg/ml alcançados sem terapia fotodinâmica. Os mesmos resultados in vitro tiveram correspondência no modelo ex-vivo, onde a atividade antibacteriana foi ainda confirmada pela observação do biofilme com o uso do SEM. De facto, o rGO-Cur em doses correspondentes a (MBIC) não o elimina completamente.

Atividade antiviral expressa pelos genes *efa*; *esp*; *e faz*; *gel*; *fsr* em biofilmes de *E. faecalis* é reduzido após o tratamento com rGO-Cur com e sem PDT³⁰.

Biodentine®(BIO) e Endocem ®(ECZ) são cimentos biocerâmicos de silicato de cálcio amplamente utilizados na reparação de perfurações radiculares e da furca, apexificação e na cirurgia endodôntica retrógrada³¹.

A resposta bioativa induz uma alta expressão de genes como sialoproteína óssea, sialofosfoproteína, fosfatase alcalina e osteocalcina, contribuindo para os processos de biocalcificação³².

Embora essas propriedades intrínsecas sejam muito importantes do ponto de vista biofuncional, existem aspectos clínicos mais modestos, como o tempo de endurecimento, dureza, resistência à adesão entre cimento e dentina e o grau de mineralização que poderia ser melhorado pela adição de nanopartículas de grafeno (GNs) sem alterar as propriedades bioativas dos cimentos. De facto, a adição de (GNs) em diferentes percentagens (1-3-5-7%) nos biocimentos (BIO) e (ECZ) não alterou a composição cristalina de ambos, não interfere na formação de hidróxido de cálcio, carbonato de cálcio e o pH essencial para ser bioativo e ter propriedades antibacterianas. No entanto, os resultados do teste para avaliar com precisão o tempo de endurecimento, a dureza e a força de adesão mostram respostas diferentes que dependem da concentração de (GNs). Se adicionado (GNs) na concentração de 3%, o tempo de endurecimento diminui para ambos os cimentos, no entanto aumenta quando a concentração é de 5-7% em ambos os cimentos. Esse comportamento pode ser explicado pela presença de aglomerados de (GNs) no interior dos grânulos de cimento, permitindo a hidratação parcial, conseqüentemente afetaria a dureza final dos cimentos. Como já mencionado, o perfil alcalino dos biocimentos não é alterado, deixando intacto o poder antibacteriano. A ligação entre os cimentos e a dentina é fundamental para o sucesso da terapia endodôntica. Infelizmente, porém, quando o (GNs) é adicionado a (ECZ), a ligação entre este cimento e a dentina é significativamente reduzido. No que diz respeito à bioatividade, a resposta das células estaminais numa percentagem de 1% e 7% de GNs em ECZ e 5% no biodentine foi positiva, confirmada por um aumento na diferenciação das células estaminais do folículo dentário (DPSC), causando um aumento na mineralização³³.

Uma confirmação adicional da capacidade do grafeno de melhorar as qualidades físicas e bioativas de um material vem de um novo estudo, no qual o grafeno é usado em diferentes concentrações (0,5%; 1,0%; 1,5%; 2,0%) como material de reforço no interior do silicato de cálcio. Os resultados, também neste caso, são muito encorajadores e estão ligados à

concentração de grafeno. Comparado ao silicato de cálcio puro, com a presença de grafeno, há um aumento na densificação da matriz que passa de 97% do silicato de cálcio puro para 98,5% do composto GNP (graphene nanoplatelets) / SC ao 1% de grafeno.

A uma concentração de 0,5%; 1,0% de grafeno, há uma redução de mais de 40% do tamanho de partícula da matriz. Um aumento na concentração de grafeno de 1,5% para 2,0%, por outro lado, causa aglomeração e aumento no tamanho das partículas. A alta condutividade térmica do grafeno (5300W / mK) em comparação com o silicato de cálcio puro, durante a síntese do composto, permite uma ligação de interface mais forte com os grânulos SC e, conseqüentemente, uma diminuição na porosidade e uma distribuição mais uniforme das partículas. Outro dado importante diz respeito ao índice de fragilidade, que é menor no composto GNP/SC com 1% de grafeno em comparação com o SC puro e, conseqüentemente, há maior trabalhabilidade. As alterações microestruturais do GNP/SC com 1% de grafeno levam a valores de dureza e resistência à fratura, em comparação com o SC aumentado em 30 e 130%, respectivamente. Um aumento adicional na percentagem de grafeno no composto levaria a maior porosidade e conseqüentemente maior fragilidade e dureza³⁴.

Outro cimento, silicato de cálcio, também conhecido por agregado trióxido mineral (MTA), amplamente conhecido e utilizado na terapia endodôntica nos últimos anos, tem sido alvo de estudos em associação com o grafeno.

Gong et al³⁵. em 2015 conduziram um estudo in vitro que incluiu a incorporação de 0,03% de óxido de grafeno (GO) no cimento Portland para verificar seus efeitos na microestrutura, resistência mecânica, tempo de trabalho e grau de hidratação por 28 dias.

Os testes do tempo de trabalho mostram uma redução de 34,6% em comparação com o cimento puro, provavelmente devido à quantidade insuficiente de água necessária para humedecer a grande superfície específica de nanomateriais, como o grafeno. O uso do GO aumentou o grau de hidratação do cimento Portland. Os resultados da análise termogravimétrica das amostras em 3, 7 e 28 dias mostram um aumento de 6 e 9% no conteúdo de água não evaporável em comparação com o cimento puro. A influência do GO também se reflete na estrutura dos poros, resultando mais fina com uma diminuição no diâmetro médio de 36,7%, a porosidade total diminuiu 13,5% e a quantidade de poros capilares menor que 27%. Também neste caso, a modificação da microestrutura interna da matriz de cimento devido à incorporação de grafeno melhorou as propriedades mecânicas,

umentando não apenas a resistência à tração em 50%, mas também a resistência à compressão em 46% em relação ao cimento puro, passando de 43MPa a 63MPa³⁵.

Os cimentos de ionômero de vidro são materiais dentários utilizados não apenas como selantes para cavidades e fissuras oclusais, mas também como materiais de restauração e cimentação. No entanto, a alta fragilidade e as fracas propriedades físico-químicas limitam o seu uso como material restaurador permanente em áreas sujeitas a stress. Várias alterações foram feitas nesses materiais para melhorar de alguma forma as suas propriedades mecânicas e torná-las ainda mais eficientes, utilizáveis em vários setores da medicina dentária. Alguns autores usaram nanomateriais de grafeno fluoretado (FG) em cimentos de ionômero de vidro (GIC) e demonstraram melhorar as suas propriedades mecânicas, físicas e antibacterianas³⁶.

O grafeno fluoretado (FG) foi avaliado, adicionado em diferentes concentrações percentuais 0,5%; 1,0%; 2,0%; 4,0% com pó de ionômero de vidro, para verificar a resistência à compressão e flexão, a microdureza, as propriedades tribológicas, a libertação de flúor e a ação antibacteriana em relação ao *Streptococcus mutans*. Os resultados foram positivos, de fato o *Streptococcus mutans* diminuiu 85,27% com uma concentração de FG para 4,0%. Em geral, a contagem bacteriana diminui proporcionalmente, dependendo do aumento da concentração. A atividade bioativa do novo composto na libertação de íons fluoreto permanece inalterada em relação ao material de controle. Os testes de microdureza de Vickers mostram um aumento de 60,81% em relação ao GIC puro quando a concentração de FG é de 2%; isso mostra que o composto FG/GIC é capaz de suportar cargas de mastigação mais altas do que o tradicional GIC, graças ao alto módulo de elasticidade do FG e à distribuição uniforme na matriz GIC. A resistência ao desgaste foi significativamente melhorada com a adição de 4% de FG, no entanto, existem aglomerações dentro do composto com uma diminuição na hidratação e criando áreas de fraqueza na matriz de cimento com valores mais baixos de dureza³⁷.

Outros autores usaram algumas camadas de grafeno (FLG) dentro de um ionômero de vidro preparado com poli (ácido acrílico) para formar um novo material compósito com propriedades físico-mecânicas superiores. Nesse caso, os resultados dos testes mecânicos, obtidos com diferentes concentrações de grafeno (0,5 mg; 1,0 mg; 2,0 mg; 5,0 mg; 10,0 mg), expressam uma melhoria no desempenho em comparação ao grupo controle (polímero livre de grafeno). Os resultados dos testes de resistência à fratura por compressão realizados em amostras cilíndricas mostram um aumento não proporcional ao conteúdo de grafeno,

atingindo um aumento de 27%, passando de 93,3 +/- 4,6MPa para um valor máximo de 118,2 +/- 8,3 MPa a 0,5 mg de grafeno. A viscosidade dinâmica média aumenta com o conteúdo de grafeno. O módulo de compressão aumenta em todas as amostras, comparado ao grupo controle com um valor médio mais alto de 3,56 +/- 0,32GPa a 0,5mg de grafeno, com um aumento de 22% em comparação a 2,91 + / -0,12GPa do grupo controle. Este último é significativo porque mostra a capacidade do novo polímero de resistir a cargas de mastigação³⁸.

À luz desses resultados, embora na forma de hipóteses, justifica-se a possibilidade de incorporar o grafeno na constituição dos cimentos de ionomero de vidro, melhorando as suas propriedades mecânicas e antibacterianas.

As microcavidades entre tecidos saudáveis e a restauração dentária sempre foram o ponto fraco na restauração dentária devido a infiltrações bacterianas, estabelecendo um processo cariioso que, com o tempo, leva a uma infiltração inexorável da restauração. Para isso, os sistemas adesivos de dentina antibiofilme são uma estratégia válida para prevenir infiltrações que causam cárie secundária.

Um estudo realizado em 2017 utilizou grafeno GNP (graphene nanoplatelets) dentro de adesivos dentinários, com o objetivo de formular um novo adesivo com efeitos antibacterianos superiores em comparação ao adesivo tradicional, sem produzir excesso de stress oxidativo e sem alterar as propriedades adesivas³⁹.

A quantidade de grafeno no adesivo, como o grau de viscosidade e a porosidade do substrato, sobre a qual o adesivo é aplicado, são fatores que podem influenciar a ação antibacteriana e a propriedade adesiva do composto.

Neste estudo, o adesivo experimental foi produzido com três concentrações diferentes de grafeno (GNP) expressas em percentagens de 0,1%; 0,2%; 0,5% e aplicados em substratos de dentina com porosidade de 20nm e 150 nm, demonstrando como as propriedades aerológicas, influenciadas pela quantidade de grafeno, e os diferentes tamanhos de poros podem aumentar ou diminuir a distribuição uniforme e a exposição superficial das nanopartículas de grafeno no adesivo.

Ao aumentar o tamanho dos poros, a quantidade de GNP exposta na superfície adesiva depende da concentração. Foi observado que em concentrações de 0,1% e 0,2% com uma porosidade de 20 nm, a exposição superficial do GNP é uniforme em comparação com 0,5% com uma porosidade de 20 nm. A viscosidade é uma propriedade importante dos adesivos

dentinários durante as fases de sopro com ar para o sucesso da adesão. A 0,5%, há um aumento na viscosidade em comparação com o adesivo tradicional devido à formação de aglomerados na matriz, que influenciam negativamente a força de ligação ao substrato dentinário. A atividade antibacteriana do adesivo com grafeno é essencialmente mecânica, causando danos físicos às células bacterianas em contato com o grafeno exposto na superfície adesiva. O adesivo de grafeno a 0,2% obteve melhores resultados tanto *in vitro*, reduzindo a sobrevivência de *S. mutans* em 28% quanto *ex-vivo*, com uma redução de 56% na formação de biofilme em comparação com o adesivo de controle³⁹.

