

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DOM BOSCO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

BRUNNO ALEXANDRE SANTANA SOARES

GRAFENO: PROPRIEDADES E INDICAÇÕES NA ODONTOLOGIA: revisão de
literatura

São Luís
2021

GRAFENO: PROPRIEDADES E INDICAÇÕES NA ODONTOLOGIA: revisão de
literatura

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Cutrim de Mendonça Vaz

São Luís

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Centro Universitário – UNDB / Biblioteca

Soares, Brunno Alexandre Santana

Grafeno: propriedade e indicações na odontologia: revisão de literatura. / Brunno Alexandre Santana Soares. __ São Luís, 2021.

38 f.

Orientador: Prof. Dra. Adriana Cutrim de Mendonça Vaz.

Monografia (Graduação em Odontologia) - Curso de Odontologia – Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco –UNDB, 2021.

1. Biomaterial - Odontologia. 2. Grafeno. 3. Óxido de grafeno.

I. Título.

CDU 616.314:54-31

GRAFENO: PROPRIEDADES E INDICAÇÕES NA ODONTOLOGIA: revisão de
literatura

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Cutrim de Mendonça Vaz

Aprovado em: 03/12/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Adriana Cutrim de Mendonça Vaz

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB

Prof. Ms. Tatiana Valois de Sá Ferroni

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB

Prof. Ms. Luana Paraiso Muniz

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB

Dedico este trabalho a minha mãe Sandra,
minha avó Glória, e aos meus irmãos Giuvan e
Giovanna.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida e por me ajudar a superar todas as dificuldades encontradas ao longo do curso. Por sempre estar comigo em todos os momentos e por sempre me motivar na minha vida. Obrigada, Senhor, por tudo que fez por mim.

A minha mãe Sandra Maria Santana, que sempre me ajudou e nunca desistiu de mim em todos os momentos me apoiando, sempre me incentivando e buscando o melhor pra mim. Obrigada pela compreensão, carinho, atenção e dedicação em sempre me ver bem. Sou grato por toda sua dedicação e paciência.

A minha avó Gloria Costa Santana, por sempre estar comigo e me apoiar durante toda minha vida, além de sempre me motivar a conseguir o meu melhor.

Aos meus irmãos Giuvan Filho e Giovanna Sá, por me incentivarem em todos os momentos e pelos momentos de compreensão quando me encontrava ausente em alguns momentos.

Aos meus amigos Luís Eduardo e Luana Barroso que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período em que me dediquei a este trabalho e ao curso.

Aos professores do curso de Odontologia, por todos os ensinamentos e pelas lições que aumentaram o meu desempenho durante o processo de formação profissional. Em especial, à professora Adriana Cutrim de Mendonça Vaz, por ter aceitado ser minha orientadora, e ser minha fonte de inspiração na periodontologia e por toda a dedicação à realização deste trabalho.

A todos os meus colegas de curso, com quem estive intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e experiências que me engrandeceram não apenas como profissional, mas como ser humano também.

Ao Centro Universitário UNDB, por me permitir ter acesso a tantos conhecimentos de maneira tão engrandecedora e motivacional.

“Às vezes, o silêncio nos une de um jeito que
as palavras não conseguem”.

Brunno Alexandre

RESUMO

O grafeno vem se destacando cada vez mais no cenário odontológico como um nanomaterial promissor na engenharia de tecidos. Além das suas excelentes propriedades como resistência mecânica, condutividade elétrica e estabilidade térmica, o grafeno e seus derivados apresentam funcionalidades com moléculas bioativas. Ele também pode ser incorporado em diferentes scaffolds usados na odontologia regenerativa para a produção de nanocompósitos com propriedades aprimoradas. Este trabalho tem como objetivo analisar as vantagens e desvantagens da utilização do grafeno na odontologia em relação as suas propriedades e principais indicações da aplicação de nanomateriais à base de grafeno na área odontológica. Discutiremos primeiro a avaliação das características do grafeno em relação a sua biocompatibilidade e suas propriedades. Em seguida a enumeração das vantagens e desvantagens do grafeno. Atenção especial será dada em relação a análise das principais possibilidades e indicações do grafeno no âmbito odontológico, bem como a exposição da técnica de confecção e produção do material. Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, de caráter descritivo e abordagem qualitativa. Como critérios de inclusão, foram admitidos os estudos e pesquisas que discutam a temática deste trabalho, publicados em forma de artigo científico, sem limite de data de publicação, nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os estudos irrelevantes para o tema deste trabalho e os estudos com pouca relevância científica.

Palavras-chave: Grafeno. Biomaterial. Óxido de grafeno.

ABSTRACT

Graphene has been increasingly highlighted in the dental scene as a promising nanomaterial in tissue engineering. In addition to its excellent properties such as mechanical resistance, electrical conductivity and thermal stability, graphene and its products have characteristics with bioactive molecules. It can also be incorporated into different scaffolds used in regenerative dentistry to produce nanocomposites with improved properties. This work aims to analyze the advantages and disadvantages of using graphene in dentistry in relation to its properties and main indications for the application of graphene-based nanomaterials in dentistry. We will first discuss the evaluation of the characteristics of graphene in relation to its biocompatibility and properties. Then the list of advantages and disadvantages of graphene. Special attention will be given to the analysis of the main possibilities and indications of graphene in the dental field, as well as the exposition of the technique for making and producing the material. This is a narrative literature review, with a descriptive character and a qualitative approach. As inclusion criteria, studies and researches that discuss the theme of this work were accepted, published in the form of a scientific article, with no limit on publication data, in English and Portuguese. Studies irrelevant to the topic of this work and studies with a scientific basis were excluded.

Keywords: Graphene. Biomaterial. Graphene oxide.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	METODOLOGIA.....	13
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
3.1	Características gerais	14
3.2	Atividade antibacteriana.....	15
3.3	Aplicação na odontologia	16
4	CONCLUSÃO.....	20
	REFERÊNCIAS.....	21
	APÊNDICE	24

1 INTRODUÇÃO

Dentre os biomateriais com potencial existentes sendo estudados, o grafeno e seus derivados como o óxido de grafeno se destacam por suas excelentes propriedades físico-químicas e de biocompatibilidade, com a promessa de vir a substituir os biomateriais metálicos atualmente existentes na Odontologia, este material tende a ser muito promissor, e que futuramente pode se tornar comum sua aplicação dentre a diversas especialidades odontológicas (Zarbin AJG, 2013).

A partir de diversas pesquisas e estudos foi possível observar que o grafeno e derivados além da biocompatibilidade, se destacam por apresentar propriedades mecânicas, elétricas, térmicas e ópticas, possuir alta flexibilidade e baixa densidade de massa o tornando um material leve, com um grande potencial a ser explorado novas ideias estão surgindo e o material vem se destacando nas diversas áreas de saúde, incluindo o ramo odontológico (Novoselov KS, 2004).

Conhecido como uma das formas cristalinas do carbono, semelhante ao diamante, o grafeno é um material revolucionário tanto quanto o plástico e o silício, descoberto pelos pesquisadores Andre Geim e Konstantin Novoselov, da Universidade de Manchester em 2010. Logo em seguida, receberam o prêmio Nobel de física por perceberem as inúmeras possibilidades da aplicação deste material, caracterizado por uma folha plana de átomos de carbono compactados em uma grade de duas dimensões com a espessura de apenas um átomo e reunido em uma estrutura cristalina hexagonal (ALVES, O. L, 2013).

Os nanotubos de óxido de grafeno são biocompatíveis, podendo ser utilizados no corpo humano sem que o mesmo apresente qualquer rejeição, abrindo a possibilidade de sua aplicação em bancos de tecidos, processos de cicatrização, bioestimuladores, entre outros, além de que, a biotecnologia esta em processo de desenvolvimento de biossensores eletroquímicos capazes de transmitir informações em tempo real, que podem monitorar a presença de bactérias e indicadores bioquímicos de biofilme na superfície dos dentes (Guazzo R, 2018).

