



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

MADIANA MAGALHÃES MOREIRA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVO MONÔMERO DERIVADO DO LÍQUIDO
DA CASCA DA CASTANHA DE CAJU (LCC) E SEU EFEITO NA OCLUSÃO DE
TÚBULOS DENTINÁRIOS**

FORTALEZA

2018

MADIANA MAGALHÃES MOREIRA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVO MONÔMERO DERIVADO DO LÍQUIDO DA
CASCA DA CASTANHA DE CAJU (LCC) E SEU EFEITO NA OCLUSÃO DE TÚBULOS
DENTINÁRIOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Odontologia. Área de concentração: Clínica Odontológica.

Orientador: Prof. Dr. Victor Pinheiro Feitosa.
Coorientador: Prof. Dr. Diego Lomonaco Vasconcelos de Oliveira.

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- M167s Magalhães Moreira, Madiana.
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVO MONÔMERO DERIVADO DO LÍQUIDO DA CASCA DA CASTANHA DE CAJU (LCC) E SEU EFEITO NA OCLUSÃO DE TÚBULOS DENTINÁRIOS / Madiana Magalhães Moreira. – 2018.
52 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Fortaleza, 2018.
Orientação: Prof. Dr. Victor Pinheiro Feitosa.
Coorientação: Prof. Dr. Diego Lomonaco Vasconcelos de Oliveira.
1. Anacardium occidentale. 2. Cardanol. 3. Síntese Orgânica. 4. Metacrilatos. 5. Agentes Dessensibilizantes Dentinários. I. Título.

CDD 617.6

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVO MONÔMERO DERIVADO DO LÍQUIDO DA
CASCA DA CASTANHA DE CAJU (LCC) E SEU EFEITO NA OCLUSÃO DE TÚBULOS
DENTINÁRIOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Odontologia. Área de concentração: Clínica Odontológica.

Aprovada em 19 de janeiro de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Victor Pinheiro Feitosa (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr^a. Selma Elaine Mazzetto
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Mário Áureo Gomes Moreira
Universidade Federal do Ceará (UFC-Sobral)

Aos meus pais, Lorena e Benito.

Minha eterna gratidão pelo amor, educação, oportunidades, respeito, apoio, compreensão, estímulo... por me apresentarem o melhor de vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. **Victor Pinheiro Feitosa**, pela pessoa, profissional, amigo, orientador e professor que tive o prazer de conhecer. Seus ensinamentos extrapolam a esfera acadêmica e ensinam a ver o mundo e as pessoas com outros olhos... de confiança, de curiosidade, de paciência, de entusiasmo. Você vê um potencial enorme em cada pessoa que cruza seu caminho e comigo não foi diferente. Agradeço e agradecerei sempre por esses dois anos de aprendizado ao seu lado. Obrigada!

Ao Prof. Dr. **Diego Lomonaco Vasconcelos de Oliveira**, pela orientação impecável, por toda paciência, disposição, incentivo e confiança. Sem você este trabalho não seria possível e muito menos a continuação dele. Obrigada de coração!

Aos professores participantes da banca examinadora: Prof^ª. Dr^ª. **Selma Elaine Mazzetto** pelas, sem dúvidas, valiosas colaborações e sugestões e por todo acolhimento recebido no Laboratório de Produtos e Tecnologias em Processos (LPT); Prof. Dr. **Mário Áureo Gomes Moreira** pelo tempo, pela atenção e pelas contribuições que certamente contribuirão para o aperfeiçoamento do trabalho.

Aos colegas do **LPT**, do Curso de Química da Universidade Federal do Ceará, por todo ensinamento, paciência, apoio e amizade que foram fundamentais para que nosso dia a dia fosse leve. **Lucas, Jéssica, Eufrázio, Avelino, Joyce, Ryan, Fernando, Mário, Kássia, Mayara, Jonas...** muito obrigada!

Aos colegas da **turma de mestrado**, pelo aprendizado conjunto, amizade e descontração mesmo diante das dificuldades encontradas. Agradeço, em especial, às amigas **Julianne Coelho** e **Talita Arrais** pela cumplicidade, risadas, choros, viagens, que, por fim, uniram nossas forças.

Aos colegas **Marcelo Sidou, Talita Arrais** e Prof. Dr. **Sérgio Santiago** pela disponibilização e concretização da utilização do imprescindível equipamento FLODEC. Assim como à Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo, no nome da Prof^ª. Dr^ª. **Linda Wang**.

Ao técnico e amigo **David Freitas** pela parceria, disponibilidade, ensinamentos e risadas.

Ao Team Feitosa, por toda companhia e união que foram essenciais para o desenvolvimento desse trabalho. Obrigada, **Julianne Coelho, Diego Martins, Walter Zenobi, Felipe Marçal, Maria Elisa, Vitaliano Neto e Caio Nobre**.

Gostaria de agradecer ao Prof. Dr. **Emílio de Castro Miguel** por toda ajuda, empatia, aprendizado e exemplo passados durante a disciplina de Microscopia Eletrônica.

Agradeço à **Central Analítica** - UFC/CT - INFRA/MCTI - SISNANO/Pró-Equipamentos CAPES, em nome dos excelentes profissionais **João** e **Marlos**.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFC**, em nome do coordenador Prof. Dr. **Vicente de Paulo Aragão Saboia** e das secretárias **Janaine** e **Joana**, por todo empenho, disponibilidade de tempo, de recursos e de atenção aos pós-graduandos.

À **CAPES**, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

À minha família, no nome da minha mãe **Lorena**, meu pai **Benito**, minhas irmãs **Mariana** e **Fernanda**, meu irmão **Victor**, minha avó **Maria da Penha**, pelo estímulo, pela compreensão pelos momentos de ausência e por todo suporte necessário para a realização deste mestrado.

Ao meu companheiro **Igor**, por fim, mas tão importante quanto, por todos os momentos de aprendizado mútuo, apoio, dedicação, estímulo, tempo, companheirismo... Obrigada por deixar o caminho mais bonito ao seu lado.