5 - Conclusões

O grafeno despertou interesse mundial em pesquisa nos últimos anos. As qualidades comprovadas do grafeno levaram os investigadores a usá-lo para melhorar as propriedades técnicas dos materiais existentes. Pesquisas e estudos em diversas aplicações, como endodontia e dentisteria, levaram a resultados promissores para o uso deste material na medicina dentária, embora ainda esteja em seus estágios iniciais de uso.

- O grafeno demonstrou possuir propriedades antibacterianas, podendo ser usado na irrigação endodôntica em associação com a terapia fotodinâmica.
- Quando conjugado com biocimentos usados na endodontia, melhora as suas propriedades mecânicas/físicas e bioativas em relação à dose.
- Melhora as propriedades mecânicas e antibacterianas de maneira dependente da concentração quando adicionado a cimentos de ionómero de vidro.
- Quanto à citotoxicidade o grafeno é considerado um material biologicamente seguro em baixas doses para as células estaminais do folículo dentário.
- No que diz respeito à biodegradabilidade, estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que a enzima mieloperoxidase humana recombinante atua nos processos de digestão extracelular do grafeno.

Bibliografia

1. Ferdeghini, R. WITHDRAWN. Manuale di chirurgia orale *Dent. Cadmos* 2012; 81(1)70005-70009
2. AlKahtani, R. N. The implications and applications of nanotechnology in dentistry. *Saudi Dental Journal* 2018 dicembre; 30 (2): 107–116.
3. Novoselov, K. S. *et al.* Two-dimensional atomic crystals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005 July; 102 (30) : 10451–10453.
4. Lee, C., Wei, X., Kysar, J. W. & Hone, J. Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene. *Science* 2008 July; 321(5887): 385–388.
5. Dong, L., Yang, J., Chhowalla, M. & Loh, K. P. Synthesis and reduction of large sized graphene oxide sheets. *Chemical Society Reviews*. 2017; 46(23):7306-7316
6. He, J. *et al.* Killing dental pathogens using antibacterial graphene oxide. *ACS Appl. Mater. Interfaces* . 2015; 7(9):5605–5611 .
7. Lin, T. *et al.* Scotch-tape-like exfoliation of graphite assisted with elemental sulfur and graphene-sulfur composites for high-performance lithium-sulfur batteries. *Energy Environ. Sci.* 2013; 6(4): 1283-1290
8. Coleman, J. N. Liquid exfoliation of defect-free graphene. *Acc. Chem. Res.* 2013; 46(1): 14-22.
9. Xia, Z. Y. *et al.* Synergic exfoliation of graphene with organic molecules and inorganic ions for the electrochemical production of flexible electrodes. *Chempluschem* 2014; 79(3): 439-446.
10. Kobayashi, T. *et al.* Production of a 100-m-long high-quality graphene transparent conductive film by roll-to-roll chemical vapor deposition and transfer process. *Appl. Phys. Lett.* 2013; 102(2): 023112-16
11. Stankovich, S. *et al.* Graphene-based composite materials. *Nature*. 2006; 442(7100):282-286.
12. Castro Neto, A. H., Guinea, F., Peres, N. M. R., Novoselov, K. S. & Geim, A. K. The electronic properties of graphene. *Rev. Mod. Phys.* 2009; 81(1): 109-162
13. Shen, H., Zhang, L., Liu, M. & Zhang, Z. Biomedical applications of graphene. *Theranostics* 2012; 2 (3): 283-294.
14. Zhao, M., Shan, T., Wu, Q. & Gu, L. The Antibacterial Effect of Graphene Oxide on *Streptococcus mutans* . *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2020; 20 (4): 2095-2103.

15. Wu, R. *et al.* Inhibitory effect of reduced graphene oxide-silver nanocomposite on progression of artificial enamel caries. *J. Appl. Oral Sci.* 2018; 27(1): 42-52.
16. Zanni, E. *et al.* Zinc oxide nanorods-decorated graphene nanoplatelets: A promising antimicrobial agent against the cariogenic bacterium *Streptococcus mutans*. *Nanomaterials* 2016; 6(10): 179-189.
17. Olteanu, D. *et al.* Cytotoxicity assessment of graphene-based nanomaterials on human dental follicle stem cells. *Colloidi e superfici B.* 2015;136:791-798
18. Rosa, V. *et al.* Graphene oxide-based substrate: physical and surface characterization, cytocompatibility and differentiation potential of dental pulp stem cells. *Dent. Mater.* 2016; 32 (8): 1019-25.
19. Radunovic, M. *et al.* Graphene oxide enrichment of collagen membranes improves DPSCs differentiation and controls inflammation occurrence. *J. Biomed. Mater. Res.* 2017; 105 (8): 2312-2320
20. Zhang, Y. *et al.* Cytotoxicity effects of graphene and single-wall carbon nanotubes in neural pheochromocytoma-derived pc12 cells. *ACS Nano* 2010; 4 (6): 3181–318
21. Wang, K. *et al.* Biocompatibility of Graphene Oxide. *Nanoscale Res. Lett.* 2011; 6(1):1-8.
22. Dreanca, A. *et al.* Systemic and Local Biocompatibility Assessment of Graphene Composite Dental Materials in Experimental Mandibular Bone Defect. *Materials (Basel)*. 2020; 13(11): 2511-2528.
23. Kurapati, R. *et al.* Degradation of Single-Layer and Few-Layer Graphene by Neutrophil Myeloperoxidase. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2018; 57(36): 11722–11727 .
24. Fouad, A. F., Zerella, J., Barry, J. & Spångberg, L. S. Molecular detection of *Enterococcus* species in root canals of therapy-resistant endodontic infections. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2005 July13; 99 (1): 112-8.
25. Asy'ari, H. D. K. Sharma, M. Bhat, V. Kumar, D. Mazumder, S. V. Singh, and M. Bansal, "Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Graphene Silver Composite Nanoparticles against *E. faecalis* as Root Canal Irrigant: An ex-vivo study," *Int. J. Pharm. Med.* 2015 october; 3(5):267-272.
26. Ioannidis, K., Niazi, S., Mylonas, P., Mannocci, F. & Deb, S. The synthesis of nano silver-graphene oxide system and its efficacy against endodontic biofilms using a novel tooth model. *Dent. Mater.* 2019 Nov;35(11):1614-1629.
27. Chrepa, V., Kotsakis, G. A., Pagonis, T. C. & Hargreaves, K. M. The Effect of Photodynamic Therapy in Root Canal Disinfection: A Systematic Review. *Journal of Endodontics* . 2014 Jul;40(7):891-8.
28. Akbari, T. *et al.* The effect of indocyanine green loaded on a novel nano-graphene oxide for high performance of photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis*. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2017 Dec;20:148-153.
29. Gholibegloo, E. *et al.* Carnosine-graphene oxide conjugates decorated with hydroxyapatite as promising nanocarrier for ICG loading with enhanced antibacterial effects

- in photodynamic therapy against *Streptococcus mutans*. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2018 Apr;181:14-22.
30. Ghorbanzadeh, R. *et al.* Modulation of virulence in *Enterococcus faecalis* cells surviving antimicrobial photodynamic inactivation with reduced graphene oxide-curcumin: An ex vivo biofilm model. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2020 Mar;29:101643-101652.
31. Michel, A. *et al.* In vitro evaluation of different dental materials used for the treatment of extensive cervical root defects using human periodontal cells. *Clin. Oral Investig.* 2017 May; 21(3):753-761.
32. Min, K. S., Yang, S. H. & Kim, E. C. The Combined Effect of Mineral Trioxide Aggregate and Enamel Matrix Derivative on Odontoblastic Differentiation in Human Dental Pulp Cells. *J. Endod.* 2009 Jun; 35 (6): 847-51.
33. Dubey, N., Rajan, S. S., Bello, Y. D., Min, K. S. & Rosa, V. Graphene nanosheets to improve physico-mechanical properties of bioactive calcium silicate cements. *Materials (Basel)*. 2017 May, 10(6):606-618.
34. Mehrali, M. *et al.* Mechanical and in vitro biological performance of graphene nanoplatelets reinforced calcium silicate composite. *PLoS One*, 2014; 9(9): 802-818.
35. Gong, K. *et al.* Reinforcing effects of graphene oxide on portland cement paste. *J. Mater. Civ. Eng.* 2015 september; 27(2) :1-6.
36. Sidhu et al. A Review of Glass-Ionomer Cements for Clinical Dentistry. *Journal of functional biomaterials*. 2016; 7(3):16-32.
37. Sun, L., Yan, Z., Duan, Y., Zhang, J. & Liu, B. Improvement of the mechanical, tribological and antibacterial properties of glass ionomer cements by fluorinated graphene. *Dent. Mater.* 2018 Jun;34(6):e115-e127.
38. Malik, S. *et al.* Graphene composites with dental and biomedical applicability. *Beilstein J. Nanotechnol.* 2018 February; 9(1) 801–808.
39. Bregnocchi, A. *et al.* Graphene-based dental adhesive with anti-biofilm activity. 2017 decembre; 15(1): 89-102.

Tabela 1

	Título Autores e ano	Objetivos	Estu de	Materiais e Métodos	Resultados	Conclusão
1	Akbari,T. et al. (2017) The effect of indocyanine green loaded on a novel nano-graphene oxide for high performance of photodynamic therapy against Enterococcus faecalis.	Uso em terapia fotodinâmica de óxido de nanographeno (NGO) associada ao fotossensibilizador não tóxico como indocianina verde (ICG) para melhorar suas propriedades antibacterianas contra E. Faecalis.	vitro	A espectrometria de FT-IR, SEM e UV-vis confirmou a síntese bem-sucedida do NGO-ICG contendo 200 µg / mL de ICG. . O potencial antimicrobiano e anti-biofilme do NGO-ICG-PDT contra E. faecalis foi avaliado por unidades formadoras de colônias e ensaios de cristais roxos, respectivamente. Comparado com o grupo controle ICG-PDI.	NGO-ICG-PDT(200µg/ml) reduziu biofilme de E. faecalis em até 99,4% . NGO-ICG(1000µg/ml) :78,2% redução de biofilme E.Faecalis CFU: NGO-ICGPDT(200µg/ml):90,6%. NGO-ICG(1000µg/ml):43,6%	a ONG-ICG-PDI mostrou uma redução significativa no número e na capacidade de formação de biofilme de E. faecalis em baixas concentrações de ICG (200 µg / mL), comparado ao fotossensibilizador sozinho. O novo fotossensibilizador enriquecido com óxido de nanographenopoderia ser uma nova abordagem para o tratamento adjuvante de infecções endodônticas.
2	Asy'ari et al (2015) Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Graphene Silver Composite Nanoparticles against E. faecalis as Root Canal Irrigant.	Avaliação da eficácia antimicrobiana do composto AgNP / rGO como solução de irrigação endodôntica contra E.Faecalis em comparação com NaOCl.	Ex-vivo	Foram utilizados 30 pré-molares inferiores de raiz única.Os dentes foram divididos aleatoriamente em três grupos. Cada grupo foi irrigado com uma das seguintes soluções: solução salina (controle), nanopartículas compostas de prata e grafeno(0,5mg/ml) e hipoclorito de sódio (3%). A eficácia antimicrobiana foi avaliada imediatamente após a irrigação e novamente após 3 dias, contando as unidades formadoras de colônias em placas de ágar-sangue. Estirpe bacteriana Enterococcus Faecalis .	<ul style="list-style-type: none"> • A redução percentual de E. Faecalis na solução salina foi de 21,64%, • Hipoclorito de sódio 3% foi de 80,40% • A redução máxima foi observada nas nanopartículas compostas de grafeno e prata com 86,85 %. 	Os resultados do artigo mostram uma eficácia semelhante ao Hipoclorito de sódio de 3% e o composto de Grafeno e Prata. As nanopartículas compostas por grafeno de prata mostraram eficácia antimicrobiana máxima contra a bactéria E. Faecalis.
3	Olteanu. et al (2015)	O objetivo é estudar alguns efeitos biológicos (citotoxicidade, indução ao estresse oxidativo e	vitro	Os efeitos citotóxicos foram estudados in vitro utilizando medidas de vitalidade celular, avaliação de dano induzido por membrana celular (atividade LDH),	(LDH) aumento dos valores com aumento da concentração .N-Gr menor valor.	O óxido de grafeno mostra o menor efeito citotóxico, seguido pelo grafeno