No âmbito da Odontologia, diversas pesquisas têm sido desenvolvidas com o grafeno, como por exemplo para o tratamento da doença periodontal. Segundo pesquisadores da china, um estudo demonstrou que o óxido de grafeno pode inibir o crescimento de patógenos causadores de cárie e doença periodontal a partir da investigação de suas propriedades antimicrobianas para três categorias específicas de bactérias orais como

Streptococcus mutans, *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* (Wade, W. G, 2013).

Hussein KH et al., em 2018, observaram a alta biocompatibilidade do grafeno com osteoblastos fetais humanos e com fibroblastos de camundongos, desenvolvendo uma ideia de arcabouço para proliferação de células envolvidas no processo de cicatrização tecidual, com a sugestão para enxerto ósseo, onde foi constatado que o material não deve provocar reações adversas ao organismo e deve promover uma nova formação óssea, além de que como apresenta uma característica de resistência o que pode vir futuramente contribuir e favorecer procedimentos e reabilitações com implantes dentários.

Com base nisto, este trabalho tem como objetivo descrever as características do grafeno, e suas propriedades e indicações na odontologia.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura do tipo narrativa, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, e terá como unidade de análise os estudos publicados na literatura científica nacional e internacional sobre o grafeno e suas propriedades e indicações na odontologia, visando relatar as possibilidades acerca da utilização e aplicação desse material em relação as suas características e propriedades físico-químicas no âmbito odontológico destacando seu potencial como revestimento de materiais metálicos implantáveis e propriedades bactericidas no auxílio de tratamento de doenças da cavidade oral. A coleta de dados para este estudo foi realizada nas bases de dados online ACS, PubMed, MEDLINE, SciELO e LILACS, a partir dos operadores booleanos (AND, OR e NOT) e dos descritores “Grafeno Propriedades e Indicações na Odontologia” (“*Graphene Properties and Indications in Dentistry*”), “Óxido de Grafeno” (“*Graphene Oxide*”), “Biomaterial” (“*Biomaterial*”), “Material Antibacteriano” (“*Antibacterial Material*”), “Nanomateriais” (“*Nanomaterials*”), “Atividade Antibacteriana” (“*Antibacterial Activity*”) e “Tratamento” (“*Therapy*”).

Como critérios de inclusão, foram admitidos os estudos que discutam a temática deste trabalho, publicados em forma de artigo científico, sem limite de data de publicação, nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os estudos que não possuem relação com o tema deste trabalho e os estudos com pouca relevância científica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Características gerais

O grafeno é o nome dado a um material considerado bidimensional com um espessura nanotômica, formado por átomos de carbono com hibridização, o que lhe garantiu a sua imersão como o material mais revolucionário do século 21, principalmente devido às suas excelentes propriedades térmicas, ópticas, e mecânicas, além de que muitos trabalhos demonstram sua ótima condutividade elétrica e diversos estudos estão surgindo a partir desse material e seus derivados em praticamente todas as áreas da ciência e engenharia (YOUNG RJ, 2012).

Sua estrutura foi isolada em 2004 por Geim e Novoselov através de um simples método de exfoliação mecânica, entretanto este método é bastante limitado principalmente quando comparado na produção do grafeno em larga escala, outros métodos como a clivagem e a sintetização estão sendo desenvolvidos para facilitar a obtenção do material avaliando abordagens que priorizem investimentos com poucos gastos para atender essa necessidade econômica (LEE C, WEI X, KYSAR JW, HONE J, 2008).

Dentre as possibilidades de aplicação em Odontologia pode se destacar a utilização do grafeno na implantodontia e periodontia através do desenvolvimento de compósitos de zircônia reforçados com grafeno utilizados em próteses fixas e sobre implantes, e na aplicação do óxido de grafeno no tratamento da doença periodontal uma vez que o material se mostrou efetivo no combate aos principais patógenos relacionados a esta patologia (SHIN HJ.; HONG HS, 2014).

Uma vez que as propriedades desse material o caracterizam por ser mais duro que o aço, leve como uma pluma, e bem mais fino que um fio de cabelo, além de ser biocompatível não é de se estranhar que o grafeno futuramente possa ser utilizado de forma comum na odontologia, através de confecção de próteses e implantes mais leves e resistentes (NOVOSELOV KS *et al.*, 2012).

Levando em consideração as pesquisas de Hussein *et al.* (2018), em relação ao enxerto ósseo o grafeno não deve provocar reações adversas ao organismos devido sua biocompatibilidade, e deve promover uma nova formação óssea, além de manter sua resistência durante o tempo necessário de integração do enxerto ao organismo o que faz com que o material se torne favorável a aplicação em reabilitações com os implantes dentários.

Enquanto o grafeno tem diversas aplicações em diferentes áreas, o óxido do material se mostra muito mais promissor, Zhang, H *et al.*, (2013), no cenário odontológico descobriram que o óxido de grafeno, um composto de carbono, oxigênio e hidrogênio, é eficaz contra vários patógenos que causam a doença e cárie e a periodontite.

Com base no aumento da resistência dos patógenos aos antibióticos nos últimos dez anos, acredita-se que o material possa apresentar uma nova abordagem para tratar estas doenças de origem bacteriana, onde o óxido de grafeno é capaz de inibir o crescimento de algumas bactérias sem agredir células de mamíferos, especificamente as bactérias orais: *Streptococcus mutans*, a bactéria que causa cárie bucal, além de *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*, que são bactérias que estão associadas de certa forma com a doença periodontal Huang, Q *et al.* (2013).

No estudo os pesquisadores utilizaram nano folhas de óxido de grafeno, e observaram que elas retardaram de forma eficaz o crescimento desses patógenos, através de testes utilizando microscopia eletrônica, concluíram que as paredes celulares e das membranas das bactérias haviam perdido sua integridade pós sua aplicação o que favorece um potencial na aplicação do material na Odontologia (ZAREI, M.; JAMNEJAD, A.; KHAJEHALI, E, 2014).

As principais vantagens do grafeno estão diretamente ligadas às suas excelentes propriedades e suas diversas possibilidades de aplicação, por ser um material inovador e promissor atualmente várias pesquisas estão sendo desenvolvidas e muitas ideias estão surgindo para a utilização do material, entretanto o que lhe condiz como desvantagem está relacionado à sua produção em larga escala e aos elevados custos que as empresas e desenvolvedoras apresentam durante seu processo de fabricação (PENÃ BENÍTEZ P, GARCÍA-SANTOS A. (2016).

3.2 Atividade antibacteriana

O processo de infecção ocorre frequentemente durante a aplicação de biomateriais. Já que é muito comum observar que os antibióticos tem um impacto negativo na flora bacteriana e os patógenos são capazes de adquirir resistência contra alguns desses tipos de medicamentos. Onde muitos estudos com nanotecnologias estão sendo desenvolvidos com intuito de atingir o padrão ideal, para inibir esse crescimento bacteriano na superfície, ao mesmo tempo em que promova a adesão e a proliferação celular (Crowder, S.W.; Prasai, D,*et al.*, 2013).

Relatado em alguns estudos o grafeno possui propriedades antibacterianas, que dependem da concentração e tempo de exposição do material aplicado aos patógenos,

principalmente contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, devido a sua capacidade de danificar esses microorganismos através de diferentes mecanismos. Onde sua nanoestrutura atua como uma lâmina que penetra e corta a membrana celular, em que as nanofolhas finas de grafeno se inserem em ambas as membranas bacterianas criando uma quebra, em que as propriedades hidrofóbicas do grafeno e as forças de *Van Der Walls* promovem a extração de fosfolípídeos das camadas lipídicas das membranas bacterianas causando danos irreversíveis (Lee, J.H.; Shin, Y.C *et al.*, 2015).