“Se sabemos exatamente o que vamos fazer, para
quê fazê-lo?” (Pablo Picasso).

RESUMO

A hipersensibilidade dentinária é um problema de saúde comum associada a superfícies dentinárias expostas, sendo a oclusão tubular uma estratégia eficaz de tratá-la. No contexto da pesquisa de moléculas com longa cadeia carbônica para produção de químicos finos a partir de fontes naturais e renováveis, surge o Líquido da Casca da Castanha de Caju (LCC), uma biomassa rica em hidrocarbonetos fenólicos. Neste sentido, a síntese de um novo monômero a partir de compostos oriundos de plantas poderia produzir agentes dessensibilizantes biocompatíveis melhorados. Os objetivos deste estudo foram sintetizar, caracterizar e avaliar os efeitos sobre a oclusão tubular de um novo monômero derivado do LCC, além dos efeitos do desafio ácido nas superfícies dentinárias tratadas com diferentes dessensibilizantes. O intermediário cardanol epoxidado (CNE) foi sintetizado, através da epoxidação do LCC com peróxido de hidrogênio, e empregado na síntese do cardanol metacrilato epoxidado (CNME), através de esterificação por cloreto de metacrilato. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica e caracterizados por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier, Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C e de ^1H . Foram formulados dessensibilizantes dentinários resinosos contendo cardanol insaturado (CNU), CNE ou CNME. Discos de dentina foram divididos em sete grupos: SL - Smear-layer, EDTA - Tratado apenas com EDTA, GLUMA - Gluma Desensitizer (dessensibilizante comercial), OCB - One Coat Bond SL (adesivo comercial), CNU - Dessensibilizante com CNU, CNE - Dessensibilizante com CNE e CNME - Dessensibilizante com CNME. A taxa de redução do fluxo de fluido dentário (FFD) foi obtida utilizando um equipamento Flodec e a taxa de oclusão tubular, utilizando um microscópio eletrônico de varredura (MEV), antes e após desafio ácido. Os dados do FFD foram submetidos à ANOVA de dois fatores e ao teste de Tukey ($p < 0,05$). GLUMA mostrou a menor redução no FFD, quando comparado aos outros produtos, que foram estatisticamente similares. A superfície tratada com CNME revelou-se, mesmo após desafio ácido, a mais homogênea e ocluída. Após o ácido, CNE e CNU foram parcialmente removidos, enquanto GLUMA foi completamente removido e OCB manteve uma superfície ocluída, mas irregular. O CNME apresentou uma significativa redução do FFD e uma superfície ocluída e homogênea, sugerindo que pode ser uma opção proveniente de uma fonte renovável, eficaz e ácido-resistente de tratamento da hipersensibilidade dentinária.

Palavras-chave: *Anacardium occidentale*. Cardanol. Síntese Orgânica. Metacrilatos. Agentes Dessensibilizantes Dentinários.

ABSTRACT

Dentin hypersensitivity is a common health problem associated with exposed dentin surfaces, and tubular occlusion is an effective treatment strategy. In the context of the research of molecules with a long carbonic chain for the production of fine chemicals from natural and renewable sources, the cashew nut shell liquid (CNSL) appears as a biomass rich in phenolic compounds. In this regard, the synthesis of a novel monomer derived from natural compounds could produce improved biocompatible desensitizing agents. The aims of this study were to synthesize, to characterize and to evaluate the effects on tubular occlusion of new monomer derived from CNSL, also studying the effects of acid challenge on dentin surfaces treated with different desensitizers. The intermediary cardanol-epoxy (CNE) was synthesized through hydrogen peroxide epoxidation of CNSL, followed by synthesis of cardanol-methacrylate-epoxy (CNME) through methacryloyl chloride esterification. Products were purified through chromatography column and characterized by Fourier Transform Infrared Spectrometry, ¹³C and ¹H Nuclear Magnetic Resonance. Resinous dentin desensitizers were formulated containing either unsaturated cardanol (CNU), CNE or CNME. Dentin disks were divided into seven groups: SL - Smear-layer, EDTA - EDTA-treated only, GLUMA - Gluma Desensitizer (commercial desensitizer), OCB - One Coat Bond SL (commercial adhesive), CNU - CNU desensitizer, CNE - CNE desensitizer and CNME - CNME desensitizer. Dentinal fluid rate (DFF) was obtained using a Flodec equipment and tubular occlusion employing a scanning electron microscope (SEM), before and after acid challenge. Data of DFF were submitted to two-way ANOVA and Tukey's test ($p < 0.05$). GLUMA showed the lower reduction in DFF when compared to the other products, which were statistically similar. Even after the acid challenge, CNME presented the most homogenous and occluded surface. Furthermore, CNE and CNU were partially removed, GLUMA was completely removed and OCB keep an occluded, but irregular surface. CNME showed a significant reduction of DFF and a homogenous occluded surface, suggesting that it may be an effective and acid-resistant treatment option for dentine hypersensitivity from a renewable source.

Keywords: *Anacardium occidentale*. Cardanol. Organic synthesis. Methacrylates. Dentin Desensitizing Agents.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|--|
| CNE | Cardanol Epoxidado |
| CNME | Cardanol Metacrilato Epoxidado |
| CNU | <i>Unsaturated Cardanol</i> |
| CNSL | <i>Cashew Nut Shell Liquid</i> |
| FTIR | <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> |
| DH | Hypersensitive Dentin |
| GLUMA | Gluma Desensitizer ® |
| LCC | Líquido da Casca da Castanha de Caju |
| LCCt | Líquido da Casca da Castanha de Caju Técnico |
| NMR | <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> |
| OCB | One Coat Bond SL ® |
| PBS | <i>Phosphate-Buffered Saline</i> |
| SEM | <i>Scanning Electron Microscopy</i> |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO GERAL..... | 11 |
| 2 PROPOSIÇÃO..... | 14 |
| 2.1 Objetivo Geral..... | 14 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 14 |
| 3 CAPÍTULO | 15 |
| 3.1 Capítulo 1 - Synthesis and characterization of a new methacrylate monomer derived from the cashew nut shell liquid (CNSL) and its effect on dentinal tubular occlusion..... | 16 |
| 4 CONCLUSÃO GERAL..... | 43 |
| REFERÊNCIAS..... | 44 |
| APÊNDICE A – TERMO DE DOAÇÃO DE DENTES HUMANOS..... | 47 |
| ANEXO A – SEGUIMENTO DO REGIMENTO INTERNO..... | 47 |
| ANEXO B – PROTOCOLO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA..... | 48 |