	<p>Cytotoxicity assessment of graphene-based nanomaterials on human dental follicle stem cells.</p>	<p>alterações da célula e da membrana mitocondrial) induzidos por materiais à base de grafeno (óxido de grafeno (GO), óxido de grafeno termicamente reduzido (TRGO) e grafeno dopado) com nitrogênio (N-Gr) nas células estaminais do folículo dental humano.</p>		<p>mitocondrial (potencial da membrana mitocondrial) e citoesqueleto (coloração com faloidina), juntamente com parâmetros de estresse oxidativo. A síntese de nanomateriais à base de grafeno foi feita a partir de óxido de grafite, obtido pelo método de Hummers modificado. As células mesenquimais estaminais do tecido folicular dentário foram isoladas durante a extração de caninos / molares. Para explorar os efeitos de GO, TRGO e N-Gr na vitalidade das células estaminais do folículo dental: Atividade de desidrogenase de lactato (LDH) para avaliar a integridade da membrana. marcadores de peroxidação lipídica (MDA) para formação (ROS). Avaliação da atividade antioxidante da peróxido dismutase (SOD). Potencial de membrana das mitocôndrias (MMP) nas várias configurações (4.20.40µg / ml). Coloração da faloidina para avaliação do citoesqueleto.</p>	<p>(MDA) altos valores para GO e TRGO 20,40 µg / ml. Ausente em N-Gr. A 20µg / ml, a atividade (SOD) aumentou para N-Gr e diminuiu para GO. Redução dependente da dose (MMP). TRGO nocivo para microtúbulos em todas as doses, enquanto o N-Gr é prejudicial apenas em doses elevadas (20,40µg / ml) .GO Vá prejudicial apenas em doses elevadas (40µg / ml).</p>	<p>dopado com nitrogênio, enquanto o óxido de grafeno reduzido termicamente mostra altos efeitos citotóxicos. Estes materiais exibem efeitos citotóxicos dependentes da dose</p>
4	<p>J.He et al (2015) Killing Dental Pathogens Using Antibacterial Graphene Oxide .</p>	<p>O objetivo deste estudo é avaliar o poder antimicrobiano do óxido de grafeno, em várias concentrações, contra Bactérias gram-positivo "S. Mutans" e bactérias,gram-negativas "P.Givalivalis,F.Nucleatum"</p>	<p>vitro</p>	<p>Para avaliar a atividade antibacteriana:Uso do teste reduzido de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difenil tetrazólio (MTT), contagem reduzida de unidades formadoras de colônias (UFC), observação da curva de crescimento, coloração fluorescente microscopia de varredura a laser viva / morta e confocal (CLSM). A microscopia eletrônica de transmissão (TEM) observou a integridade da membrana celular. O poder antibacteriano foi avaliado contra algumas espécies bacterianas como: Streptococcus mutans, Porphyromonas gingivalis e Fusobacterium nucleatum. Os tubos de ensaio contendo as espécies bacterianas foram misturados com as diferentes concentrações de óxido de grafeno para obter uma concentração final de GO em cada tubo de ensaio, respectivamente (20, 40, 80 µg / ml). A preparação do óxido de grafeno foi realizada pelo método de Hummers modificado. A microscopia de força atômica foi utilizada para análise dimensional e morfologia (AFM, Nanoscope IIIa, EUA).</p>	<p>(UFC):S. mutans, a viabilidade foi de 55,9 ± 10,7%, 7,5 ± 1,6%, ± 0% quando a concentração de GO foi de 20, 40, 80 µg / mL. F. nucleatum. A viabilidade foi de 56,4 ± 8,7%, 11,4 ± 7,1% e 0,8 ± 0,9% quando a concentração de GO foi de 20, 40, 80 µg / mL. A viabilidade de P. gingivalis foi de 7,8 ± 2,4%, 0,1 ± 0,03% e ± 0% quando a concentração de GO foi de 20, 40, 80 µg / mL. Resultados do teste de S.mutans (MTT): 44,2 ± 2,2, 32,2 ± 7,9 e 16,3 ± 2,1% quando a concentração de GO foi de 20, 40, 80 µg / ml, respectivamente. Ao mesmo tempo, a atividade de controle foi de 65,7 ± 17,5%. F. nucleatum: 49,7 ± 11,8%, 33,4 ± 4,0%, 21,5 ± 9,4% quando a concentração de GO foi de 20, 40, 80 µg / ml, respectivamente, e que o controle foi de 50,7 ± 8,5%. Há uma redução significativa para 40 µg / ml P. gingivalis: 44,0 ± 15,5%, 29,1 ± 3,0%, 14,7 ± 2,5% quando a concentração de GO foi</p>	<p>O poder antibacteriano GO depende da dose.De acordo com as imagens (SEM), as bactérias Gram-positivas parecem ter mais resistência contra os Gram-negativos.As nanopartículas GO seriam um material antibacteriano eficaz para patógenos dentários e as potenciais aplicações em atendimento e terapia dentárias são promissoras.</p>

				Análise espectral FTIR: avaliação da presença de grupos funcionais	20, 40, 80 µg / ml, o controle foi de 63,1 ± 20,1%. Curva de crescimento: na dose de 80ug / ml, o S. Mutans foi completamente morto enquanto a 40 µg / ml de F. Nucleatum, P. Gingivali parou de crescer. Análise (TEM): perda de integridade da membrana e da parede celular maior em bactérias Gram negativo. Análise espectral FTIR: presença de grupos funcionais contendo oxigênio.	
5	Zhao et al (2019) The Antibacterial Effect of Graphene Oxide on Streptococcus mutans.	Testar a capacidade antibacteriana do óxido de grafeno em relação a S. Mutans, tanto na forma planctônica quanto no biofilme.	vitro	Caracterização do óxido de grafeno por microscopia de força atômica (AFM), espectroscopia fotoelétrica de raios X (XPS) e espectroscopia de Raman. Inibição forma planctônica de S.mutans: Três grupos (A-B-C) de dispersão aquosa de GO com diferentes graus de oxidação com diferentes concentrações. (20,40,80,160,320µg/ml). Avaliação da atividade antibacteriana planctônica S.Mutans (CFU). Perda de viabilidade bacteriana de S.mutans forma biofilmatravs de: Teste de redução de MTT e coloração fluorescente viva / morta; microscopia confocal de varredura a laser (CLSM) Avaliação do estresse oxidativo: dependente ou independente de ross: test (XTT); (GSH).	Grupos funcionais aumentados correspondem a um aumento na estabilidade e dispersão do GO em uma solução aquosa. Concentração bacteriana mínima foi de 40µg/ml para formas planctônicas. Enquanto no biofilme era de 80µg/ml, onde 80% das bactérias foram mortas. O estresse oxidativo independente de Ross não foi a única causa da atividade bactericida do GO.	O GO mostrou um bom efeito antibacteriano tanto na forma planctônica quanto no biofilme. o efeito antibacteriano é dependente da dose e aumenta com o aumento do grau de oxidação. Os grupos funcionais que contêm oxigênio exercem toxicidade em baixas concentrações, desempenhando um papel importante no resultado final. Grupos funcionais que contêm oxigênio ajudam a aumentar o aprisionamento bacteriano.
6	R.Wu et al (2019) Inhibitory effect of reduced graphene oxide-silver nanocomposite on	Avaliar o efeito inibitório do óxido de grafeno reduzido associado às nanopartículas de prata(AgNP) contra S. Mutans no biofilme bacteriano na progressão de cárie causada artificialmente.	Ex-vivo	Agente atérico: Nanopartículas de prata (AgNP) (rGO) substrato para o transporte de nanopartículas de prata . As amostras de esmalte são provenientes de incisivos bovinos e divididas em 8 grupos.Os grupos 2-4 foram inoculados com S.Mutans na presença de	O rGO dispersou os AgNPs atuando como uma sub-camada e sem agregação com o conteúdo de Ag de (51%) Concentração inibitória mínima (MIC):0.16mg/ml. Concentração inibitória mínima de biofilme (MBIC):0,32mg/ml.(MIC):0,16mg/ml.	(rGO) eficaz como substrato para o transporte de nanopartículas de prata O óxido de grafeno reduzido é eficaz como substrato de liberação gradual de íons de prata na inibição de cárie

	progression of artificial enamel caries.			<p>diferentes concentrações de rGO / Ag (0,08-0,12-0,16mg/ml).</p> <p>Grupo controle negativo.</p> <p>As lesões foram produzidas pelo biofilme de <i>S. Mutans</i> por 7 dias.</p> <p>Efeitos antimicrobianos de rGO / Ag em <i>S. Mutans</i>: A concentração inibitória mínima (MIC) e a concentração inibitória mínima de biofilme (MBIC) do composto rGO / Ag contra <i>S. mutans</i> foram determinadas pelo método de microdiluição(CFU).</p> <p>A microscopia focal de varredura a laser(CLSM) e a microscopia de força atômica serviram para verificar a rugosidade e morfologia.</p> <p>Medição do grau de desmineralização: Densidade óptica relativa (ROD).</p> <p>Quantidade de íons liberados: Espectrometria de massa de plasma indutivamente acoplada.</p> <p>Profundidade da lesão: microscopia de luz polarizada.</p>	<p>Rugosidade (Ra) aumento da concentração de (rGO / Ag): 0,08mg / ml; 0,12mg / ml; 0,16mg/ml com uma redução significativa para $0,33 \pm 0,02 \mu\text{m}$, $0,33 \pm 0,03 \mu\text{m}$ e $0,31 \pm 0,02 \mu\text{m}$ comparado ao controle negativo.</p> <p>Os grupos experimentais tiveram um impacto maior em 0,16 mg / ml de rGO / Ag mostrando superfícies mais lisas e menos enrugadas.</p> <p>Rugosidade (Rq): 0,08 mg / mL e 0,12 mg / mL rGO / Ag e 0,16 mg / mL rugosidade rGO / Ag: $0,50 \pm 0,05 \mu\text{m}$ e $0,48 \pm 0,06 \mu\text{m}$, ($0,37 \pm 0,04 \mu\text{m}$)</p> <p>A profundidade dos grupos experimental é menor que o grupo de controle com 0,08 mg / mL, 0,12 mg / mL, 0,16 mg / mL rGO / Ag foi de $151,03 \pm 18,13 \mu\text{m}$, $115,25 \pm 6,84 \mu\text{m}$, $99,82 \pm 17,04 \mu\text{m}$. Grau de desmineralização inferior a 0,16 mg / ml do grupo experimental em comparação ao controle, e não houve diferença com o grupo NaF 0,16 mg / ml.</p>	<p>de esmalte por <i>S. Mutans</i>. A ação inibitória do composto rGO / Ag depende da dose. os resultados deste estudo mostram o papel protetor do composto (rGO / Ag) na progressão da cárie de esmalte.</p>
7	<p>Rosa V. et al (2016)</p> <p>Graphene oxide-based substrate: physical and surface characterization, cytocompatibility and differentiation potential of dental pulp stem cells.</p>	<p>Avaliar a citotoxicidade e o potencial de diferenciação da sub-camada de óxido de grafeno nas células-staminal do folículo dental (DPSC).</p>	vitro	<p>ligação à subcamada de óxido de grafeno de células-staminal (DPSC) e proliferação avaliada pelos testes microscopia eletrônica de varredura(SEM) e redução de células do MTS para 5 dias .Expressão gênica de mRNA de (MSX-1, PAX-9, RUNX2, COL1, DMP-1, DSPP) através de análise quantitativa por PCR. por 7 e 14 dias.</p>	<p>O GO criou uma superfície áspera.Ancoragem e proliferação de células-tstaminal após 3 e 5 dias.</p> <p>Os níveis de expressão gênica após 14 dias foram super-regulados.</p>	<p>O uso do GO usado como subcamada para as células-tronco do folículo dental (DPSC) permitiu o enxerto e a proliferação e a diferenciação das próprias células.</p>
8	<p>Ghorbanzadeh R. et al (2020)</p> <p>Virulence modulation in <i>Enterococcus faecalis</i> cells surviving antimicrobial photodynamic inactivation with</p>	<p>Avaliação da atividade antibiofilme e antivirulência contra <i>E. Faecalis</i> do composto reduzido de óxido de grafeno ligado à curcumina em comparação ao hipoclorito de sódio em terapia fotodinâmica endodôntica.</p>	Vitro Ex-vivo	<p>Avaliação in vitro da concentração mínima inibitória (MBIC)(<i>E. Faecalis</i>) do composto fotoativado (rGO/Cur/PDI) com luz de comprimento de onda 450 +/- 30nm em relação ao composto não fotoativado (rGO/Cur), em concentrações (1000-750-500-250-125-62.5-31.2-15.6-7.8µg / ml),através do ensaio (MTT) depois de 4 semanas e NaOCl 2,5% (control). (MBIC)LED em (30-60-90-120-150-180-230-300s)</p>	<p>Vitro: rGO-Cur:(MBIC):250 µg/ml. RGO-Cur-PDI(MBIC):125 µm/ml com um tempo de irradiação de LED de 30 segundos.</p> <p>Ex-Vivo: O composto (rGO/Cur/PDI) em 125 µm/ml não deixou vestígios visíveis com (SEM).</p> <p>(rGO/Cur): em 250 µg/ml não eliminou completamente o biofilme.</p>	<p>O composto rGO-Cur melhorou a potência antimicrobiana de PDI graças ao rGO com a função de transportador e liberação prolongada de curcumina em comparação com o composto não fotoativado e redução dos genes que</p>