Ele também exerce atividade antibacteriana através da separação dos microorganismos do microambiente, onde as folhas de grafeno agregadas em suspensão isolam as bactérias do ambiente circundante, dificultando seu consumo de nutrientes, reduzindo sua capacidade de proliferação e favorecendo sua inativação. Através da indução do estresse oxidativo gerado por espécies reativas de oxigênio ou não, quando principalmente o óxido de grafeno é utilizado, o que também pode afetar outras células, embora com menor eficácia (Kang, S.; Park, J.B.; Lee *et al.*, 2015).

Entre os derivados do material, o óxido de grafeno apresenta uma maior facilidade com que pode ser funcionalizado, sendo utilizado na maior parte da fabricação dos nanocompósitos de grafeno, além de apresentar uma excelente dispersão na água, dependendo da sua concentração e do tamanho da dimensão lateral das folhas de óxido de grafeno, onde quanto maior a folha, ela terá maior capacidade de cobrir as bactérias, inibindo sua proliferação e colonização (Lim, K.T.; Seonwoo *et al.*, 2016).

Na cavidade oral as bactérias *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*, representam principalmente a doença cárie e as doenças periodontais, em que essa microbiota bucal se mantém em equilíbrio, dependendo de fatores como dieta e hábitos, o hospedeiro se torna suscetível a desenvolver reações adversas, como por exemplo, alterações do pH pela grande produção de ácidos orgânicos. O grafeno e seus nanocompósitos exercem atividade não apenas contra uma única bactéria, mas também contra os biofilmes bacterianos (Rosa, V.; Xie, H.; Dubey, N *et al.*, 2016).

3.3 Aplicação na odontologia

Devido a sua potencialidade de aplicação e características, particularmente na liberação de moléculas terapêuticas, que melhoram a osseointegração de implantes e formação óssea, a aplicação de nanoamateriais à base de grafeno em tecnologias dentais já existentes, vem sendo estudada recentemente. Onde atualmente vivemos em um cenário em que os

implantes dentários de titânio são considerados os melhores substitutos para dentes perdidos devido à sua confiabilidade e previsibilidade, além de sua boa biocompatibilidade e apresentarem maior resistência mecânica. Já que esses dispositivos estão próximos aos tecidos circundantes, a obtenção para o sucesso dos implantes, ocorre através da capacidade em que eles têm de se integrar ao tecido e promover o processo de osseointegração de maneira eficaz, obtendo uma melhor quantidade e qualidade de osso novo, em que as características do tratamento da superfície do implante, rugosidade e hidrofília se tornam fundamentais para o sucesso do tratamento (Saadi, I.; Das, P.; Zhao, M.; Raj, L.; Ruspita, I.; Xia, Y *et al.*, 2013).

Levando em consideração que a inércia do titânio tem como desvantagem a indução de desenvolvimento de tecido fibroso que pode causar o insucesso do implante, o grafeno é aplicado como revestimento do mesmo para a engenharia de tecidos duros, com o objetivo de acelerar a regeneração óssea, em que uma abordagem utilizando proteínas bioativas morfogenéticas ósseas, que são consideradas as mais potentes osteoindutoras, mostraram eficiência quando um implante de titânio é revestido com óxido de grafeno que atua como um transportador dessas proteínas acelerando o processo de osseointegração, além de ter como vantagem as propriedades antibacterianas do material (Lu, Q.; Pandya *et al.*, 2015).

A utilização de membranas de regeneração óssea guiada na odontologia tem como principal objetivo, aumentar a eficiência do reparo ósseo, sobretudo em defeitos ósseos periodontais e peri-implantares, aplicadas no local da regeneração do defeito, sua principal função é a de não permitir a infiltração de células de tecidos moles no osso em crescimento. Atuando como uma barreira física, a membrana separa o tecido conjuntivo e o osso em regeneração, para promover a lenta migração das células osteogênicas, nas últimas décadas, vários tipos de membrana, não reabsorvíveis e bioabsorvíveis foram desenvolvidas e aplicadas na área odontológica (Park, J.; Park, S.; Ryu, S *et al.*, 2014).

A utilização do grafeno em membranas vem sendo explorada recentemente, onde os estudos constataram que a presença do óxido de grafeno em membranas de colágeno alteravam suas características ocasionando menor deformabilidade, maior rigidez, menor hidratação, além de maior aspereza, comparadas as membranas que não eram revestidas com o material, alterações essas que favoreceram a proliferação celular e ensaios de adesão, além de evitar qualquer resposta inflamatória e permitir uma melhor adesão de proteínas à membrana (Orecchioni, M.; Jasim, D.A.; Pescatori, M.; Manetti, R *et al.*, 2016).

Estudos como o de De Marco (2017) demonstraram que a presença do óxido de grafeno como revestimento aumentava significativamente a viabilidade celular, de uma maneira que ela dependia da concentração do material aplicado, em que ele promovia a diferenciação

osteoblástica e diminuía a inflamação, e como resultado foi constatado que essas novas membranas poderiam ser uma outra alternativa para substituir as membranas de colágenos convencionais.

Os principais materiais restauradores dentais que se destacam são as resinas, cimentos e adesivos, porém a porosidade e a adesividade, favorecem a adesão de bactérias da cavidade oral nas regiões próximas as restaurações dentárias, além de promover a formação de biofilme, que é o principal reponsável pelo insucesso do tratamento. A utilização de nanoplacas de grafeno em um adesivo comercial, inibiu o crescimento de *Streptococcus mutans*, sem alterar as propriedades padrões do adesivo dentário (Ding, Z.; Zhang, Z *et al.*, 2014).

Quando testado o material de forma híbrida, uma das suas principais limitações é a sua cor cinza, estudos recentes mostram que para amenizar essa característica um composto com Nanorods de Óxido de zinco foi criado, para que uma combinação entre o efeito antimicrobiano com a cor clara do óxido de zinco o tornasse mais esteticamente favorável, outra possibilidade apresentada, foi a combinação do grafeno com nanopartículas de ouro, que mostraram ser muito mais promissoras para os nanocompósitos dentais, onde através de um alto reforço dessas nanopartículas pode se obter uma melhora significativa das propriedades físico-químicas desses compostos. (Pham, V.T.H *et al.*, 2015).

A funcionalidade de cimentos de ionômero de vidro com grafeno, não só é útil para inibir o crescimento de bactérias, mas também melhora as propriedades mecânicas dos cimentos, em que os parâmetros importantes como a microdureza, resistência à compressão e redução do coeficiente de atrito foram alcançados após a utilização do material (Lemire, J.A.; Harrison, J.J.; Turner, R.J *et al.*, 2013).

Entretanto, algumas limitações no uso de grafeno ainda acontecem, apesar de ele ser considerado um dos materiais mais promissores na nanotecnologia, sua síntese de produção em larga escala ainda precisa ser otimizada e avaliada, a maioria dos estudos encontrados atualmente foram realizados utilizando pequenas quantidades do material de forma controlada e livre de contaminação, lembrando que, defeitos gerados durante o processo da produção do material ainda precisam ser pesquisados, sabendo que alguns deles podem ocorrer dependendo do tipo do método que foi utilizado para sua confecção (Song, C.; Yang, C.; Sun, X.; Xia, P *et al.*, 2018).