1 INTRODUÇÃO GERAL

Os monômeros metacrilatos vêm sendo amplamente desenvolvidos ao longo do tempo, contribuindo para melhorias dos produtos odontológicos nas mais variadas aplicações, como sistemas adesivos, resinas compostas e dessensibilizantes resinosos. Algumas das melhorias em termos de propriedades estéticas e físico-químicas foram alcançadas, principalmente, por meio da síntese e variação dos monômeros utilizados. No contexto da pesquisa de moléculas com longa cadeia carbônica para produção de químicos finos a partir de fontes naturais e renováveis, surge o Líquido da Casca da Castanha de Caju (LCC), uma biomassa rica em hidrocarbonetos fenólicos (LOMONACO; MELE; MAZZETTO, 2017).

O cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) é uma planta tropical e seu fruto é a castanha de caju, a qual apresenta como seus principais exportadores mundiais o Vietnã, a Índia, o Brasil, a Tanzânia, entre outros (FAO, 2016). O Ceará responde pela produção de mais de 60% da castanha de caju nacional, seguido pelo Rio Grande do Norte e Piauí (IBGE, 2016). Essa agroindústria é responsável por proporcionar cerca de 20 mil empregos apenas no Ceará, além de gerar 280 mil postos de trabalho no campo (LOMONACO; MELE; MAZZETTO, 2017). A castanha de caju é um aquênio repleto de um líquido escuro, que representa aproximadamente 25% de seu peso e é chamado de LCC. O LCC pode ser classificado em dois tipos, a depender do método de extração e composição final: o LCC natural é extraído por solvente ou por prensas (a frio) e é rico em ácido anacárdico; o LCC técnico (LCCt) é extraído sob elevadas temperaturas e é rico em cardanol (LOMONACO; MELE; MAZZETTO, 2017).

O LCCt é um abundante subproduto da indústria de processamento das amêndoas da castanha de caju, em torno de 50 mil toneladas por ano, e vem continuamente mostrando-se como uma das biomassas mais versáteis no que concerne à busca de materiais funcionais e produtos químicos a partir de recursos renováveis. As possibilidades de exploração do LCC são muitas, porém concentradas em segmentos de baixo valor agregado (LOMONACO; MELE; MAZZETTO, 2017).

Diante da elevada quantidade de LCCt gerado pela indústrias, conseqüentemente, bastante cardanol é produzido, que é o principal componente do LCCt (67,8 a 94,6%) (LOMONACO; MELE; MAZZETTO, 2017). O cardanol possui sítios reacionais distribuídos ao longo da cadeia carbônica, por meio de insaturações, além da hidroxila fenólica. A estrutura molecular do cardanol pode variar de acordo com as possíveis disposições das

insaturações da cadeia alifática, o qual pode ser saturado (4,4 %), possuir uma (21,6 a 32,2%), duas (15,4 a 18,2%) ou três (45,2 a 59,0%) insaturações (LOMONACO; MELE; MAZZETTO, 2017). Em razão de seu comportamento anfifílico e suas características estruturais, como a longa cadeia carbônica e variados sítios reacionais para a incorporação de grupos funcionais (como metacrilato, epóxido, silano etc.), apresenta grande potencial para ser aplicado na Odontologia. Recentemente o cardanol elevou o módulo de elasticidade da dentina em 109,9%, formou ligações cruzadas com o colágeno dentinário e revelou a maior resistência à biodegradação dentre os agentes biomodificadores testados (MOREIRA et al., 2017). Além disso, uma pigmentação escura foi observada nos espécimes tratados com proantocianidina e aroeira, enquanto os tratados com cardanol não apresentaram sinais de pigmentação (MOREIRA et al., 2017). Neste sentido, o cardanol, como componente majoritário do LCCT e com propriedades físico-químicas peculiares, pode ser ideal para síntese de novos monômeros odontológicos objetivando variadas finalidades.

Levando em consideração a importância econômica da agroindústria do caju para o Ceará e para o Brasil, atrelada à conseqüente produção de enormes quantidades de LCCT como subproduto de baixo valor agregado, o LCCT torna-se uma matéria-prima atrativa para o desenvolvimento de novos produtos e materiais odontológicos provenientes de uma fonte natural sustentável, buscando aumentar a rentabilidade alcançada com os derivados do LCC e garantir o emprego sustentável da substância. Neste sentido, torna-se relevante a investigação da funcionalização do cardanol por meio da incorporação de grupamentos polimerizáveis (metacrilato, epóxido, dentre outros), não existindo estudos que avaliem o efeito de sua incorporação em dessensibilizantes resinosos dentinários.

Ao longo dos anos, foi desenvolvida uma ampla gama de agentes de tratamento para prevenir, reduzir ou eliminar a hipersensibilidade dentinária (LEE et al., 2005; MANTZOURANI; SHARMA, 2013). Embora muitos estudos tenham relatado a eficácia inicial desses agentes, a maioria deles tem seus efeitos terapêuticos rapidamente diminuídos ao longo do tempo, por conta da escovação dental diária e/ou do consumo intermitente de bebidas ácidas (LEE et al., 2005). Gluma Desensitizer (Hereaus Kulzer, Hanau, Alemanha) é um dos dessensibilizantes com uma história bastante consolidada de uso clínico, no entanto, é altamente prejudicial ao metabolismo de células de linhagem odontoblástica (MDPC-23) (SCHEFFEL et al., 2015) e possui alta capacidade de dissolução em soluções ácidas (BRUNTON et al., 2000). Recentemente, alguns produtos derivados de plantas foram investigados para substituir o glutaraldeído como agente de reticulação do colágeno dentinário, como as proantocianidinas (BEDRAN-RUSSO et al., 2014). Entretanto, a

pigmentação da estrutura dentária continua como uma importante desvantagem na utilização desse produto (BEDRAN-RUSSO et al., 2014). A esse respeito, novos monômeros podem ser criados a partir de compostos oriundos de plantas e produzidos agentes dessensibilizantes biocompatíveis melhorados.