	reduction of graphene-curcumin oxide: an ex vivo biofilm model. Photodiagnosis Photodyn.			Avaliação ex-vivo: efeito antibiofilme e virulência de E.Faecalis na concentração inibitória mínima (MBIC) para cada amostra através (SEM)e(CFU)(mRNA).	Os níveis de expressão dos genes de virulência mostram uma redução substancial na terapia fotodinâmica, em comparação com o NaOCl, LED onde eles não apresentam alterações evidente.	expressam a virulência de E. Faecalis em comparação com NaOCl. Eles sugerem que o rGO na terapia fotodinâmica pode ser um bom adjuvante na desinfecção do canal radicular na terapia endodôntica.
9	Dubey, N. et al (2017) Nanopartículas de grafeno para melhorar as propriedades físico-mecânicas dos cimentos de silicato de cálcio bioativo.	Este trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos das nanopartículas de grafeno suas propriedades físico-mecânicas e na bioatividade nos dois cimentos.Biodentina(BIO)e Endocem(ECZ). Efeitos no tempo de endurecimento, dureza, força de adesão, pH,proliferação celular e mineralização foram avaliados.	Ex-vivo	Dimensões laterais das nanopartículas de grafeno (GNS) de vários micrômetros, produzidas pela redução química do GO utilizando vapor de hidrazina, confirmado por espectroscopia Raman. Biodentina e endocem combinados com diferentes proporções de GNS (1,3,5,7% em peso) (BIO), (ECZ) como controle. caracterização da amostra: espectroscopia Raman, espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (SEM) e difração de raios X (DRX). Tempo de endurecimento avaliado a cada 60 segundos com agulha Gillmore. Uso de células-stamina da polpa dentária (DPSC) para proliferação e bioatividade celular,com micrografia de fluorescência para proliferação celular e coloração com alizarina vermelha para avaliar a bioatividade.	Em concentrações de 1%, 3% corresponde a menos tempo de endurecimento e maior dureza em ambos os cimentos e reduzido significativamente a a força da expulsão (ECZ). Concentração 5 e 7% menor dureza e maior tempo de endurecimento. A 1%,7% aumento de da mineralização em ECZ (DPSC). PH aumenta ambos os cimentos. Uma mineralização de 5% em (BIO). Aumento da proliferação celular (DPSC). Por análise (FTIR), a adição de GNS não alterou a composição cristalina de ambos os cimentos.	A adição de GNS aos biocimentos melhora positivamente os tempos de endurecimento, dureza, bioatividade, mas reduziu significativamente a força de ejeção da ECZ.
10	Gong K. et al (2015) Reinforcing effects of graphene oxide on portland cement paste.	Neste estudo, foram incorporados 0,03% em peso de GO e avaliados efeitos como: trabalhabilidade, grau de hidratação, porosidade e resistência mecânica. comparado com cimento não enriquecido.	vitro	teste minislump: trabalhabilidade. análise termogravimétrica.(TGA) G grau de hidratação teste de porosimetria de mercúrio.(MIP) testes mecânicos com máquina(Instrom)	Redução de 34,6% no diâmetro minislump (de 130 a 85mm). Aumento do conteúdo de água não evaporável e hidróxido de cálcio de 6 para 9%. Redução da porosidade de 13,5%. Redução de poros capilares 27,7% Aumento de poros de gel de 100% Aumento da força de compressão de 43MPa para 63MPa (+ 46%) Aumento resistência à tração (+ 50%).	Adicionando 3% em peso de cimento Portland reduz a trabalhabilidade e aumenta a hidratação da matriz maior homogeneidade e refinamento dos poros e maior resistência mecânica. O nanofiller promissor da GO para reforçar as propriedades do cimento Portland.

11	Sun, L. et al (2018) Improvement of the mechanical, tribological and antibacterial properties of glass ionomer cements by fluorinated graphene .	Avaliar o efeito antibacteriano de compósitos GIC / FG em bactérias selecionadas (Streptococcus mutans). As propriedades tribológicas, Mecânico / Físico	Vitro Labo rator ial	FG preparado pelo método hidrotérmico a partir de óxido de grafeno. É obtido um pó de grafeno branco fluoretado. A preparação do composto (FG / GIC) com diferentes porcentagens (0,5; 1; 2; 4)% em peso, obtidas pelo método de mistura mecânica. Caracterização por Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM), para observar a morfologia do composto. Espectroscopia Raman para estudar a estrutura do composto. Espectroscopia de fotoelétrons de raios X (XPS) para avaliar a incorporação de fluoreto de grafeno pelo método hidrotérmico. Testador de microdureza Vickers: testou 6 amostras por grupo para testar a carga de microdureza Vickers (VHN) de 100g por 10s.	A uma concentração de 2% em peso, um aumento de 60,81% (VHN) em comparação com o GIC puro. Na concentração de 4% em peso, os valores foram inferiores (VHN) a 2%. A uma concentração de 4% em peso de FG, eles mostram um aumento na resistência a usura. O FG não influenciou a liberação de flúor. A solubilidade de GICs puros foi maior que o composto FG / GIC a 2% em peso. a taxa antibacteriana em relação ao S Mutans pode atingir 85,27% a uma concentração de 4% em peso de FG.	A adição de FG aos GICs tradicionais pode melhorar as propriedades mecânicas, tribológicas e antibacterianas, sem interferir na liberação de flúor e sem efeitos negativos na cor.
12	Malik, S. et al (2018) Graphene-based dental adhesive with anti-biofilm activity.	Demonstre as propriedades anti-biofilme do adesivo dental enriquecido com grafeno.	Vitro Ex- vivo	Adesivo de controle (BisGMA, HEMA) Nanoplaça de grafeno (GNP) com espessura total entre 1 e 25 nm e dimensões laterais de algumas centenas de micrômetros. Três concentrações diferentes de adesivo experimental (0,1-0,2-0,5)% em peso. Comportamento reológico com viscosidade entre 0,01 e 0,1 (Pas). Fluxo de ar a pressão controlada 0,2 (Bar) para a aplicação do adesivo sobre a subcamada. Microscópio de expansão eletrônica de emissão de campo (FE-SEM) para estudar a influência das diferentes porosidades (20,150)nm das subcamadas na distribuição de cargas GNP. Resistência do adesivo dentinário obtido com o teste de ligação por microtração (TBS) em molares permanentes (estudo ex vivo) Testes antimicrobianos (S.Mutans) em microplacas (estudo in vitro) e o número de formadores de colônias (UFC) após 24 horas. Análise citométrica de fluxo para avaliar a presença de radicais livres no biofilme.	O FE-SEM demonstra uma boa integração entre o GNP e o polímero adesivo. Boa dispersão das amostras experimentais com concentração de 0,1 e 0,2% em peso na matriz, mas ruim em 0,5%. A uma concentração de 0,1 e 0,5% em peso, com tamanhos de poros entre 20 e 150 nm, é observada uma boa exposição uniforme. Ao contrário de 0,5%. O comportamento areológico de 0,1 e 0,2 é semelhante ao adesivo de controle, enquanto é muito maior em 0,5%. Resultados de resistência à microtração (TSB) de 31,44 + - 3,40 (MPa) semelhantes ao adesivo de controle Valores muito mais baixos com descolamento precoce a 0,5%. Teste de vitalidade: Melhor atividade antibacteriana: apenas 28% de S.Mutans sobrevive a 0,2%. A atividade do antibiofilme avaliada em 0,2% é confirmada por (FE-SEM) e pelo teste (CV) com	O uso de grafeno na dentina adesiva melhora as propriedades antipatteriches sem causar reduções na adesão dentinária apenas em doses baixas.