Em relação a citotoxicidade do grafeno ainda existem poucos estudos acerca dos mecanismos referentes com o organismo, e mais pesquisas devem ser avaliadas para apoiar a aplicação segura biológica do material, onde até agora como informação foi observado que os nanomateriais desenvolvidos com grafeno, se acumulam principalmente nas regiões de fígado,

baço e pulmão após a administração intravenosa, entretanto ainda não se tem muito conhecimento sobre a meia-vida de eliminação do material, apenas que os de pequeno porte são eliminados de forma mais rápida e que pouco se sabe sobre sua toxicidade a longo prazo de utilização, o que ainda lhe condiz como restrição para abordagens clínicas (Qian, W.; Qiu, J.; Su, J.; Liu *et al.*, 2018).

4 CONCLUSÃO

A aplicação de nanomateriais à base de grafeno na odontologia, tiveram muito progresso nos últimos anos, em que os avanços recentes estão diretamente ligados a engenharia de tecidos dentais, e nas excelentes propriedades que o material apresenta em relação a resistência mecânica, condutividade elétrica, estabilidade térmica e ópticas. O que lhe permite a possibilidade de funcionalizá-lo e combiná-lo com diferentes biomateriais e biomoléculas, favorecendo o desenvolvimento de novos compósitos no âmbito odontológico de forma aprimorada. Através do seu potencial na modificação da superfície dos implantes dentário, na eliminação e redução dos patógenos associados a cavidade oral como, cáries, doenças periodontais e peri-implantares, confecção de membranas, resinas, adesivos e cimentos, o grafeno apresenta uma ampla variedade de utilização. Apesar de que as principais limitações que foram encontradas, estão diretamente ligadas á sua citotoxicidade, tanto em humanos quanto no meio ambiente, ao escasso controle sintético, altos custos da produção do material em larga escala e os poucos estudos apresentados, ainda são limitações a serem ultrapassadas futuramente para o melhor uso deste material.

REFERÊNCIAS

ALVES, O. L. Nanotecnologias: elas já estão entre nós. *Revista Ciência e Cultura*, v.65, n.3, São Paulo, jul. 2013. p.22-23.

Guazzo R, Gardin C, Bellin G, Sbricoli L, Ferroni L, Ludovichetti FS, et al. Graphene- based nanomaterials for tissue engineering in the dental field. *Nanomaterials (Basel)* 2018;8(5):349. doi: 10.3390/nano8050349.

Hussein KH, Abdelhamid HN, Zou X, Woo HM. Ultrasonicated graphene oxide enhances bone and skin wound regeneration. *Materials Science & Engineering* 2018.

Lee C, Wei X, Kysar JW, Hone J, Measurement of the Elastic Properties and Intrinsic Strength of Monolayer Graphene; Jul 2008; *Sci. Prog* 18: Vol. 321, Issue 5887, pp.385-388.

Novoselov KS, Fal'ko VI, Colombo L, Gellert PR, Schwab MG, Kim K. A roadmap for graphene. *Nat. Biotechnol* 2012;490(7419):192-200.

Novoselov KS, Geim AK, Morozov SV, Jiang D, Zhang Y, Dubonos SV, et al. *Electric field effect in atomically thin carbon films* science. *Sci Rep* 2004;306(5696):666-9. doi: 10.1126/science.110289.

Penã Benítez P, García-Santos A. Diseño nanotecnológico de superficies con propiedades antibacterianas: el grafeno. *Rev Ing Constr* 2016;31(3). doi:10.4067/S0718-50732016000300006.

Quím Nova 2013;36(10):1533-9. doi: 10.1590/S0100-40422013001000009.

Shin HJ.; Hong HS. Fabrication and properties of reduced graphene oxide reinforced yttria-stabilized zirconia composite ceramics. Elsevier Science Ltda, *J. Eur. Ceram. Soc.*, v. 34, p 1297-1302, 2014.

Tu, Y.; Lv, M.; Xiu, P.; Huynh, T.; Zhang, M.; Castelli, M.; Liu, Z.; Huang, Q.; Fan, C.; Fang, H. Destructive Extraction of Phospholipids from Escherichia coli Membranes by Graphene Nanosheets. *Nat. Nanotechnol.* 2013, 8, 594–601.

Wade, W. G. The Oral Microbiome in Health and Disease. *Pharmacol. Res.* 2013, 69, 137–143.

Young RJ, Kinloch IA, Gong L, Novoselov KS. The mechanics of graphene nanocomposites: A review. *Compos. Sci. Technol.* 2012;72(12):1459-76.

Zarbin AJG, Oliveira MM. Nanoestruturas de carbono (nanotubos, grafeno): Quo Vadis?. Zarei, M.; Jamnejad, A.; Khajehali, E. Antibacterial Effect of Silver Nanoparticles Against Four Foodborne Pathogens. *Jundishapur J. Microb.* 2014, 7, e8720.

Zhang, H.; Peng, C.; Yang, J.; Lv, M.; Liu, R.; He, D.; Fan, C.; Huang, Q. Uniform Ultrasmall Graphene Oxide Nanosheets with Low Cytotoxicity and High Cellular Uptake. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2013, 5, 1761–1767.

Crowder, S.W.; Prasai, D.; Rath, R.; Balikov, D.A.; Bae, H.; Bolotin, K.I.; Sung, H.J. Three-dimensional graphene foams promote osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Nanoscale* 2013, 5, 4171–4176.

Ding, Z.; Zhang, Z.; Ma, H.; Chen, Y. In Vitro Hemocompatibility and Toxic Mechanism of Graphene Oxide on Human Peripheral Blood T Lymphocytes and Serum Albumin. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2014, 6, 19797–19807.

Kang, S.; Park, J.B.; Lee, T.J.; Ryud, S.; Bhange, S.H.; Laf, W.G.; Noh, M.K.; Hong, B.H.; Kim, B.S. Covalent conjugation of mechanically stiff graphene oxide flakes to threedimensional collagen scaffolds for osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Carbon* 2015, 83, 162–172.

Lee, J.H.; Shin, Y.C.; Jin, O.S.; Kang, S.H.; Hwang, Y.S.; Park, J.C.; Hong, S.W.; Han, D.W. Lim, K.T.; Seonwoo, H.; Choi, K.S.; Jin, H.; Jang, K.J.; Kim, J.; Kim, J.W.; Kim, S.Y.; Choung, P.H.; Chung, J.H. Pulsed-Electromagnetic-Field-Assisted Reduced Graphene Oxide Substrates for Multidifferentiation of Human Mesenchymal Stem Cells. *Adv. Healthc. Mater.* 2016, 5, 2069–2079.

Lu, Q.; Pandya, M.; Rufaihah, A.J.; Rosa, V.; Tong, H.J.; Seliktar, D.; Toh, W.S. Modulation of dental pulp stem cell odontogenesis in a tunable PEG-fibrinogen hydrogel system. *Stem Cells Int.* 2015, 2015, 525367.

Orecchioni, M.; Jasim, D.A.; Pescatori, M.; Manetti, R.; Fozza, C.; Sgarrella, F.; Bedognetti, D.; Bianco, A.; Kostarelos, K.; Delogu, L.G. Molecular and genomic impact of large and small lateral dimension graphene oxide sheets on human immune cells from healthy donors. *Adv. Healthc. Mater.* 2016, 2, 276–287.

Park, J.; Park, S.; Ryu, S.; Bhang, S.H.; Kim, J.; Yoon, J.K.; Park, Y.H.; Cho, S.P.; Lee, S.; Hong, B.H.; et al. Graphene-regulated cardiomyogenic differentiation process of mesenchymal stem cells by enhancing the expression of extracellular matrix proteins and cell signaling molecules. *Adv. Healthc. Mater.* 2014, 3, 176–181.

Pham, V.T.H.; Truong, V.K.; Quinn, M.D.J.; Notley, S.M.; Guo, Y.; Baulin, V.A.; Al Kobaisi, M.; Crawford, R.J.; Ivanova, E.P. Graphene induces formation of pores that kill spherical and rod-shaped bacteria. *ACS Nano* 2015, 9, 8458–8467.