O LCC, além de não apresentar efeitos citotóxicos ou mutagênicos (LEITE et al., 2015), nem ocasionar pigmentação dentinária, é hidrofóbico, em razão de sua longa cadeia carbônica, o que resultaria em um dessensibilizante biocompatível e resistente à degradação hidrolítica (FEITOSA et al., 2014). Os avanços no desenvolvimento de tecnologias duradouras de oclusão dentinária devem culminar na criação de agentes dessensibilizantes resistentes às reduções do pH constantemente experimentadas na cavidade oral como resultado da alimentação. Portanto, a síntese de um monômero de cardanol metacrilato epoxidado poderia obter um agente ácido-resistente, uma vez que pode ocorrer o aumento da reticulação com a abertura do anel oxirano em ambientes ácidos (MUNIZ FILHO et al., 2010; SALIMON et al., 2013), atuando como um grupamento de polimerização latente e melhorando o material ao longo do tempo. Portanto, torna-se viável a investigação dessa linha de pesquisa, frente ao potencial de criação de novos monômeros com adequada aplicação e com apelo sustentável.

2 PROPOSIÇÃO

Os objetivos deste estudo foram:

2.1 Objetivo geral

Sintetizar, caracterizar e avaliar os efeitos na oclusão tubular de um novo monômero derivado do líquido da casca da castanha do caju (LCC), o cardanol metacrilato epoxidado (CNME).

2.1 Objetivos específicos

1. Sintetizar e purificar o CNME, além de seu precursor cardanol epoxidado.
2. Caracterizar o monômero através de Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier e Ressonância Magnética Nuclear.
3. Avaliar a taxa de redução da permeabilidade dentinária por medidor de fluxo e de oclusão tubular por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), antes e após desafio ácido.

3 CAPÍTULO

Esta dissertação está baseada no Artigo 46 do Regimento Interno do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará, que regulamenta o formato alternativo para dissertações de Mestrado e teses de Doutorado e permite a inserção de artigos científicos de autoria ou coautoria do candidato (ANEXO A). Por se tratar de uma pesquisa envolvendo dentes humanos, o projeto de pesquisa deste trabalho foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, tendo sido aprovado, conforme o parecer consubstanciado nº 1.482.602 de 7 de abril de 2016 (CAAE: 52463116.0.0000.5054) (ANEXO B). Assim sendo, esta dissertação é composta por um capítulo contendo um artigo científico que será submetido ao periódico *Dental Materials*, conforme descrito abaixo:

Synthesis and characterization of a new methacrylate monomer derived from the cashew nut shell liquid (CNSL) and its effect on dentinal tubular occlusion.

Moreira MM, Silva LRR, Mendes TAD, Santiago SL, Mazzetto SE, Lomonaco D, Feitosa VP.

Synthesis and characterization of a new methacrylate monomer derived from the cashew nut shell liquid (CNSL) and its effect on dentinal tubular occlusion

Madiana Magalhães Moreira^a, Lucas Renan Rocha da Silva^b, Talita Arrais Daniel Mendes^a, Sérgio Lima Santiago^a, Selma Elaine Mazzetto^b, Diego Lomonaco^b, Victor Pinheiro Feitosa^{a,c,*}.

^aPostgraduate Program, Faculty of Pharmacy, Dentistry and Nursing, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.

^bDepartment of Organic and Inorganic Chemistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.

^cPaulo Picanço School of Dentistry, Fortaleza, Brazil.

Corresponding author*: Victor Pinheiro Feitosa

Address - Monsenhor Furtado St., without number. Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brazil.

Zip code: 60.430-350.

Phone - +55 (85) 999164512

E-mail - victorpfeitosa@hotmail.com

Keywords:

Anacardium occidentale. Cardanol. Organic synthesis. Methacrylates. Epoxy Resins. Dentin Desensitizing Agents.

Synthesis and characterization of a new methacrylate monomer derived from the cashew nut shell liquid (CNSL) and its effect on dentinal tubular occlusion

ABSTRACT

Objectives - The aim of this study was to synthesize, to characterize and to evaluate the effects on tubular occlusion of new monomer derived from cashew nut shell liquid (CNSL), also studying the effects of acid challenge (AC) on dentin surfaces treated with desensitizers.

Methods – The intermediary cardanol-epoxy (CNE) was synthesized through epoxidation of CNSL, followed by synthesis of cardanol-methacrylate-epoxy (CNME) through methacryloyl chloride esterification. Products were purified through chromatography column and characterized by Fourier transform infrared spectrometry and nuclear magnetic resonance. Resinous dentin desensitizers were formulated containing either unsaturated cardanol (CNU), CNE or CNME. Dentin disks were divided into seven groups: SL - Smear-layer, EDTA - EDTA-treated only, GLUMA - Gluma Desensitizer, OCB - One Coat Bond, CNU - CNU desensitizer, CNE - CNE desensitizer and CNME - CNME desensitizer. Dentinal fluid rate (DFF) was obtained using a Flodec equipment and tubular occlusion employing a scanning electron microscope (SEM), before and after AC. Data of DFF were submitted to two-way ANOVA and Tukey's test ($p < 0.05$).

Results – GLUMA showed the lower reduction in DFF when compared to the other products, which were statistically similar. Even after AC, CNME presented the most homogenous and occluded surface, while CNE and CNU were partially removed, GLUMA was completely removed and OCB keep an occluded, but irregular surface.