				<p>Teste antibiofilme (S.Mutans) em molares permanentes (estudo ex vivo) adesivo experimental a 0,2% e teste Crystal Violet (CV) para quantificar a formação do biofilme após 24 horas.</p>	<p>uma redução de 56% do biofilme em comparação com o adesivo de controle. A análise FACS não encontrou diferenças significativas na produção de (ros) nos adesivos experimentais.</p>	
13	Kan Wang et al (2011) Biocompatibility of Graphene Oxide.	Verifique a biocompatibilidade do óxido de grafeno através de estudos in vitro em células humanas e estudos in vivo em ratos.	Vitro /vivo	<p>Caracterização: Os óxidos de grafeno foram preparados pelo método de Hummers modificado e caracterizados por microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução e microscopia de força atômica.</p> <p>O GO foi analisado pela técnica FT-IR para mostrar a presença de GO.</p> <p>A estrutura e textura do GO foram observadas por microscopia eletrônica de transmissão (TEM) e AFM.</p> <p>Células humanas: Fibroblastos humanos (HDF): 96 poços foram plantadas 5.000 células.</p> <p>Concentrações finais (GO): 5, 10, 20, 50, 100 µg / mL.</p> <p>Ensaio de ataque celular:(Níveis de expressão de laminina, fibronectina, FAK e ciclina D3).</p> <p>Seis poços foram revestidos com fibrinogênio (5 µg / mL) e vitronectina (1,5 µg / mL) em DPBS e adicionaram concentrações de GO 5, 10, 20, 50, 100 µg / mL. cultura por 1 a 5 dias a 37 ° C em uma incubadora de CO 2 umidificada a 5%.</p> <p>Placa de controle: tratada com 0,5% de DMSO e deixada em cultura por 1 a 5 dias a 37 ° C em uma incubadora de CO 2 umidificada a 5%.</p> <p>O número de células ligadas foi quantificado espectrofotometricamente a 405 nm.</p> <p>Taxa de sobrevivência celular: Cultura do dia 1 ao dia 5 a 37 ° C em uma incubadora de CO 2 umidificada a 5%. Calculou a taxa de sobrevivência das células: Medindo a absorvência usando o leitor de placas Thermo multiskan MK3 ELISA de acordo com o protocolo de teste CCK8.</p> <p>Topi: Trinta camundongos divididos em três grupos de teste (dose baixa, média e alta) e um grupo controle foram injetados com óxidos de grafeno 0,1,</p>	<p>Efeitos do GO na morfologia celular: algumas células HDF arredondaram, destacam-se das placas de cultura, alterações morfológicas características da apoptose.</p> <p>A 20 µg / mL GO por 72 h: características da apoptose.</p> <p>A 5 µg / mL de GO por 100 horas: mostraram morfologia celular normal.</p> <p>Efeitos em ratos: GO presente nos pulmões, fígado e baço e rins. Pulmões de ratos expostos a diferentes doses: 0 mg (controle), b 0,1 mg, c 0,25 mg, d 0,4 mg de GO por 7 dias presença de granulomas com efeito dependente da dose. A 0,1 mg por 30 dias, está presente um modelo difuso de granulomas multifocais.</p> <p>Análise histopatológica: nos pulmões no GO, eles produziram uma resposta inflamatória pulmonar dependente da dose.</p>	<p>O GO pode entrar no citoplasma e no núcleo, diminuindo a adesão celular, induzindo flotação e apoptose celular.</p> <p>A taxa de sobrevivência das células fortemente dependente da dose de GO e do tempo de cultura. Também observamos que, à medida que o tempo de cultura aumentava, a quantidade de GO nas células HDF aumentava. Alterações morfológicas aumentam com o aumento da concentração. À medida que a dose GO aumenta, a toxicidade pulmonar dos ratos aumenta e uma resposta inflamatória pulmonar dependente da dose. Induzir inflamação pulmonar e granulomas subsequentes altamente dependentes da dose injetada</p> <p>Imagens TEM: O GO ainda permaneceu nos pulmões após 1 mês.</p> <p>A presença de GO nos rins ao longo do tempo indica a</p>

				<p>0,25 e 0,4 mg, respectivamente, e foram criados por 1 dia, 7 e 30 dias, respectivamente. 0 mg (grupo controle). Histologia convencional. Manchado com hematoxilina e eosina e examinado ao microscópio óptico. Análise Western blot de proteínas de adesão em células HDF cultivadas com diferentes concentrações de GO 100, 50, 20, 10, 5, 0 µg / mL, respectivamente, por 5 dias. Morfologia celular: O GO no meio atingiu 100 µg / mL após 24 horas. Observação microscópica de células HDF tratadas com GO. O GO não é encontrado nos tecidos do cérebro, portanto, o GO não pode atravessar a barreira cerebral do sangue.</p>		<p>dificuldade de excreção através dos rins.</p>
14	<p>Alexandra Dreanca et al (2020)</p> <p>Systemic and Local Biocompatibility Assessment of Graphene Composite Dental Materials in Experimental Mandibular Bone Defect</p>	<p>Este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos citotóxicos in vitro, medindo a viabilidade celular, validando a compatibilidade in vivo de materiais dentários de grafeno.</p>	<p>Vitro /vivo</p>	<p>Biocompatibilidade de dois materiais experimentais (compósito restaurador e cimento dentário).</p> <p>Materiali dentali compositi: Composito da restauro ibrido fotopolimerizzante (GZ2). Matrice organica: Bis-GMA, UDMA, TEGDMA. 0,3% rGO / ZrO 2; HA-ZrO 2 (granulometria 0,01-60 µm e 5-8 nm), silice, vetro BaO (granulometria 0,01-0,035 µm e 2-6 nm), quarzo. Cemento ibrido fotopolimerizzante (LC1). Filler: 0,3% TiO 2 -Ag-GO, silice, HA-F, vetro BaF 2 (granulometria 2-6 nm). Protocolo de endurecimento dos materiais com uma luz de cura por 40 s</p> <p>Teste de citotoxicidade IN VIVO usando um modelo de rato de um defeito mandibular não crítico. Após o implante in vivo, às 7 semanas, as amostras ósseas foram coletadas e submetidas a investigações histológicas. A citotoxicidade in vitro em células-staminal do folículo dental humano (compósito restaurador) e queratinócitos orais displásicos (cimento dental) foi</p>	<p>(VITRO) Os testes de citotoxicidade resultantes confirmam que os materiais não tiveram efeitos tóxicos contra as células dentárias após 24 horas. (VIVO) Após a implantação dos materiais dentários em grafeno, não há alterações no peso relativo dos órgãos e em correlação com os achados histológicos hepáticos e renais. Não há toxicidade sistêmica em órgãos. Além da biocompatibilidade, esses materiais examinados têm capacidade de regeneração óssea. Teste de vitalidade(MTT): GZ2 não teve impacto na viabilidade celular de fibroblastos na polpa dentária, que foi mantida acima de 98% das leituras de controle não tratadas, mesmo na concentração máxima. LC1 era piuttosto buono tollerato dalle cellule e non ha mostrato tossicità nell'attuale contesto sperimentale. Avaliação clínica em ratos: raios-X (GZ2 e LC1) estiveram presentes no defeito ósseo durante</p>	<p>Materiais dentários de grafeno pareciam conferir melhor proteção contra o estresse oxidativo. O composto GZ2 não produziu efeitos tóxicos nos fibroblastos da polpa dentária e o LC1 foi bem tolerado pelas células e não mostrou citotoxicidade. Tanto o procedimento cirúrgico do defeito quanto os materiais dentários do grafeno induziram estresse oxidativo sistêmico, sugerido por altos níveis de NO e baixos níveis de SH em todos os grupos experimentais. o composto restaurador não reduziu a proliferação e diferenciação celular.</p>

			<p>estudada a 37 ° C por 24 horas. Análise bioquímica do plasma, estresse oxidativo e toxicidade de órgãos subcrônicos.</p> <p>Culturas de células: Queratinócitos orais displásicos orais(DOK); células estaminais da polpa dentária.</p> <p>Teste de vitalidade: A sobrevivência celular foi avaliada por medida colorimétrica de formazan(MTT)</p> <p>Fibroblastos de polpa dentária foram utilizados para a amostra GZ2.</p> <p>Linhas celulares displásicas de queratinócitos orais (DOK) foram usadas na amostra de LC1.</p> <p>Ambas as amostras foram diluídas em 24 horas a um intervalo de diluição entre 0 e 64 x.</p> <p>O experimento foi realizado em 20 ratos.</p> <p>Para estudar os materiais em exame, um modelo não crítico de defeito da mandíbula foi induzido e posteriormente preenchido com os materiais do estudo:</p> <p>O grupo 1 (n = 5) representou o grupo controle.</p> <p>o grupo 2 (n = 5) realizou cirurgia fictícia.</p> <p>o grupo 3 (n = 5) apresentou um defeito tratado com cimento híbrido fotopolimerizável (~ 15% em peso / área) (LC1).</p> <p>O grupo 4 (n = 5) incluiu o defeito da mandíbula preenchido com um compósito de restauração dentária híbrido fotopolimerizável (~ 15% em peso / área) (GZ2).</p> <p>Os animais foram pesados semanalmente.</p> <p>Análise radiográfica 28 dias após a cirurgia.</p> <p>Exames de sangue para determinar o estresse oxidativo e parâmetros bioquímicos.</p> <p>A morte foi induzida após sete semanas. Coletou fígado, rins e ossos da mandíbula e pesou os órgãos abdominais. Análise bioquímica: uréia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP), creatinina quinase (CK), cálcio (Ca) e fósforo (P) foram medidos. Análise do estresse oxidativo: reatividade ou capacidade antioxidante total (TAR),</p>	<p>o período experimental, com ausência de reabsorção ou desintegração dos materiais.</p> <p>Ausência de alteração de peso.</p> <p>Estresse oxidativo: valor do marcador de óxido nítrico (NO): cirurgia simulada (70,2 ± 3,2) comparado ao grupo de controle (40,5 ± 2,7), grupo LC1 (49,5 ± 7,1) e grupo GZ2 (53,2 ± 2,3</p> <p>Redução de valores (SH) em grupos cirúrgicos 2 (0,4 ± 0,06) , 3 (0,3 ± 0,06) e 4 (0,2 ± 0,01) , rispetto al gruppo di riferimento (0,7 ± 0,07).</p> <p>No grupo de cirurgia simulada, estado oxidativo total elevado (TOS) (24,4 ± 1,4), índice de saturação de oxigênio (OSI) (22,6 ± 1,3) e marcador de peroxidação lipídica (MDA) (4, 3 ± 0,9), comparado ao controle (TOS 19,5 ± 1,9, OSI 17,9 ± 1,7, MDA 3,0 ± 0,2).</p> <p>L'analisi biochimica: Análise bioquímica: valores normais de uréia e creatinina. Os valores das transaminases hepáticas (ALT) e (AST) foram normais, mas os níveis de AST encontrados no grupo LC1 (110,3 ± 28,4) são inferiores ao controle (173,5 ± 28, 7)</p> <p>Atividade da fosfatase alcalina (ALP): é alta no grupo de cirurgia simulada (357 ± 132,1) e no grupo de material dental (302,3 ± 41,09; 303,9 ± 58,2) em comparação ao controle (133,4 ± 35,3).</p> <p>O tratamento com materiais dentários de grafeno aumentou significativamente o nível sérico de cálcio (Ca) (LC1: 15,5 ± 0,4)) (GZ2: 14,1 ± 2,3)) em comparação ao grupo controle (10, 4 ± 0,5).</p> <p>Avaliação histológica: (fígado e rim)</p> <p>Fígado: Grupos 1 e 2 (grupo de cirurgia simulada): morfologia normal.</p> <p>Grupo 3: leve congestionamento de sinusóides das áreas central e central.</p>	<p>Em relação à toxicidade subcrônica do fígado e renal por meio de interpretação isoenzimática, não foram observadas alterações.</p> <p>Os resultados histológicos hepáticos e renais confirmam a falta de toxicidade sistêmica de órgãos no grafeno dental.</p> <p>Um dos resultados mais interessantes: potenciação de fosfatos alcalinos e atividade de cálcio.</p> <p>A análise bioquímica não revelou diferenças significativas na quantidade de atividade da creatina quinase (CK).</p> <p>No grupo 3, o cimento dentário preenchido nas cavidades cirúrgicas não desenvolveu reações inflamatórias. Os materiais dentários testados em grafeno apresentam boa biocompatibilidade sistêmica e local, apesar de algum estresse oxidativo e uma leve resposta inflamatória.</p>
--	--	--	---	---	--