Reduced graphene oxide-coated hydroxyapatite composites stimulate spontaneous osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Nanoscale* 2015, 7, 11642–11651.

Rosa, V.; Xie, H.; Dubey, N.; Madanagopal, T.T.; Rajan, S.S.; Morin, J.L.; Islam, I.; Castro Neto, A.H. Graphene oxide-based substrate: Physical and surface characterization, cytocompatibility and differentiation potential of dental pulp stem cells. *Dent. Mater.* 2016, 32, 1019–1025.

Saadi, I.; Das, P.; Zhao, M.; Raj, L.; Ruspita, I.; Xia, Y.; Papaioannou, V.E.; Bei, M. Msx1 and Tbx2 antagonistically regulate Bmp4 expression during the bud-to-cap stage transition in tooth development. *Development* 2013, 140, 2697–2702.

Lemire, J.A.; Harrison, J.J.; Turner, R.J. Antimicrobial activity of metals: Mechanisms, molecular targets and applications. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013, 11, 371–384.

Qian, W.; Qiu, J.; Su, J.; Liu, J. Minocycline hydrochloride loaded on titanium by graphene oxide: An excellent antibacterial platform with the synergistic effect of contact-killing and release-killing. *Biomater. Sci.* 2018, 6, 304–313.

Song, C.; Yang, C.; Sun, X.; Xia, P.; Qin, J.; Guo, B.; Wang, S. Influences of graphene oxide on biofilm formation of gram-negative and gram-positive bacteria. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018, 25, 2853–2860.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Artigo científico

GRAFENO: PROPRIEDADES E INDICAÇÕES NA ODONTOLOGIA: revisão de literatura**GRAPHENE: PROPERTIES AND INDICATIONS IN DENTISTRY:** literature reviewBrunno Alexandre Santana Soares¹Adriana Cutrim de Mendonça Vaz²**RESUMO**

O grafeno vem se destacando cada vez mais no cenário odontológico como um nanomaterial promissor na engenharia de tecidos. Além das suas excelentes propriedades como resistência mecânica, condutividade elétrica e estabilidade térmica, o grafeno e seus derivados apresentam funcionalidades com moléculas bioativas. Ele também pode ser incorporado em diferentes scaffolds usados na odontologia regenerativa para a produção de nanocompósitos com propriedades aprimoradas. Este trabalho tem como objetivo analisar as vantagens e desvantagens da utilização do grafeno na odontologia em relação as suas propriedades e principais indicações da aplicação de nanomateriais à base de grafeno na área odontológica. Discutiremos primeiro a avaliação das características do grafeno em relação a sua biocompatibilidade e suas propriedades. Em seguida a enumeração das vantagens e desvantagens do grafeno. Atenção especial será dada em relação a análise das principais possibilidades e indicações do grafeno no âmbito odontológico, bem como a exposição da técnica de confecção e produção do material. Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, de caráter descritivo e abordagem qualitativa. Como critérios de inclusão, foram admitidos os estudos e pesquisas que discutam a temática deste trabalho, publicados em forma de artigo científico, sem limite de data de publicação, nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os estudos irrelevantes para o tema deste trabalho e os estudos com pouca relevância científica.

Palavras-chave: Grafeno. Biomaterial. Óxido de grafeno.

¹ Graduando em Odontologia do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco, São Luís, MA, Brasil.

² Docente do curso de graduação em Odontologia do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco, Doutor em Odontologia pela Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

ABSTRACT

Graphene has been increasingly highlighted in the dental scene as a promising nanomaterial in tissue engineering. In addition to its excellent properties such as mechanical resistance, electrical conductivity and thermal stability, graphene and its products have characteristics with bioactive molecules. It can also be incorporated into different scaffolds used in regenerative dentistry to produce nanocomposites with improved properties. This work aims to analyze the advantages and disadvantages of using graphene in dentistry in relation to its properties and main indications for the application of graphene-based nanomaterials in dentistry. We will first discuss the evaluation of the characteristics of graphene in relation to its biocompatibility and properties. Then the list of advantages and disadvantages of graphene. Special attention will be given to the analysis of the main possibilities and indications of graphene in the dental field, as well as the exposition of the technique for making and producing the material. This is a narrative literature review, with a descriptive character and a qualitative approach. As inclusion criteria, studies and researches that discuss the theme of this work were accepted, published in the form of a scientific article, with no limit on publication data, in English and Portuguese. Studies irrelevant to the topic of this work and studies with a scientific basis were excluded.

Keywords: Graphene. Biomaterial. Graphene oxide.

1 INTRODUÇÃO

Dentre os biomateriais com potencial existentes sendo estudados, o grafeno e seus derivados como o óxido de grafeno se destacam por suas excelentes propriedades físico-químicas e de biocompatibilidade, com a promessa de vir a substituir os biomateriais metálicos atualmente existentes na Odontologia, este material tende a ser muito promissor, e que futuramente pode se tornar comum sua aplicação dentre a diversas especialidades odontológicas (Zarbin AJG, 2013).

A partir de diversas pesquisas e estudos foi possível observar que o grafeno e derivados além da biocompatibilidade, se destacam por apresentar propriedades mecânicas, elétricas, térmicas e ópticas, possuir alta flexibilidade e baixa densidade de massa o tornando um material leve, com um grande potencial a ser explorado novas ideias estão surgindo e o material vem se destacando nas diversas áreas de saúde, incluindo o ramo odontológico (Novoselov KS, 2004).

Conhecido como uma das formas cristalinas do carbono, semelhante ao diamante, o grafeno é um material revolucionário tanto quanto o plástico e o silício, descoberto pelos pesquisadores Andre Geim e Konstantin Novoselov, da Universidade de Manchester em 2010. Logo em seguida, receberam o prêmio Nobel de física por perceberem as inúmeras possibilidades da aplicação deste material, caracterizado por uma folha plana de átomos de carbono compactados em uma grade de duas dimensões com a espessura de apenas um átomo e reunido em uma estrutura cristalina hexagonal (ALVES, O. L, 2013).

Os nanotubos de óxido de grafeno são biocompatíveis, podendo ser utilizados no corpo humano sem que o mesmo apresente qualquer rejeição, abrindo a possibilidade de sua aplicação em bancos de tecidos, processos de cicatrização, bioestimuladores, entre outros, além de que, a biotecnologia está em processo de desenvolvimento de biossensores eletroquímicos capazes de transmitir informações em tempo real, que podem monitorar a presença de bactérias e indicadores bioquímicos de biofilme na superfície dos dentes (Guazzo R, 2018).

No âmbito da Odontologia, diversas pesquisas têm sido desenvolvidas com o grafeno, como por exemplo para o tratamento da doença periodontal. Segundo pesquisadores da china, um estudo demonstrou que o óxido de grafeno pode inibir o crescimento de patógenos causadores de cárie e doença periodontal a partir da investigação de suas propriedades antimicrobianas para três categorias específicas de bactérias orais como *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* (Wade, W. G, 2013).

Hussein KH et al., em 2018, observaram a alta biocompatibilidade do grafeno com osteoblastos fetais humanos e com fibroblastos de camundongos, desenvolvendo uma ideia de arcabouço para proliferação de células envolvidas no processo de cicatrização tecidual, com a sugestão para enxerto ósseo, onde foi constatado que o material não deve provocar reações adversas ao organismo e deve promover uma nova formação óssea, além de que como apresenta uma característica de resistência o que pode vir futuramente contribuir e favorecer procedimentos e reabilitações com implantes dentários.