Significance - CNME showed a great reduction of DFF and a homogenous occluded surface, suggesting that it may be a suitable and acid-resistant treatment option for dentine hypersensitivity.

Keywords: *Anacardium occidentale*. Cardanol. Organic synthesis. Methacrylates. Epoxy Resins. Dentin Desensitizing Agents.

1. INTRODUCTION

Hypersensitive dentin (DH) is a common oral health issue in the adult population, associated with exposed cervical dentin and characterized by short and sharp pain in response to several external stimuli [1,2]. This significant increase in the dentin sensitivity is explained by the most widely accepted "hydrodynamic theory" proposed by Brännström et al in 1967 [3]. Such explanation advocates that movements of fluid within the dentinal tubules stimulate pulpal mechanoreceptors, which are interpreted as pain. This clinical condition affects directly the quality of life, thereby motivating the investigations of mechanisms leading to DH and the development of a wide range of treatment methods to prevent, reduce or eliminate this condition [4].

Several desensitizing agents have been assessed for the treatment of DH, relying on two approaches: nerve desensitization or occlusion of patent dentinal tubules [5]. However, in agreement with the hydrodynamic theory [3], most of the currently employed agents are used to occlude the dentinal tubules, once this strategy may suppress dentinal fluid movement regardless the stimuli evoked, thereby decreasing DH. Although many studies have reported the initial efficacy of these agents, most of them have their therapeutic effects readily arrested or diminished over time due to daily tooth brushing or intermittent consuming of acidic beverages [6].

Gluma Desensitizer (Heraeus Kulzer, Hanau, Germany) is one of the desensitizing agents with the longest history of use in dental clinics. Its mechanism of action relies on precipitation of plasma proteins within dentinal tubules thanks to the high capacity of glutaraldehyde in promoting protein crosslinking. Nevertheless, such compound is highly detrimental to the metabolism of odontoblast-like pulp cells (MDPC-23) [7] and possesses high dissolution capacity in acidic solutions [8], what might cause several cytotoxic issues.

Recently, several more biocompatible plant-derived products were investigated in order to replace glutaraldehyde as dentin collagen crosslinking agent [9]. In this regard, new monomers could be created from these plant-derived compounds yielding improved desensitizing agents.

Cashew nut shell liquid (CNSL) emerges as an abundant renewable resource of naturally occurring phenols, also highlighting affinity with dentin collagen and potential to form crosslinking [10]. After the industrial thermal treatment, CNSL is mainly composed by cardanol (approximately 70%), a long carbon chain phenol (Fig. 1), which grants this compound high hydrophobicity and many reactive sites for organic synthesis [11]. Besides, it does not depict cytotoxic or mutagenic effects [12]. Advances in the development of long-lasting dentin sealing technologies should achieve acid-resistant desensitizing agents. Therefore, the synthesis of a methacrylate epoxy cardanol monomer could obtain biocompatible, hydrophobic and acid-resistant agent, once the oxirane ring can open in acid environments [13, 14] and act as a latent polymerization improving the material over time.

The aim of this manuscript was to synthesize, to characterize and to evaluate the effects on dentin desensitization (tubular occlusion) of new methacrylate monomer derived from the CNSL, also studying the effects of acid challenge on dentin surfaces treated with desensitizers. The study hypotheses under investigation were that (1) there are differences in the dentinal tubule occlusion among the desensitizing agents, and (2) the new monomer can promote acid resistance.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Reagents

CNSL (technical grade) was kindly supplied by Amêndoas do Brasil LTDA (Fortaleza, Brazil). Formic acid, hydrogen peroxide, triethylamine, 3,5-Di-tert-4-butylhydroxytoluene (BHT), methacryloyl chloride, anhydrous sodium sulfate and solvents were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, USA) and used as received. Silica gel (Merck) was employed in the chromatographic separations.

2.2. Synthesis of cardanol-epoxy (CNE)

Briefly, the cardanol-epoxy (CNE) synthesis was accomplished with epoxidation reaction of unsaturations of the CNSL, using hydrogen peroxide and formic acid with a molar ratio of 1:3:1, respectively. First, CNSL was placed in a round bottom flask and then formic acid was added, followed by the slow addition of hydrogen peroxide under magnetic stirring at room temperature (25°C). The resulting solution was vigorously stirred at 65°C for 2h and 30 minutes and monitored by thin layer chromatography. Next, the product was isolated by solvent extraction from the aqueous solution and the organic phase was dried using anhydrous sodium sulfate. Finally, the product was filtered followed by the evaporation of the solvent in a rotary evaporator, and the crude product was passed through a silica chromatography column to afford the purified CNE monomer (Fig. 1).

2.3. Synthesis of cardanol-methacrylate-epoxy (CNME)

In a generic way, cardanol-methacrylate-epoxy (CNME) synthesis was accomplished with an esterification reaction of the aromatic hydroxyl of CNE, using triethylamine and methacryloyl chloride with the molar ratio of 1:1:1, respectively. Overall, CNE was placed into a round bottom flask and dissolved in toluene at room temperature (25°C) under vigorous

stirring. Triethylamine was added as catalyst to the mixture, followed by BHT, as polymerization inhibitor. Thereafter, methacryloyl chloride was slowly added and the slurry was stirred at 60°C for 4h, being monitored by thin layer chromatography. Then, the product was isolated by simple solvent extraction from the aqueous solution and the organic phase was dried using anhydrous sodium sulfate. Finally, the product was filtered followed by the evaporation of the solvent in a rotary evaporator, and the crude product was passed through a silica chromatography column to afford the purified CNME monomer (Fig. 1). Due to the presence of the methacrylate group, the product was kept in a fridge (4°C) and protected by aluminum foil after the addition of BHT to avoid spontaneous polymerization.

2.3. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

Samples of the synthesized and isolated products were characterized by a Fourier transform infrared spectrophotometer (Spectrum Frontier, Perkin-Elmer Corp., Norwalk, USA) equipped with a crystal to perform attenuated total reflectance (ATR-FTIR) analysis. Samples were individually dispensed onto the crystal and spectra were obtained in a spectral range of 4000 to 550 cm^{-1} with 4 cm^{-1} resolution in transmittance mode. FTIR spectra were obtained in triplicate for each product, using the unsaturated cardanol as reference, and then processed for baseline correction and normalization.