				<p>estado oxidativo total (TOS), índice de estresse oxidativo (OSI), malondialdeído (MDA), óxido nítrico (NO) e tióis (SH). Análise histológica: de amostras de ossos do local da lesão mandibular, amostras de fígado e rins.</p> <p>As seções foram coradas com o método de hematoxilina-eosina (HE) e examinadas ao microscópio Olympus BX51 (Olympus America, Inc., Melville, NY, EUA)</p>	<p>Grupo 4: histologia hepática normal, pontos focais de infiltrado inflamatório mononuclear próximo a algumas áreas do portal.</p> <p>Rin: Morfologia normal em todos os grupos experimentais, sendo observados aspectos do grupo 3 de congestão leve.</p>	
15	<p>Milena Radunovic et al (2017)</p> <p>Graphene oxide enrichment of collagen membranes improves DPSCs differentiation and controls inflammation occurrence.</p>	<p>O objetivo deste estudo foi estudar a biocompatibilidade de membranas de colágeno revestidas por GO em células-staminais da polpa dental humana (DPSC), avaliando a citotoxicidade e a capacidade de promover o processo de diferenciação do DPSC e controlar a indução de eventos inflamatórios.</p>	<p>vitro</p> <p>As DPSCs foram cultivadas em membranas não revestidas e em membranas revestidas com Go em concentrações (2 e 10 µg mL) por até 28 dias. Metade das amostras foi coberta com 100 µL da solução de 2 µg mL, a outra metade foi coberta com 100 µL da solução de 10 µg mL.</p> <p>L'ossido di grafene (GO) è stato preparato modificando leggermente il metodo Hummers.</p> <p>Conteúdo GO (2 e 10 µg mL).</p> <p>Teste de citotoxicidade (ensaio LDH): Para avaliar a integridade da membrana DPSC, a perda de lactato desidrogenase (LDH) após 3, 7, 14 e 28 dias de cultura.</p> <p>O teste PGE2, RT-PCR ELISA em tempo real para a expressão dos genes RUNX2, BMP2, SP7, TNFα e COX2. Para avaliar a secreção de PGE2.</p> <p>As DPSCs foram cultivadas em meio de diferenciação integrado com ácido ascórbico por 28 dias em membranas não revestidas e membranas revestidas com 2 e 10 µg mL</p> <p>Teste de viabilidade de células azuis de Alamar: a viabilidade de DPSC foi avaliada após 3, 7, 14 e 28 dias de cultura usando o teste de azul de Alamar.</p> <p>Análise por microscopia óptica: Ao final do período de cultura (28 dias), as diferentes membranas experimentais são observadas por microscopia óptica.</p>	<p>O ensaio LDH não mostra citotoxicidade. Teste de citotoxicidade para LDH: níveis semelhantes de perda de LDH nos dias 3 e 7 para as membranas revestidas e não revestidas. No dia 14, a perda de LDH da membrana revestida com 10 µg mL foi menor que a membrana revestida com 2 µg mL.</p> <p>No dia 28 as membranas revestidas com GO 10 µg mL a perda de LDH é significativamente menor do que as membranas revestidas com e sem revestimento de 2 µg mL.</p> <p>Os níveis de PGE2 são mais baixos nas membranas revestidas com GO nos dias 14 e 28 dias.</p> <p>Nos dias 3 e 7, não houve diferença na viabilidade celular entre as três amostras testadas, enquanto nos dias 14 e 28 houve diferença significativa entre as membranas não revestidas e revestidas. No dia 14, o revestimento GO aumenta significativamente a viabilidade celular, especialmente se usado em concentrações mais altas, no dia 28, a viabilidade celular foi maior apenas nas células cultivadas em membranas revestidas com 10 µg mL.</p> <p>Uma camada mais espessa de células é observada em membranas revestidas com 10 µg mL .</p>	<p>A proliferação é maior nas membranas revestidas com GO nos dias 14 e 28.</p> <p>As membranas revestidas GO são consideradas não tóxicas para DPSC, induzem uma diferenciação mais rápida de DPSC em odontoblastos / osteoblastos e seria uma boa alternativa às membranas convencionais, melhorando o desempenho clínico.</p> <p>O revestimento GO nas membranas de colágeno promoveu a fixação e proliferação de DPSCs, não teve efeitos citotóxicos nas células, mas também melhorou nos estágios avançados de biocompatibilidade da membrana.</p> <p>As membranas revestidas com 10 µg mL têm uma camada mais espessa de células foi observada.</p> <p>As membranas de colágeno revestidas por GO melhor e</p>	

				<p>A expressão de BMP2 e RUNX2 é mais evidente em membranas revestidas, BMP2 no início e RUNX2 e SP7 em períodos mais longos.</p> <p>Para avaliar o processo de diferenciação de DPSC: BMP2 após 3 e 7 dias de coltura é aumentado significativamente nas membranas revestidas e não revestidas após 3 e 7 dias de cultura.</p> <p>O RUNX2 a (10 µg mL) aumenta significativamente após 21 e 28 dias de cultura em comparação com as membranas não revestidas. também em comparação com (2 µg mL).</p> <p>O SP7 após 21 e 28 dias de cultura aumentou significativamente em 10 µg mL em comparação aos revestidos (2 µg mL) e não revestidos.</p> <p>A PGE2 secretada na membrana de 10 µg mL no dia 3 é significativamente maior que na membrana não revestida e na membrana revestida de 2 µg mL.</p> <p>No dia 7, não há diferença entre os níveis de secreção.No dia 14, os níveis de PGE2 em 2 e 10 µg mL das membranas revestidas GO são significativamente mais baixos do que os não revestidos, em 28 é observada uma secreção significativamente menor apenas em membranas de 10 µg mL em comparação com as não revestidas.</p> <p>Expressão gênica de marcadores inflamatórios, TNFα e COX2. : A expressão gênica do TNFα em membranas revestidas de 10 µg mL é significativamente menor em comparação com as membranas revestidas 2 µg mL e não revestidas.</p> <p>após 21 e 28, redução significativa das membranas revestidas com 2 µg mL GO em comparação com as não revestidas.</p>	<p>mais rapidamente induzem a diferenciação de DPSC em células osteogênicas, graças ao aumento da secreção de PGE2.</p> <p>BMP2, que é reconhecido por estimular a formação óssea.</p> <p>O RUNX2 é um modulador transcricional importante da diferenciação, maturação e homeostase dos osteoblastos.</p> <p>O processo de diferenciação osteoblástica associado ao controle da inflamação e dose-dependente.l'efficienza è maggiore alla concentrazione più elevata di GO (10 µg mL).</p>
--	--	--	--	--	---

					Expressão do gene COX2, redução significativa em 10 µg mL de membranas revestidas com GO em comparação com outras membranas.	
16	Gholibegloo E. <i>et al</i> (2018) Carnosine-graphene oxide conjugates decorated with hydroxyapatite as promising nanocarrier for ICG loading with enhanced antibacterial effects in photodynamic therapy against <i>Streptococcus mutans</i>	O objetivo deste estudo é melhorar as características fotodinâmicas do fotossensibilizador de indocianina verde (ICG) por meio da incorporação no GO modificado com Carnosina ou modificado com hidroxiapatita.	vitro	Avaliação do poder antibacteriano através de: Contagem de unidades formadoras de colônias (UFC), capacidade de formação de biofilme e perfil de expressão gênica de <i>S. mutans</i> gtfB. Il fotossensibilizzatore (PS):il verde indocianina (ICG) Um nanocarreador (NC)GO ou modificado GO-carnosina (Car) ou GO-Car / Hidroxiapatita (HAp). L'hap: La porosità di HAp è stata anche sfruttata per migliorare il carico e la stabilità dell'ICG. Carnosina: é um dipeptídeo natural simples que consiste em beta-alanina e histidina. O método Hummer modificado foi utilizado para a preparação de cartões nano GO. sintetizado e caracterizado por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), difração de raios X (DRX), microscopia eletrônica de varredura das emissões armazenadas (FE-SEM), espectroscopia de energia dispersa (EDS), espectroscopia de energia dispersa (EDS), zeta potencial e espectrometria de ultravioleta. visível (UV-Vis). Análise do potencial zeta e espectrometria UV-Vis: para avaliar a capacidade de carga e a estabilidade aquosa. Foram preparadas quatro amostras de soluções, incluindo ICG GO / ICG GO-Car / ICG GO-Car / HAp / ICG Os efeitos de um PDT nas formas planctônicas e de biofilme da cepa de <i>S. mutans</i> foram estudados in vitro. Os efeitos de um PDT nas formas planctônicas e biofilme da cepa de <i>S. mutans</i> foram estudados in vitro: as suspensões de <i>S. mutans</i> foram submetidas	FT-IR di GO: rivela il legame riuscito tra GO e Car. Análise de DRX: O modelo de DRX da GO-Car indicou que não há alteração significativa na natureza cristalina da GO após a conjugação de Car na superfície da GO. A análise do potencial zeta e da espectrometria UV-Vis indicou o carregamento bem-sucedido de ICG na / na NC. O GO-Car / HAp mostrou a quantidade máxima de carga de ICG (57,52%) e também a estabilidade aquosa máxima após uma semana (94%). Na ausência de um PDT, o GO-Car / ICG mostrou a maior redução na sobrevivência bacteriana (86,4%), indicando que o Car poderia promover significativamente o efeito antibacteriano do GO. APDT mediada por GO / ICG, GO-Car / ICG e GO-Car / HAp / ICG, reduziu a contagem de cepas de <i>S. mutans</i> para 91,2%, 95,5% e 93,2%, respectivamente. GO / ICG, GO-Car / ICG, GO-Car / HAp ICG suprimiram a formação de biofilme de <i>S. mutans</i> em 51,4%, 63,8% e 56,8%, respectivamente. GO / ICG, GO-Car / ICG, GO-Car / HAp / ICG, após aPDT respectivamente. A expressão do gene gtfB foi significativamente reduzida para 6.0, 9.0 e 7.9. A estabilidade do ICG, GO / ICG, GO-Car / ICG e GO-Car / HAp / ICG foi medida durante um período de uma semana. Os valores quantitativos de degradação foram obtidos, respectivamente, 71%, 30%, 23% e 6% para ICG, GO-Car / ICG, GO / ICG e GO-Car / HAp / ICG.	Pode-se concluir que a GO multifuncional como um novo nanocarreador poderia melhorar significativamente a carga, a estabilidade e os efeitos inibitórios do ICG como fotossensibilizante no aPDT contra <i>S. mutans</i> . As CNs não apenas aumentaram a quantidade de carga de ICG, mas também melhoraram significativamente sua estabilidade. di ICG su / negli NC. GO-Car / HAp ha mostrato la massima quantità di carico ICG e anche la più lunga stabilità nel tempo. O GO com Car (GO-Car / ICG) indicou uma melhor capacidade de proibir o crescimento de <i>S. Mutans</i> . Este estudo propõe Car como um candidato promissor para promover o efeito antibacteriano de nanocarreadores para a remoção da placa dentária.