Com base nisto, este trabalho tem como objetivo descrever as características do grafeno, e suas propriedades e indicações na odontologia.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura do tipo narrativa, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, e terá como unidade de análise os estudos publicados na literatura científica nacional e internacional sobre o grafeno e suas propriedades e indicações na odontologia, visando relatar as possibilidades acerca da utilização e aplicação desse material em relação as suas características e propriedades físico-químicas no âmbito odontológico destacando seu potencial como revestimento de materiais metálicos implantáveis e propriedades bactericidas no auxílio de tratamento de doenças da cavidade oral. A coleta de dados para este estudo foi realizada nas bases de dados online ACS, PubMed, MEDLINE, SciELO e LILACS, a partir dos operadores booleanos (AND, OR e NOT) e dos descritores “Grafeno Propriedades e Indicações na Odontologia” (“*Graphene Properties and Indications in Dentistry*”), “Óxido de Grafeno” (“*Graphene Oxide*”), “Biomaterial” (“*Biomaterial*”), “Material Antibacteriano” (“*Antibacterial Material*”), “Nanomateriais” (“*Nanomaterials*”), “Atividade Antibacteriana” (“*Antibacterial Activity*”) e “Tratamento” (“*Therapy*”).

Como critérios de inclusão, foram admitidos os estudos que discutam a temática deste trabalho, publicados em forma de artigo científico, sem limite de data de publicação, nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os estudos que não possuem relação com o tema deste trabalho e os estudos com pouca relevância científica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Características gerais

O grafeno é o nome dado a um material considerado bidimensional com um espessura nanotômica, formado por átomos de carbono com hibridização, o que lhe garantiu a sua imersão como o material mais revolucionário do século 21, principalmente devido às suas excelentes propriedades térmicas, ópticas, e mecânicas, além de que muitos trabalhos demonstram sua ótima condutividade elétrica e diversos estudos estão surgindo a partir desse material e seus derivados em praticamente todas as áreas da ciência e engenharia (YOUNG RJ, 2012).

Sua estrutura foi isolada em 2004 por Geim e Novoselov através de um simples método de exfoliação mecânica, entretanto este método é bastante limitado principalmente quando comparado na produção do grafeno em larga escala, outros métodos como a clivagem e a sintetização estão sendo desenvolvidos para facilitar a obtenção do material avaliando abordagens que priorizem investimentos com poucos gastos para atender essa necessidade econômica (LEE C, WEI X, KYSAR JW, HONE J, 2008).

Dentre as possibilidades de aplicação em Odontologia pode se destacar a utilização do grafeno na implantodontia e periodontia através do desenvolvimento de compósitos de zircônia reforçados com grafeno utilizados em próteses fixas e sobre implantes, e na aplicação do óxido de grafeno no tratamento da doença periodontal uma vez que o material se mostrou efetivo no combate aos principais patógenos relacionados a esta patologia (SHIN HJ.; HONG HS, 2014).

Uma vez que as propriedades desse material o caracterizam por ser mais duro que o aço, leve como uma pluma, e bem mais fino que um fio de cabelo, além de ser biocompatível não é de se estranhar que o grafeno futuramente possa ser utilizado de forma comum na odontologia, através de confecção de próteses e implantes mais leves e resistentes (NOVOSELOV KS et al., 2012).

Levando em consideração as pesquisas de Hussein et al. (2018), em relação ao enxerto ósseo o grafeno não deve provocar reações adversas ao organismos devido sua biocompatibilidade, e deve promover uma nova formação óssea, além de manter sua resistência durante o tempo necessário de integração do enxerto ao organismo o que faz com que o material se torne favorável a aplicação em reabilitações com os implantes dentários.

Enquanto o grafeno tem diversas aplicações em diferentes áreas, o óxido do material se mostra muito mais promissor, Zhang, H et al., (2013), no cenário odontológico descobriram que o óxido de grafeno, um composto de carbono, oxigênio e hidrogênio, é eficaz contra vários patógenos que causam a doença e cárie e a periodontite.

Com base no aumento da resistência dos patógenos aos antibióticos nos últimos dez anos, acredita-se que o material possa apresentar uma nova abordagem para tratar estas doenças de origem bacteriana, onde o óxido de grafeno é capaz de inibir o crescimento de algumas bactérias sem agredir células de mamíferos, especificamente as bactérias orais: *Streptococcus mutans*, a bactéria que causa cárie bucal, além de *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*, que são bactérias que estão associadas de certa forma com a doença periodontal Huang, Q et al. (2013).

No estudo os pesquisadores utilizaram nano folhas de óxido de grafeno, e observaram que elas retardaram de forma eficaz o crescimento desses patógenos, através de testes utilizando microscopia eletrônica, concluíram que as paredes celulares e das membranas das bactérias haviam perdido sua integridade pós sua aplicação o que favorece um potencial na aplicação do material na Odontologia (ZAREI, M.; JAMNEJAD, A.; KHAJEHALI, E, 2014).

As principais vantagens do grafeno estão diretamente ligadas às suas excelentes propriedades e suas diversas possibilidades de aplicação, por ser um material inovador e promissor atualmente várias pesquisas estão sendo desenvolvidas e muitas ideias estão surgindo para a utilização do material, entretanto o que lhe condiz como desvantagem está relacionado à sua produção em larga escala e aos elevados custos que as empresas e desenvolvedoras apresentam durante seu processo de fabricação (PENÃ BENÍTEZ P, GARCÍA-SANTOS A. (2016).

3.2 Atividade antibacteriana

O processo de infecção ocorre frequentemente durante a aplicação de biomateriais. Já que é muito comum observar que os antibióticos tem um impacto negativo na flora bacteriana e os patógenos são capazes de adquirir resistência contra alguns desses tipos de medicamentos. Onde muitos estudos com nanotecnologias estão sendo desenvolvidos com intuito de atingir o padrão ideal, para inibir esse crescimento bacteriano na superfície, ao mesmo tempo em que promova a adesão e a proliferação celular (Crowder, S.W.; Prasai, D,et al., 2013).

Relatado em alguns estudos o grafeno possui propriedades antibacterianas, que dependem da concentração e tempo de exposição do material aplicado aos patógenos, principalmente contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, devido a sua capacidade de danificar esses microorganismos através de diferentes mecanismos. Onde sua nanoestrutura atua como uma lâmina que penetra e corta a membrana celular, em que as nanofolhas finas de grafeno se inserem em ambas as membranas bacterianas criando uma quebra, em que as propriedades hidrofóbicas do grafeno e as forças de Van Der Waals promovem a extração de fosfolípidos das camadas lipídicas das membranas bacterianas causando danos irreversíveis (Lee, J.H.; Shin, Y.C et al., 2015).

Ele também exerce atividade antibacteriana através da separação dos microorganismos do microambiente, onde as folhas de grafeno agregadas em suspensão isolam as bactérias do ambiente circundante, dificultando seu consumo de nutrientes, reduzindo sua capacidade de proliferação e favorecendo sua inativação. Através da indução do estresse oxidativo gerado por espécies reativas de oxigênio ou não, quando principalmente o óxido de grafeno é utilizado, o que também pode afetar outras células, embora com menor eficácia (Kang, S.; Park, J.B.; Lee et al., 2015).

Entre os derivados do material, o óxido de grafeno apresenta uma maior facilidade com que pode ser funcionalizado, sendo utilizado na maior parte da fabricação dos nanocompósitos de grafeno, além de apresentar uma excelente dispersão na água, dependendo da sua concentração e do tamanho da dimensão lateral das folhas de óxido de grafeno, onde quanto maior a folha, ela terá maior capacidade de cobrir as bactérias, inibindo sua proliferação e colonização (Lim, K.T.; Seonwoo et al., 2016).