2.4. Nuclear magnetic resonance (NMR)

The nuclear magnetic resonance (NMR) spectra of carbon and hydrogen were recorded on a nuclear spectrometer instrument (DPX 300, Bruker, Rheinstetten, Germany)

operating at 75 MHz for NMR ^{13}C and 300 MHz for NMR ^1H . Deuterated chloroform was used as a solvent in each sample at room temperature.

2.5. Resin-based dentin desensitizer formulation

A resinous dentin desensitizer was formulated containing 20 wt% CNME, 50 wt% triethyleneglycoldimethacrylate (TEGDMA), 28.5 wt% urethane dimethacrylate (UDMA), 0.5 wt% camphorquinone (CQ) and 1 wt% ethyl-4-dimethylamine benzoate (EDAB). Similar resin-based desensitizers were also formulated with 20 wt% of unsaturated cardanol (CNU) or 20 wt% CNE instead of CNME. As commercial controls, Gluma Desensitizer (Heraeus Kulzer, Hanau, Germany) was used, which is based on glutaraldehyde and hydroxyethyl methacrylate (HEMA), and One Coat Bond SL (Coltène/Whaledent Inc., Mahwah, USA) was employed as resin-based adhesive for desensitization.

2.6. Preparation of specimens

Forty nine extracted sound human third molars were used after approval by the Research Ethics Committee of Federal University of Ceará (protocol 1482602). They were stored in 0.1% thymol solution at 4°C for no longer than one month. Occlusal enamel and roots were removed using a slow-speed water-cooled diamond saw (Isomet 4000; Buehler, Lake Bluff, USA) in order to obtain a disk (0.9 ± 0.2 mm in thickness) from middle coronal dentin from each tooth as described by Sauro et al. in 2016 [15]. These specimens were wet-abraded using a 600-grit silicon carbide paper (30 s) to create a standard smear layer, that was subsequently removed using 17% EDTA (pH 7.4) for 2 minutes followed by an ultrasonic bath containing distilled water for 5 min. The dentin disks were randomly divided into the

groups (n=7). Group SL comprised the reference specimens, which were untreated with retained smear-layer. Group EDTA comprised control EDTA-treated specimens with opened dentin tubules (100% permeability) and that no desensitizing treatment was applied. Specimens in further groups were stored individually with moist paper to keep them hydrated. They were hydrated in distilled water for 30 minutes [16] before treatment as follows: group GLUMA was treated with Gluma Desensitizer; group OCB was treated with One Coat Bond SL; group CNU was treated with the resin-based desensitizer containing unsaturated cardanol; group CNE was treated with the resin-based desensitizer containing cardanol-epoxy and group CNME was treated with the resin-based desensitizer containing cardanol-methacrylate-epoxy. After treatment and initial investigation, two specimens of each group were exposed to acid challenge with 6 % citric acid for further evaluation [15].

2.7. Dentin desensitizing treatment

GLUMA and OCB were applied according to manufacturer's instructions as described in Table 1. Specimens treated with CNSL compounds were pretreated with absolute ethanol for 30 s and the experimental resin-based desensitizers with CNU, CNE or CNME were applied with microbrush for 20 s, gently air-dried, applied again for 20 s and light-cured for 40s using the LEDBiolux (Bio Art, São Carlos, São Paulo, Brazil). Afterwards, specimens of each group were immersed individually for 1 minute in a 12-well plate, with 6% citric acid. After the immersion, they were thoroughly rinsed with deionized water.

2.8. Dentine permeability evaluation

The rate of fluid flow was obtained using Flodec equipment (Flodec-System, Demarco Engineering, Switzerland) by recording measurements of hydraulic conductance (L_p). Specimens were attached to a plexiglass plate, penetrated with a stainless steel tube, with an exposed standard dentin surface, which were individually connected to the hydraulic pressure device. Fluid passed under a constant deionized water pressure of 15 cm H₂O (1.47 kPa). The movement of an air bubble inside a capillary tube in the hydraulic system was recorded during 5 minutes; the last 3 minutes records were used to obtain the L_p for each experimental condition [17].

After the immersion of all specimens into the EDTA solution, the initial L_p of each specimen was calculated, which were submitted to statistical analysis. Following, the dentin disks were grouped into the experimental groups ($n=3$) in order to obtain normal data ($p>0.05$) and no statistical difference among baseline permeability values. Subsequently, the specimens were wet-abraded on the occlusal side with 600-grit SiC paper for 30 s to create standardized smear layer, then L_p was measured to evaluate the minimum permeability. To obtain the maximum permeability ($L_p \text{ max} = 100\%$ was arbitrarily assigned), that allows an evaluation of the changes in dentin permeability after the application of treatments, all specimens were etched for 15s with 37% phosphoric acid solution, followed by rinsing with deionized water.

Moreover, the application of experimental materials on the dentin specimens was carried out as aforementioned. After treatments, hydraulic conductance was measured again and treatment permeability was expressed as a percentage ($L_p \%$) of the maximum L_p value (100%). Finally, each treated dentin disk was immersed in 6% citric acid solution for 60 s in order to evaluate the acid resistance of desensitizing treatments and the last L_p was performed after washing the acid. The means ($\%$ reduction) and standard deviations for each group were

calculated and the statistical analysis was performed with two-way ANOVA and Tukey's test ($p < 0.05$).

2.9. Scanning electron microscopy (SEM)

Four specimens per group were analyzed by scanning electron microscopy (SEM). They were prepared as cited in subsections 2.6 and 2.7 and used two specimens after treatment and two after acid challenge. Specimens were dehydrated in silica gel, mounted on stubs, gold-sputter coated and observed in SEM (Inspect S50, FEI Company, Amsterdam, Netherlands) operated at 20 kV. Representative scanning electron micrographs were taken at different magnifications and were chosen by two evaluators based on the frequently observed appearance of the dentin surface.