				<p>à iluminação a laser de diodo por 1 minuto para avaliar a viabilidade bacteriana.</p> <p>Controle positivo: suspensão bacteriana sem GO @ ICG, GO-Car / ICG e GO-Car / HAp / ICG Controle negativo: foram utilizados três poços de microplaca contendo caldo BHI sem suspensão bacteriana.</p> <p>Avaliação da capacidade de formação de biofilme de S. mutans após tratamento com TFD:</p> <p>200 µL de suspensão de $1,5 \times 10^8$ UFC / mL de S. mutans foram adicionados em poços de microplacas por 24 horas. Os poços contendo células bacterianas foram expostos a PDT.</p> <p>Ensaio de cristal roxo: A capacidade de formação de anti-biofilme de aPDT contra S. mutans tratado.</p> <p>Análise da expressão gênica após aPDT contra S. mutans via abordagem quantitativa de PCR em tempo real (qRT-PCR):</p> <p>Os níveis de expressão do gene gtfBil foram analisados pelo método de Livak e Schmittgen.</p>	<p>O ICG carregado no / no GO-Car / HAp mostrou quase 94% de estabilidade após uma semana.</p> <p>A carga superficial de NC carregada com ICG e ICG em água DI foi avaliada com base no potencial zeta, valores para GO, GO-Car, GO-Car / HAp, ICG, GO / ICG, GO-Car / ICG e GO - Car / HAp / ICG foram $-26,8 \pm 1,8$, $-19,2 \pm 1,2$, $+2,1 \pm 0,21$, $-48 \pm 1,7$, $-30,2 \pm 2$, -24, $8 \pm 1,4$ e $-5,3 \pm 0,5$ mV, respectivamente.</p> <p>O efeito do tratamento PDT nas formas planctônicas de S. mutans:</p> <p>GO / ICG, GO-Car / ICG e GO-Car / HAp / ICG sem (PDT) redução de 67,0%, 86,4% e 78,2%, respectivamente, em comparação com o grupo controle.</p> <p>GO / ICG, GO-Car / ICG e GO-Car / HAp / ICG com (PDT) reduziu o número de cepas de S. mutans em 91,2%, 95,5% e 93,2%, respectivamente.</p> <p>O efeito do tratamento com PDT na formação de biofilme de S. mutans: GO / ICG, GO-Car / ICG e GO-Car / HAp / ICG com uma PDT suprimiu significativamente a formação de biofilme de S. mutans até 51,4%, 63,8% e 56,8%, respectivamente.</p> <p>Após o tratamento com aPDT, GO / ICG, GO-Car / ICG e GO-Car / HAp / ICG reduziram significativamente o nível de expressão do gene de S. mutans gtfB para 6,0, 9,0 e 7,9 vezes, respectivamente.</p>	
17	<p>Konstantinos I. et al (2019)</p> <p>The synthesis of nano silver-graphene oxide system and its efficacy against endodontic</p>	<p>O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia antimicrobiana de nanopartículas de prata (AgNPs) sintetizadas em uma matriz aquosa de óxido de grafeno (GO) (Ag-GO), utilizada com diferentes métodos de dispensação do irrigante para</p>	Ex vivo	<p>O AgNP foi preparado pela redução do AgNO₃ com NaBH₄ 0,01 M na presença de GO.</p> <p>Análise elementar realizada com microscopia eletrônica de varredura / espectroscopia de raios X de dispersão de energia (SEM / EDS) e microscopia eletrônica de varredura de transmissão (STEM) usada para análise dimensional e morfológica de GO e Ag-GO .</p>	<p>A análise SEM / EDS confirmou a presença de Ag e sua impregnação na estrutura GO. A dispersão Ag-GO continha Ag NPs esféricos de 20-50 nm, distribuídos e ancorados, na superfície das folhas GO.</p> <p><u>Efeito dos irrigantes na morte microbiana: (Canal principal)</u></p>	<p>O uso de CLSM revelou que 2,5% de NaOCl é a solução antimicrobiana superior em todos os locais independentemente do método de liberação / ativação dos irrigantes.</p>

	biofilms using a novel tooth model	melhorar a regime de desinfecção.	<p>Biofilmes multiespécies foram cultivados em canais radiculares preparados de dentes de raiz única.</p> <p>Os irrigantes utilizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solução salina estéril, • 1% e 2,5% de NaOCl. • Gluconato de clorexidina a 2% (CHX) • 17% de EDTA . • suspensão aquosa de Ag-GO a 0,25%. <p>Canal principal.</p> <p>Os canais laterais foram preparados no ápice (3 mm do ápice radicular) (LAT1). No terço médio (6 mm do ápice radicular) (LAT2).</p> <p>As bactérias endodônticas selecionadas: Propionibacterium acnes, Actinomyces radicidentis, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus mitis, Enterococcus faecalis.</p> <p>Irrigante experimental em concentrações: GO (2,5 mg / ml) foram misturados com 10 ml de solução aquosa AgNO 3 0,01 M.</p> <p>Para a medição quantitativa de contagens viáveis microbianas, amostragem em 3 pontos (PRINCIPAL: canal inteiro; LAT1: terceiro canal lateral médio; LAT2: terceiro canal lateral apical).</p> <p>Análise por microscópio confocal de varredura a laser (CLSM) : Avaliar redução do biofilme nas superfícies do túbulo dentinário.</p>	<p>NaOCl a 2,5% foi significativamente mais eficaz na morte microbiana do que outros irrigantes, independentemente do método de liberação de irrigantes.</p> <p>Ag-GO, NaOCl a 1% e CHX a 2% tiveram eficácia semelhante, porém superior à solução salina estéril e EDTA a 17%</p> <p><u>Canal lateral médio (LAT1):</u> solução salina estéril, EDTA 17%, CHX 2% e NaOCl 1% limitaram a eficácia da morte microbiana, grupo controle similar similar.</p> <p>Ag-GO (UAI) e 2,5% NaOCl (CI), (UAI) melhoraram a eficácia da morte microbiana em comparação com o restante dos grupos experimentais.</p> <p>2,5% NaOCl: melhor irrigante</p> <p><u>Canal lateral apical (LAT2):</u> NaOCl antibacteriano a 2,5% superior a todas as amostras testadas, independentemente do método de administração do irrigante aplicado.</p> <p>A aplicação do AIU melhorou a eficácia do Ag-GO em comparação com o CI e o XPEF, também comparado com NaOCl 1% (UAI), (XPEF) e CHX 2% (UAI), (XPEF)</p> <p>A aplicação do XPEF melhorou significativamente o desempenho de CHX 2% em comparação com CHX 2% (CI), (UAI). CHX 2% (XPEF), NaOCl 1% (XPEF) e Ag-GO (XPEF): nenhuma diferença.</p> <p><u>Efeitos dos irrigantes na destruição do biofilme:</u></p> <p>A perturbação máxima do biofilme foi alcançada por 2,5% de NaOCl (CI), (UAI).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valores médios do biovolume total (SE) de EDTA 17% (UAI) menor que EDTA 17% (CI), (XPEF) • Valores médios de NaOCl de biovolume total (SE) 1% (AIU) inferior a NaOCl de 1% (IC), (XPEF) 	<p>O uso de Ag-GO (UAI) contribuiu para a redução do biovolume e da morte bacteriana em 57%.</p> <p>A aplicação do Ag-GO como irrigação para desinfecção do canal radicular pode ser uma alternativa ao NaOCl.</p>
--	------------------------------------	-----------------------------------	--	--	--

					<ul style="list-style-type: none"> • Valores médios do biovolume total (SE) Ag-GO (CI), (UAI), (XPEF) significativamente inferiores aos valores respectivos nos grupos EDTA 17%, CHX 2% e NaOCl • Valores médios do biovolume total (SE) Ag-GO (UAI) significativamente menores que Ag-GO (CI), (XPEF) <p>O Ag-GO mostrou uma redução significativa nos biovolumes totais em comparação com 17% de EDTA, 2% de CHX e 1% de NaOCl, independentemente do método de irrigação / agitação [(CI), (UAI), (XPEF)].</p> <p>A aplicação da (UAI) melhorou sua capacidade de destruição de biofilme, com uma porcentagem média de 57%. comparado ao CI e XPEF(27%)</p> <p>A aplicação de AIU de EDTA 17% e NaOCl 1%, resulta melhor que CI e XPEF respectivamente, também em comparação com CHX 2% (CI), (UAI), (XPEF)</p> <p>NaOCl 1% (AIU), a melhoria da eficácia da interrupção do biofilme em relação ao IC.</p>	
18	Elena Z. et al (2016) Zinc Oxide Nanorods-Decorated Graphene Nanoplatelets: A Promising Antimicrobial Agent against the Cariogenic Bacterium Streptococcus mutans	O objetivo final é revelar as possíveis aplicações de ZNGs, como solução com propriedades antimicrobianas altas, no campo de materiais dentários.	vitro	<p>Comparação da atividade antimicrobiana entre: ZNG disperso em água, suspensões coloidais com metálico contendo GNP não contaminado e ZnO-NR. (GNP): folhas de grafeno multicamada. (ZnO-NR): Nanomaterial metálico.</p> <p>Os ZNGs foram produzidos pelo crescimento direto de ZnO-NR no GNP.</p> <p>Todas as suspensões foram preparadas para avaliar a atividade antibacteriana.</p> <p>Quatro tipos diferentes de suspensões coloidais, com concentrações de nanoestruturas em peso que variam de 0,1 µg / mL a 100 µg / mL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • suspensão do GNP; • suspensões não contaminadas de ZnO-NR; • misturar suspensões de GNP intocado e ZnO-NR intocado; • Suspensões de GNP decoradas com ZnO-NR (ZNG). 	<p>(FE-SEM): folhas de grafeno 2D com espessura entre 2 e 10 nm e dimensões laterais médias entre 1 e 10 µm detectadas.</p> <p>ZnO-NRs com um diâmetro médio de ~ 36 nm e um comprimento entre 400 nm e 1 µm.</p> <p>O GNP é densamente decorado com ZnO-NR com diâmetro médio de ~ 34 nm e comprimento de 300 a 400 nm.</p> <p><u>Atividade antimicrobiana:</u></p> <p>O ZnO-NR mostrou um efeito surpreendentemente bactericida (redução de até 95% na viabilidade celular) nas células de S. mutans, mesmo em uma concentração muito baixa (5 µg / mL).</p> <p>GNP a uma concentração de 50 µg / mL. Não detectou nenhum efeito na viabilidade de S. Mutans.</p>	Os testes de viabilidade das células :ZNG exerceram um efeito de nas células de S. mutans de maneira dependente da dose. Além disso, a análise FE-SEM revelou que o efeito antibacteriano se deveu essencialmente à mecânica relevante exercida pelo ZNG na superfície celular, e não à geração de espécies reativas de oxigênio (ROS). Além disso, demonstrando que a liberação de íons de zinco na suspensão não

				<p>Caracterização de ZNG: através de FE-SEM e EDX. A morfologia e a interação celular foram realizadas usando um FE-SEM.</p> <p>Número de unidades formadoras de colônias (UFC). capacidade antibacteriana.</p> <p>Avaliação de ROS: medindo a quantidade de diclorofluoresceína.</p> <p>Liberação de íons (Zn 2 +): liberação de íons zn em suspensões com diferentes concentrações de ZNG.</p> <p>Análise de crescimento bacteriano: (planctônico e biofilme) de S. mutans.</p> <p>A produção de biofilme com o ensaio Safranin foi usada para avaliar a massa de biofilme e a produção de EPS.</p>	<p><u>Avaliação do efeito combinado de GNP e ZnO-NR com o teste de viabilidade:</u> revelando que a presença deGNP na suspensão pode inibir a ação de morte do ZnO-NR como nanoagulhas. O ZnO-NR do GNP impede a formação de aglomerados de GNP em suspensão à base de água.</p> <p><u>Para avaliar o novo nanomaterial (ZNG) na célula bacteriana de S. mutans,</u> por 24 horas. A perda de viabilidade celular foi obtida pelo método de contagem de colônias: Mortalidade relevante de maneira dependente da dose. Sobrevivência de 10% com 5 µg / mL, enquanto o efeito bactericida de 99,9% a (50 µg / mL).</p> <p><u>Microscopia eletrônica</u> para avaliar as interações celulares com nanoplatons de grafeno decorados com nanorods de óxido de zinco: o ZNG entra em contato e danifica as células de S. mutans, perfurando a superfície celular através do ZnO-NR que emergem das folhas do GNP.</p> <p><u>Análise de ROS</u> (com suspensões de 5 µg / mL de ZNG por 2 horas): não foi detectada produção de ROS nas células tratadas.</p> <p><u>Análise da espectrometria de massa de plasma indutivamente acoplada para avaliação da liberação de íons de zinco:</u> o ZNG foi muito baixo (3,45 µg / mL) na concentração máxima (50 µg / mL) enquanto na concentração mais baixa é (0,1 µg / mL).</p> <p><u>Avaliação da produção de biomassa e exopolissacarídeo (EPS) (Biofilme):</u> Inibição do crescimento bacteriano pelo GNP decorado com ZnO-NR: concentração de 100 µg / mL de GNP e redução de quase 30%.</p>	<p>está associada à alta taxa de mortalidade celular.</p> <p>A formação de biofilme foi influenciada pela presença de material de grafeno-óxido de zinco (ZnO). O Zn 2+ livre não contribui para a atividade antimicrobiana, o que provavelmente resulta da interação mecânica entre o ZNG e a superfície bacteriana.</p> <p>Nossos resultados indicaram que os ZNGs são capazes de matar as formas planctônicas e de biofilme de S. mutans, o que leva a considerar que a GNP decorada com ZnO-NR pode ser altamente eficaz no controle do crescimento de S. mutans e, portanto, do desenvolvimento de cárie.</p>
19	Sharali M. et al (2018)	O objetivo dessas experiências foi avaliar o uso de grafeno com	vitro	Em seguida, cinco concentrações de 0,5, 1,0, 2,0, 5,0 e 10,0 mg de FLG (poucas camadas de	A espectroscopia Raman mostra FLG (1-6 camadas) - ambas a 514 nm.	Os compósitos modificados com grafeno mostram que