Na cavidade oral as bactérias *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*, representam principalmente a doença cárie e as doenças periodontais, em que essa microbiota bucal se mantém em equilíbrio, dependendo de fatores como dieta e hábitos, o hospedeiro se torna suscetível a desenvolver reações adversas, como por exemplo, alterações do pH pela grande produção de ácidos orgânicos. O grafeno e seus nanocompósitos exercem atividade não apenas contra uma única bactéria, mas também contra os biofilmes bacterianos (Rosa, V.; Xie, H.; Dubey, N et al., 2016).

3.3 Aplicação na odontologia

Devido a sua potencialidade de aplicação e características, particularmente na liberação de moléculas terapêuticas, que melhoram a osseointegração de implantes e formação

óssea, a aplicação de nanoamateriais à base de grafeno em tecnologias dentais já existentes, vem sendo estudada recentemente. Onde atualmente vivemos em um cenário em que os implantes dentários de titânio são considerados o melhores substitutos para dentes perdidos devido à sua confiabilidade e previsibilidade, além de sua boa biocompatibilidade e apresentarem maior resistência mecânica. Já que esses dispositivos estão próximos à tecidos circundantes, a obtenção para o sucesso dos implantes, ocorre através da capacidade em que ele tem de se integrar ao tecido e promover o processo de osseointegração de maneira eficaz, obtendo uma melhor quantidade e qualidade de osso novo, em que as características do tratamento da superfície do implante, rugosidade e hidrofília se tornam fundamentais para o sucesso do tratamento (Saadi, I.; Das, P.; Zhao, M.; Raj, L.; Ruspita, I.; Xia, Y et al., 2013).

Levando em consideração que a inércia do titânio tem como desvantagem a indução de desenvolvimento de tecido fibroso que pode causar o insucesso do implante, o grafeno é aplicado como revestimento do mesmo para a engenharia de tecidos duros, com o objetivo de acelerar a regeneração óssea, em que uma abordagem utilizando proteínas bioativas morfogenéticas ósseas, que são consideradas as mais potentes osteoindutoras, mostraram eficiência quando um implante de titânio é revestido com óxido de grafeno que atua como um transportador dessas proteínas acelerando o processo de osseointegração, além de ter como vantagem as propriedades antibacterianas do material (Lu, Q.; Pandya et al., 2015).

A utilização de membranas de regeneração óssea guiada na odontologia tem como principal objetivo, aumentar a eficiência do reparo ósseo, sobretudo em defeitos ósseos periodontais e peri-implantares, aplicadas no local da regeneração do defeito, sua principal função é a de não permitir a infiltração de células de tecidos moles no osso em crescimento. Atuando como uma barreira física, a membrana separa o tecido conjuntivo e o osso em regeneração, para promover a lenta migração das células osteogênicas, nas últimas décadas, varios tipos de membrana, não reabsorvíveis e bioabsorvíveis foram desenvolvidas e aplicadas na área odontológica (Park, J.; Park, S.; Ryu, S et al., 2014).

A utilização do grafeno em membranas vem sendo explorada recentemente, onde os estudos constataram que a presença do óxido de grafeno em membranas de colágeno alteravam suas características ocasionando menor deformabilidade, maior rigidez, menor hidratação, além de maior aspereza, comparadas as membranas que não eram revestidas com o material, alterações essas que favoreceram a proliferação celular e ensaios de adesão, além de evitar qualquer resposta inflamatória e permitir uma melhor adesão de proteínas à membrana (Orecchioni, M.; Jasim, D.A.; Pescatori, M.; Manetti, R et al., 2016).

Estudos como o de De Marco (2017) demonstraram que a presença do óxido de grafeno como revestimento aumentava significativamente a viabilidade celular, de uma maneira que ela dependia da concentração do material aplicado, em que ele promovia a diferenciação osteoblástica e diminuía a inflamação, e como resultado foi constatado que essas novas membranas poderiam ser uma outra alternativa para substituir as membranas de colágenos convencionais.

Os principais materiais restauradores dentais que se destacam são as resinas, cimentos e adesivos, porém a porosidade e a adesividade, favorecem a adesão de bactérias da cavidade oral nas regiões próximas as restaurações dentárias, além de promover a formação de biofilme, que é o principal responsável pelo insucesso do tratamento. A utilização de nanoplaquetas de grafeno em um adesivo comercial, inibiu o crescimento de *Streptococcus mutans*, sem alterar as propriedades padrões do adesivo dentário (Ding, Z.; Zhang, Z et al., 2014).

Quando testado o material de forma híbrida, uma das suas principais limitações é a sua cor cinza, estudos recentes mostram que para amenizar essa característica um composto com Nanorods de Óxido de zinco foi criado, para que uma combinação entre o efeito antimicrobiano com a cor clara do óxido de zinco o tornasse mais esteticamente favorável, outra possibilidade apresentada, foi a combinação do grafeno com nanopartículas de ouro, que mostraram ser muito mais promissoras para os nanocompósitos dentais, onde através de um alto reforço dessas nanopartículas pode se obter uma melhora significativa das propriedades físico-químicas desses compostos. (Pham, V.T.H et al., 2015).

A funcionalidade de cimentos de ionômero de vidro com grafeno, não só é útil para inibir o crescimento de bactérias, mas também melhora as propriedades mecânicas dos cimentos, em que os parâmetros importantes como a microdureza, resistência à compressão e redução do coeficiente de atrito foram alcançados após a utilização do material (Lemire, J.A.; Harrison, J.J.; Turner, R.J et al., 2013).

Entretanto, algumas limitações no uso de grafeno ainda acontecem, apesar de ele ser considerado um dos materiais mais promissores na nanotecnologia, sua síntese de produção em larga escala ainda precisa ser otimizada e avaliada, a maioria dos estudos encontrados atualmente foram realizados utilizando pequenas quantidades do material de forma controlada e livre de contaminação, lembrando que, defeitos gerados durante o processo da produção do material ainda precisam ser pesquisados, sabendo que alguns deles podem ocorrer dependendo do tipo do método que foi utilizado para sua confecção (Song, C.; Yang, C.; Sun, X.; Xia, P et al., 2018).

Em relação a citotoxicidade do grafeno ainda existem poucos estudos acerca dos mecanismos referentes com o organismo, e mais pesquisas devem ser avaliadas para apoiar a aplicação segura biológica do material, onde até agora como informação foi observado que os nanomateriais desenvolvidos com grafeno, se acumulam principalmente nas regiões de fígado, baço e pulmão após a administração intravenosa, entretanto ainda não se tem muito conhecimento sobre a meia-vida de eliminação do material, apenas que os de pequeno porte são eliminados de forma mais rápida e que pouco se sabe sobre sua toxicidade a longo prazo de utilização, o que ainda lhe condiz como restrição para abordagens clínicas (Qian, W.; Qiu, J.; Su, J.; Liu et al., 2018).

4 CONCLUSÃO

A aplicação de nanomateriais à base de grafeno na odontologia, tiveram muito progresso nos últimos anos, em que os avanços recentes estão diretamente ligados a engenharia de tecidos dentais, e nas excelentes propriedades que o material apresenta em relação a resistência mecânica, condutividade elétrica, estabilidade térmica e ópticas. O que lhe permite a possibilidade de funcionalizá-lo e combiná-lo com diferentes biomateriais e biomoléculas, favorecendo o desenvolvimento de novos compósitos no âmbito odontológico de forma aprimorada. Através do seu potencial na modificação da superfície dos implantes dentário, na eliminação e redução dos patógenos associados a cavidade oral como, cáries, doenças periodontais e peri-implantares, confecção de membranas, resinas, adesivos e cimentos, o grafeno apresenta uma ampla variedade de utilização. Apesar de que as principais limitações que foram encontradas, estão diretamente ligadas á sua citotoxicidade, tanto em humanos quanto no meio ambiente, ao escasso controle sintético, altos custos da produção do material em larga escala e os poucos estudos apresentados, ainda são limitações a serem ultrapassadas futuramente para o melhor uso deste material.