3. RESULTS

3.1. Characterization of CNU, CNE and CNME

Figure 2 illustrates the infrared spectra of CNU, CNE and CNME. The stretch of the C-O-C (oxirane ring) bond at 826 cm^{-1} is presented in CNE and CNME spectra. The spectra of CNU and CNE depict the absorption band at 3388 cm^{-1} , characteristic of vibrational stretch of the O-H bond of the phenol, which disappeared in CNME. Absorption bands at 1740 cm^{-1} and at 1238 cm^{-1} are referring to the bonds C=O and C-CO-O, respectively, occurring in CNME.

The ^1H NMR spectra (Figure 3a) of CNU showed a signal at the range of $\delta\ 2,75 - 3$, attributed to the oxirane ring of CNE and CNME, which was confirmed by the signal at the

range of 55 - 60 ppm in the ^{13}C NMR (Figure 3b). Between δ 5,5 - 6,5, signals referring to the vinylic hydrogens of methacrylate group of CNME are observed. The ^{13}C NMR confirmed the presence of the methacrylate group showing the signal at the range of 160 – 170 ppm, characteristic of the carbonyl (C=O).

3.2. Dentin permeability evaluation

The results of percentage reduction in dentinal fluid flow achieved by the desensitizing agents when compared to the baseline flow rate are illustrated in Figure 4. CNME showed the highest reduction in flow rate after treatment (87.1%). The application of OCB, CNU, CNE and CNME onto the dentin disks reduced dentine permeability with no statistical difference between them, whilst GLUMA induced the lowest reduction of the dentinal flow ($p < 0.05$). There was no statistical difference between before and after acid challenge within each desensitizing treatment.

3.3. SEM evaluation of the occlusion of dentinal tubules

Characteristic SEM images of the dentin surfaces on which the desensitizing materials were applied are shown in Figure 5. Different changes of the morphologies of the dentin surfaces were observed according to the groups. GLUMA presented partially occluded tubules (Fig. 5c), which were virtually all exposed after acid challenge (Fig. 5d). OCB showed occluded surface with some water droplets (Fig. 5e), and some porosities after citric acid (Fig. 5f). CNU and CNE presented occluded dentin tubules after treatment (Fig. 5g and Fig. 5i, respectively), but they were partially removed after acid, showing some patent tubules

(Fig. 5h and Fig. 5j, respectively). CNME produced an homogenous and occluded surface (Fig. 5k), even after acid challenge (Fig. 5l).

4. DISCUSSION

The present study evaluated the effectiveness of dentinal tubule occlusion among desensitizing agents, which depicted different degrees of occlusion. Therefore, hypothesis (1) needs to be accepted. Besides, the acid resistance of these agents was evaluated, which fully accomplished only by the new monomer. Consequently, the hypothesis (2) also requires acceptance.

The CNME monomer was synthesized via a two-step procedure (Fig. 1). In the first step, the intermediary CNE was successfully achieved, by means of an adaptation of a previously published protocol [18]. The second step was the esterification of the phenolic hydroxyl in CNE with methacryloyl chloride, in order to afford the final desired CNME in high yields (>75%). The monomers were isolated and characterized by FTIR, ^1H and ^{13}C NMR. All spectra clearly show the functionalization of unsaturation with an oxirane ring (CNE and CNME) and of the phenol moiety with a methacrylate pendant (CNME) (Fig. 2 and 3). By the author's knowledge, this two-step reaction to synthesize dental monomers has not been reported in the literature so far. Furthermore, this is the first study investigating a dental monomer synthesized from CNSL compounds.

The influence of desensitizing agents on dentin permeability was tested with a Flodec computerized device. After introducing an air bubble in the system, the linear displacement of the bubble within the glass capillary was measured. This movement occurs by water pressure through the discs at simulated pulpal pressure, once only a low, physiological pressure is suggested to be suitable for measuring hydraulic conductance in dentin [19]. This information

was transmitted by microflow sensors to a computer connected to the equipment, which converts by software this displacement to rate of fluid flow.

GLUMA revealed significant lower reduction of the dentinal flow when compared to the further agents (Fig. 4). This result was also found in other study [20], which found that photocurable resin desensitizers (Seal & Protect; Dentsply Caulk, Milford, DE, USA) demonstrates greater reduction on permeability than Gluma Desensitizer. The investigation of Camps et al. in 1998 [21] may provide an explanation for this result, as they found that when tubules were filled with phosphate-buffered saline (PBS), it was observed an decrease in hydraulic conductance in dentin disks treated with Gluma desensitizing agent. Contrariwise, other study [22], even using PBS, revealed the same amount of reduction in permeability by Gluma and Seal & Protect, but they showed the highest hydraulic conductance (less than 40% of permeability reduction) among the tested agents. The present study did not use PBS or simulated body fluid. Therefore, the mechanism of precipitation of proteins by glutaraldehyde may have been negatively affected by the use of deionized water. Yet, it is important to remember that besides plasma proteins, there are many other sources of proteins such as collagen and non-collagenous proteins from dentin. Nevertheless, the use of PBS or simulated body fluid as a dentinal tubular fluid could result in sedimentation in the glass capillary what would impair consistency of the results. This is the reason why deionized water was chosen for this study.

The SEM images after the application of GLUMA (Fig. 5c) revealed only minor occlusion of tubules demonstrated by the decrease in tubule diameter, which became wide-open after acid exposure (Fig. 5d). GLUMA possesses low acid dissolution resistance [8], which may be explained by its hydrophilic components that can be easily removed or degraded in acidic environment. It is proposed that during the reaction between amino group-containing substances in dentin and glutaraldehyde, the polymerization of HEMA take place

and start the formation of a HEMA polymer [23]. Nevertheless, the leachability of HEMA is well-known due to its small molecular weight and hydrophilicity, which indeed may contribute to higher dissolution in acid solutions. Clinically this implicates in many returns of patients to re-apply the desensitizing agent, thereby increasing the costs and reducing the satisfaction with treatment.