	Graphene composites with dental and biomedical applicability	um ionômero de vidro (GI) preparado com poli (ácido acrílico) para formar um material compósito biocompatível com propriedades mecânicas melhorado.		grafeno) foram formadas adicionadas às soluções de poli (ácido acrílico) e misturadas com um pó comercial de restauração de ionômero de vidro (GI) usando uma proporção de mistura pó: líquido de 4: 1 (g / g). <u>Medições dinâmicas de viscosidade</u> A viscosidade de todas as soluções de poli (ácido acrílico) foi medida com um viscosímetro digital. <u>Testes de resistência à fratura por compressão</u> A resistência à fratura por compressão foi determinada pela preparação de amostras cilíndricas de $6,0 \pm 0,1$ mm de altura e $4,0 \pm 0,1$ mm de diâmetro, aplicando uma carga compressiva no eixo longo da amostra a uma velocidade da cabeça transversal de 1 mm / min. <u>O material FLG foi caracterizado</u> por espectroscopia Raman, TEM, HRTEM e SEM. Medições de espectroscopia de fotoelétrons de raios X (XPS).	o composto com uma concentração de 0,5 mg de grafeno produziu a maior resistência média à fratura por compressão ($118,2 \pm 8,3$ MPa), com um aumento de 27% em comparação ao grupo controle ($93,3 \pm 4,6$ MPa). Aumentos na viscosidade dinâmica em comparação com o grupo controle com um aumento na quantidade de grafeno (2,0 mg, 5,0 mg e 10,0 mg) adicionado às soluções de poli (ácido acrílico). O módulo de compressão médio mais alto ($3,56 \pm 0,32$ GPa) foi o grupo contendo 0,5 mg de grafeno, que apresentou um aumento de 22% em comparação ao grupo controle ($2,91 \pm 0,12$ GPa)	baixas concentrações de grafeno (cerca de 0,2% em peso) mostram uma melhoria nas propriedades físico-mecânicas, como a resistência à compressão média aumentada em 27% e o módulo de compressão médio aumentado em 22%. Os compósitos de polímero dental-grafeno-dental melhoraram significativamente as propriedades mecânicas em comparação com o material polímero-dental normal (grupo controle).
20	Mehrali, M. et al (2014) Mechanical and In Vitro Biological Performance of Graphene Nanoplatelets Reinforced Calcium Silicate Composite.	Objetivo deste estudo é estudar o potencial do uso do GNP como reforço de CS, avaliando as propriedades mecânicas das amostras sinterizadas e a formação de apatita em um fluido corporal simulado (SBF), além de adesão e proliferação celular.	vitro O pó obtido foi β -CaSiO ₃ com um tamanho médio de partícula de cerca de 0,5 μ m adicionado às nanoplaquetas de grafeno (GNP) com uma espessura média de 2 nanômetros e um diâmetro de partícula inferior a 2 microns e, em seguida, adição de pó CS e a mistura foi sonicada por mais 30 minutos. Compostos finais examinados: CS puro e PNB / CS com teor de PNB de 0,5, 1,0, 1,5 e 2,0% em peso. O efeito da adição de GNP na adesão e proliferação precoces de células de osteoblastos humanos (hFOB) foi medido in vitro. Avaliação das propriedades mecânicas: A microdureza foi medida usando um testador de dureza Mitutoyo. <u>Imersão em fluido corporal simulado</u> A bioatividade dos compostos fabricados com GNP / CS foi avaliada examinando a formação de apatita óssea nas amostras no fluido corporal simulado (SBF)	A distribuição uniforme de 1% em peso de GNP na matriz CS, a alta densificação e o tamanho de partícula fina do CS ajudam a melhorar a resistência à fratura em 130%, a dureza de ~30% e o índice de fragilidade de ~ 40% em comparação com a matriz CS sem GNP. Compósitos GNP / CS mostram boa capacidade de formação de apatita no fluido corporal simulado (SBF). O GNP reduziu o valor do pH no SBF. A adição do GNP influencia a densidade do compósito; a amostra pura de CS alcançou uma densidade de ~ 97%, enquanto o 1% em peso de GNP contendo CS tem uma densidade de 98,5%, no entanto, quando o conteúdo de PNB aumenta ainda mais (1,5 e 2% em peso) a densidade relativa do compósito diminui. O FESEM mostra que o GNP / CS se compõe a 0,5 e 1% em peso, o tamanho do grão foi reduzido em mais de 40% em comparação	A análise microestrutural quantitativa sugere que o GNP desempenha um papel no tamanho das partículas e é responsável por melhorar a densificação. Os compósitos GNP / CS mostraram boa biocompatibilidade e promoveram viabilidade celular e proliferação celular. Os resultados indicaram que a viabilidade e proliferação celular são influenciadas pelo tempo e pela concentração de GNP na matriz CS. A adição do GNP influencia a densidade do compósito.	

			<p>Amostras experimentais com tamanho de 3 mm de espessura e 10 mm de diâmetro foram imersas em SBF a 37 ° C em atmosfera umidificada com 5% de CO₂ por 1, 3, 7 e 14 dias</p> <p>As amostras embebidas foram caracterizadas por DRX e a superfície foi observada pelo FESEM.</p> <p>Ensaio de ligação e proliferação celular: As linhas celulares de osteoblastos humanos (hFOB) foram semeadas em amostras esterilizadas esterilizadas de CS e GNP / CS cultivadas por 1,3 e 5 dias.</p> <p>A proliferação de células cultivadas foi analisada pelo ensaio metil tiazol tetrazódico (MTT).</p> <p>Morfologia celular examinada sob um microscópio confocal a laser, observando as células que aderem à superfície das amostras, após incubação por 1,3 e 5 dias.</p>	<p>com o CS puro. GNP (1,5 e 2% em peso), o tamanho dos grãos aumentou.</p> <p>O módulo de elasticidade do CS puro (110 ± 9), enquanto o módulo de elasticidade aumentou ligeiramente em 0,5% e 1% em peso dos compostos GNP / CS, mas diminuiu em 1,5 e 2% em peso do conteúdo da GNP.</p> <p>A dureza de 1% em peso do composto GNP / CS mostra melhorias de ~ 30% em comparação com o CS puro, mas é reduzida para 1,5 e 2% em peso dos compostos GNP / CS.</p> <p>A resistência à fratura aumentou 130% no composto 1% em peso de GNP / CS, mas não aumentou nas concentrações de 1,5 e 2% em peso de GNP devido à alta porosidade.</p> <p>O índice de fragilidade a 1% em peso do composto GNP / CS diminuiu de 7,37 para 4,21, correspondendo a uma diminuição de -40% em comparação com o CS puro.</p> <p><u>Capacidade de formação de HA in vitro em relação ao pH:</u> A incorporação do PNB no CS reduz o valor do pH na solução de GNP em comparação ao CS puro. a adição de 0,5 ou 2% em peso de PNB no CS reduz o valor de pH do SBF de 8,75 para 8,40 e 7,65, respectivamente.</p> <p><u>Osteocompatibilidade de compósitos GNP / CS por cultura de osteoblastos in vitro</u></p> <p>As células hFOB crescidas na superfície de CS puro e 1,0% em peso de grânulos de GNP / CS. A população de osteoblastos aumenta claramente de 1 a 5 dias em ambas as superfícies. Esta observação indica que as superfícies CS e GNP / CS são adequadas para a proliferação celular de osteoblastos.</p> <p>Não houve citotoxicidade dos compostos GNP / CS encontrados na linha celular hFOB através do ensaio MTT.</p>	<p>Estes resultados fornecem evidências de crescimento de osteoblastos em compósitos GNP / CS. Estudou-se a influência de diferentes quantidades de GNP (0,5, 1, 1,5 e 2% em peso) no desenvolvimento da microestrutura e nas propriedades mecânicas. A incorporação do GNP no CS tem um efeito significativo no tamanho dos partículas. O tamanho dos grãos é reduzido em 0,5 e 1% em peso do GNP, uma vez que o GNP pode tender a envolver os partículas e inibir o crescimento dos partículas</p> <p>Comparado ao CS puro, o compósito GNP / CS a 1% em peso mostrou um aumento na dureza e uma melhoria de 130% e ~40% na resistência à fratura e no índice de fragilidade.</p> <p>Os resultados da imersão do SBF revelaram que os compósitos GNP / CS têm capacidade de formação de apatita. Nossos resultados indicam que a incorporação de 1 peso. % De GNP em células hFOB estimulou CS, em comparação com a</p>
--	--	--	--	--	---

						semeadura celular em cerâmica pura de CS. Os resultados deste estudo demonstram resultados promissores in vitro de compatibilidade celular e bioatividade de biocompósitos GNP / CS e suas potenciais aplicações para a produção de biomateriais.
21	Kurapati, R. et al.(2018) Degradation of Single-Layer and Few-Layer Graphene by Neutrophil Myeloperoxidase	avaliar a biodegradabilidade do grafeno in vitro e ex vivo por meio da interação com a enzima mieloperoxidase.	Vitro Ex-vivo	Amostras experimentais: grafeno de camada única (SLG) e algumas camadas de grafeno (FLG). Uso de mieloperoxidase humana recombinante (hMPO) Uso de neutrófilos humanos ativos. Tempo de avaliação 25/40 horas Uso: Análise eletroforética de espectroscopia de TEM e Ramane.	Vitro: todas as amostras apresentam uma porosidade crescente com base no tempo, mas a biodegradabilidade não é total. Ex vivo: a degradação por neutrófilos humanos é confirmada após 5 dias.	Grafeno puro pode ser degradado pela oxidação mediada por hMPO de nosso sistema imunológico
22	Zhang Y. et al. (2010) Cytotoxicity effects of graphene and single-wall carbon nanotubes in neural phaeochromocytoma-derived pc12 cells.	Para avaliar a influência das formas de grafeno nos efeitos citotóxicos nas células PC12	vitro	Grafeno puro (G) Nanotubos de grafeno (SWCNT) concentrações de 0 a 100µg/ml Dosagem MTT Liberação (LDH) Avaliação do estresse oxidativo Atividade apoptótica	Dosagem MTT: (G) em baixas concentrações, resposta tóxica mais intensa, ao contrário de altas concentrações menos tóxicas que (SWCNT). Liberação (LDH): (G) Em baixas doses, sem liberação, ao contrário de (SWCNT). Atividade apoptótica Atividade apoptótica fraca em função do tempo.(G) Avaliação do estresse oxidativo (G): dependendo da dose, alta em 10 e 100 µg/ml após 24 horas 100 µg/ml após 4 horas.	Ambos (G) e (SWCNT) produzem efeitos tóxicos dependentes da dose e da forma.