REFERÊNCIAS

- ALVES, O. L. Nanotecnologias: elas já estão entre nós. *Revista Ciência e Cultura*, v.65, n.3, São Paulo, jul. 2013. p.22-23.
- Guazzo R, Gardin C, Bellin G, Sbricoli L, Ferroni L, Ludovichetti FS, et al. Graphene- based nanomaterials for tissue engineering in the dental field. *Nanomaterials (Basel)* 2018;8(5):349. doi: 10.3390/nano8050349.
- Hussein KH, Abdelhamid HN, Zou X, Woo HM. Ultrasonicated graphene oxide enhances bone and skin wound regeneration. *Materials Science & Engineering* 2018.
- Lee C, Wei X, Kysar JW, Hone J, Measurement of the Elastic Properties and Intrinsic Strength of Monolayer Graphene; Jul 2008; *Sci. Prog* 18: Vol. 321, Issue 5887, pp.385-388.
- Novoselov KS, Fal'ko VI, Colombo L, Gellert PR, Schwab MG, Kim K. A roadmap for graphene. *Nat. Biotechnol* 2012;490(7419):192-200.
- Novoselov KS, Geim AK, Morozov SV, Jiang D, Zhang Y, Dubonos SV, et al. *Electric field effect in atomically thin carbon films* science. *Sci Rep* 2004;306(5696):666-9. doi: 10.1126/science.110289.
- Penã Benítez P, García-Santos A. Diseño nanotecnológico de superficies con propiedades antibacterianas: el grafeno. *Rev Ing Constr* 2016;31(3). doi:10.4067/S0718-50732016000300006.
- Quím Nova* 2013;36(10):1533-9. doi: 10.1590/S0100-40422013001000009.
- Shin HJ.; Hong HS. Fabrication and properties of reduced graphene oxide reinforced yttria-stabilized zirconia composite ceramics. Elsevier Science Ltda, *J. Eur. Ceram. Soc.*, v. 34, p 1297-1302, 2014.
- Tu, Y.; Lv, M.; Xiu, P.; Huynh, T.; Zhang, M.; Castelli, M.; Liu, Z.; Huang, Q.; Fan, C.; Fang, H. Destructive Extraction of Phospholipids from Escherichia coli Membranes by Graphene Nanosheets. *Nat. Nanotechnol.* 2013, 8, 594–601.
- Wade, W. G. The Oral Mmicrobiome in Health and Disease. *Pharmacol. Res.* 2013, 69, 137–143.
- Young RJ, Kinloch IA, Gong L, Novoselov KS. The mechanics of graphene nanocomposites: A review. *Compos. Sci. Techno.* 2012;72(12):1459-76.
- Zarbin AJG, Oliveira MM. Nanoestruturas de carbono (nanotubos, grafeno): Quo Vadis?. Zarei, M.; Jamnejad, A.; Khajehali, E. Antibacterial Effect of Silver Nanoparticles Against Four Foodborne Pathogens. *Jundishapur J. Microb.* 2014, 7, e8720.
- Zhang, H.; Peng, C.; Yang, J.; Lv, M.; Liu, R.; He, D.; Fan, C.; Huang, Q. Uniform Ultrasmall Graphene Oxide Nanosheets with Low Cytotoxicity and High Cellular Uptake. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2013, 5, 1761–1767.

Crowder, S.W.; Prasai, D.; Rath, R.; Balikov, D.A.; Bae, H.; Bolotin, K.I.; Sung, H.J. Three-dimensional graphene foams promote osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Nanoscale* 2013, 5, 4171–4176.

Ding, Z.; Zhang, Z.; Ma, H.; Chen, Y. In Vitro Hemocompatibility and Toxic Mechanism of Graphene Oxide on Human Peripheral Blood T Lymphocytes and Serum Albumin. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2014, 6, 19797–19807.

Kang, S.; Park, J.B.; Lee, T.J.; Ryud, S.; Bhange, S.H.; Laf, W.G.; Noh, M.K.; Hong, B.H.; Kim, B.S. Covalent conjugation of mechanically stiff graphene oxide flakes to threedimensional collagen scaffolds for osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Carbon* 2015, 83, 162–172.

Lee, J.H.; Shin, Y.C.; Jin, O.S.; Kang, S.H.; Hwang, Y.S.; Park, J.C.; Hong, S.W.; Han, D.W. Lim, K.T.; Seonwoo, H.; Choi, K.S.; Jin, H.; Jang, K.J.; Kim, J.; Kim, J.W.; Kim, S.Y.; Choung, P.H.; Chung, J.H. Pulsed-Electromagnetic-Field-Assisted Reduced Graphene Oxide Substrates for Multidifferentiation of Human Mesenchymal Stem Cells. *Adv. Healthc. Mater.* 2016, 5, 2069–2079.

Lu, Q.; Pandya, M.; Rufaihah, A.J.; Rosa, V.; Tong, H.J.; Seliktar, D.; Toh, W.S. Modulation of dental pulp stem cell odontogenesis in a tunable PEG-fibrinogen hydrogel system. *Stem Cells Int.* 2015, 2015, 525367.

Orecchioni, M.; Jasim, D.A.; Pescatori, M.; Manetti, R.; Fozza, C.; Sgarrella, F.; Bedognetti, D.; Bianco, A.; Kostarelos, K.; Delogu, L.G. Molecular and genomic impact of large and small lateral dimension graphene oxide sheets on human immune cells from healthy donors. *Adv. Healthc. Mater.* 2016, 2, 276–287.

Park, J.; Park, S.; Ryu, S.; Bhang, S.H.; Kim, J.; Yoon, J.K.; Park, Y.H.; Cho, S.P.; Lee, S.; Hong, B.H.; et al. Graphene-regulated cardiomyogenic differentiation process of mesenchymal stem cells by enhancing the expression of extracellular matrix proteins and cell signaling molecules. *Adv. Healthc. Mater.* 2014, 3, 176–181.

Pham, V.T.H.; Truong, V.K.; Quinn, M.D.J.; Notley, S.M.; Guo, Y.; Baulin, V.A.; Al Kobaisi, M.; Crawford, R.J.; Ivanova, E.P. Graphene induces formation of pores that kill spherical and rod-shaped bacteria. *ACS Nano* 2015, 9, 8458–8467.

Reduced graphene oxide-coated hydroxyapatite composites stimulate spontaneous osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Nanoscale* 2015, 7, 11642–11651.

Rosa, V.; Xie, H.; Dubey, N.; Madanagopal, T.T.; Rajan, S.S.; Morin, J.L.; Islam, I.; Castro Neto, A.H. Graphene oxide-based substrate: Physical and surface characterization, cytocompatibility and differentiation potential of dental pulp stem cells. *Dent. Mater.* 2016, 32, 1019–1025.

Saadi, I.; Das, P.; Zhao, M.; Raj, L.; Ruspita, I.; Xia, Y.; Papaioannou, V.E.; Bei, M. *Msx1* and *Tbx2* antagonistically regulate *Bmp4* expression during the bud-to-cap stage transition in tooth development. *Development* 2013, 140, 2697–2702.

Lemire, J.A.; Harrison, J.J.; Turner, R.J. Antimicrobial activity of metals: Mechanisms, molecular targets and applications. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013, 11, 371–384.

Qian, W.; Qiu, J.; Su, J.; Liu, J. Minocycline hydrochloride loaded on titanium by graphene oxide: An excellent antibacterial platform with the synergistic effect of contact-killing and release-killing. *Biomater. Sci.* 2018, 6, 304–313.

Song, C.; Yang, C.; Sun, X.; Xia, P.; Qin, J.; Guo, B.; Wang, S. Influences of graphene oxide on biofilm formation of gram-negative and gram-positive bacteria. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018, 25, 2853–2860.