The further desensitizers obtained statistically similar reduction on dentinal fluid flow. However, CNME monomer achieved a numerically higher reduction on permeability than the others, especially when compared to OCB, which presented an intermediary reduction (Fig. 4). OCB is a water-based two-step etch-and-rinse adhesive chosen for this study due to great bonding performance and resistance to thermocycling degradation [24]. Moreover, OCB contains HEMA in its composition (similar to GLUMA) and water as a solvent, thus, it is interesting to investigate the resistance of a relatively hydrophilic adhesive to acid challenge. The presence of these hydrophilic compounds may lead to higher permeability due to leaching of HEMA or even a hydrolytic degradation of the polymer [25]. On the other hand, CNME is a hydrophobic monomer that can create a regular layer thereby preventing these types of degradation.

The survey of Brunton et al. [8] revealed a level of acid resistance of OCB. On the other hand, in this study OCB exhibited great amount of water droplets before and after acid challenge (Fig. 5e and 5f) on SEM, also depicting signs of adhesive layer degradation (Fig. 5f). The water permeability of simplified hydrophilic dental adhesives resembles permeable membranes, which allows higher fluid diffusion [26]. Indeed, in a clinical point of view, the longevity of desensitizing treatment may be jeopardized by such imperfections [27].

The desensitizing containing unsaturated cardanol depicted a corrugated layer (Fig. 5g) due to an incomplete polymerization. It is expected that only methacrylate monomers have been light-cured and unsaturated cardanol remained unchanged within the polymer

formed. The effective antioxidant role of phenols of the CNSL has been evidenced [28] and may play a role on such incomplete polymerization of desensitizer. This defective and superficial layer was removed after acid, although some tubules remained partially occluded (Fig. 5h). The desensitizing containing the intermediary CNE exhibited a layer with clear phase separation (Fig. 5i). This could be due to the presence of the hydroxyl functionality of cardanol-epoxy pendant to aromatic ring that can act as a hydrophilic site permeating the hydrophobic UDMA-polymer. After acid challenge, the entrance of the tubules was also exposed, most likely caused by hydrolytic degradation of CNE (Fig. 5j), which does not participate on methacrylate co-polymerization due to the absence of such polymerizable functionality. Nevertheless, CNE showed higher occlusion after acid than CNU, thanks likely to an increase of crosslinking obtained by the acid-catalyzed hydrolysis of epoxides [13,14].

The desensitizing containing the final monomer CNME attained uniform and occluded layer before and after acid (Fig. 5k and 5l). CNME methacrylate functionality ensured the regular photo-polymerization and formation of a homogenous polymer. Furthermore, methacrylate removed the hydrophilic hydroxyl and, consequently, generated a more hydrophobic monomer. This hydrophobicity yields a polymer with lower wettability, water sorption, water droplets and hydrolytic degradation than the hydrophilic ones [25]. Also, the opening of the oxirane ring in acid environment and the resulting increased crosslinking might create a smart material [29], which becomes more resistant in contact with many different acids from the diet of patients over the years.

CNME monomer was synthesized through a simplified procedure and emerges as a potential dental monomer that can add value to a natural by-product from the cashew nut industrial processing, which is produced in large scale (1.000.000 tonnes in 2013) [11]. Besides, it is a HEMA-free desensitizer, which might be a safer option to reduce dentin

sensitivity [7]. Furthermore, CNME confirmed that its hydrophobicity and acid-resistance developed a potential long-lasting desensitizing agent, improving the material over time.

5. CONCLUSION

CNME showed a significant reduction of dentin permeability and a uniform occluded surface even after acid exposure, suggesting that it may be a suitable acid-resistant treatment option for dentine hypersensitivity.

REFERENCES

- [1] Addy M, Dowell P. Dentine hypersensitivity-A review. *J Clin Periodontol* 1983; 10(4): 351-63.
- [2] Cartwright RB. Dentinal hypersensitivity: a narrative review. *Community Dent Health* 2014; 31(1): 15-20.
- [3] Brännström M, Lindén LÅ, Åström A. The hydrodynamics of the dental tubule and of pulp fluid. A discussion of its significance in relation to dentinal sensitivity. *Caries Res* 1967; 1(4), 310-7.
- [4] Mantzourani M., Sharma D. Dentine sensitivity: past, present and future. *J Dent* 2013; 41(Suppl. 4): S3-S17.
- [5] Tian L, Peng C, Shi Y, Guo X, Zhong B, Qi J, et al. Effect of mesoporous silica nanoparticles on dentinal tubule occlusion: An in vitro study using SEM and image analysis. *Dent Mater J* 2014; 33(1): 125-32.
- [6] Lee BS, Tsai HY, Tsai YL, Lan WH, Lin CP. In vitro study of DP-bioglass paste for treatment of dentin hypersensitivity. *Dent Mater J* 2005; 24(4): 562-9.
- [7] Scheffel DLS, Soares DG, Basso FG, de Souza Costa CA, Pashley DH, Hebling J. Transdentinal cytotoxicity of glutaraldehyde on odontoblast-like cells. *J Dent* 2015; 43(8): 997-1006.
- [8] Brunton PA, Kalsi KS, Watts DC, Wilson NHF. Resistance of two dentin-bonding agents and a dentin desensitizer to ^{acid} erosion in vitro. *Dent Mater* 2000; 16(5): 351-5.
- [9] Bedran-Russo AK, Pauli GF, Chen SN, McAlpine J, Castellán CS, Phansalkar RS, et al. Dentin biomodification: strategies, renewable resources and clinical applications. *Dent Mater* 2014; 30(1): 62-76.
- [10] Moreira MA, Souza NO, Sousa RS, Freitas DQ, Lemos MV, De Paula DM, et al. Efficacy of new natural biomodification agents from Anacardiaceae extracts on dentin collagen cross-linking. *Dent Mater* 2017; 33(10): 1103-9.
- [11] Lomonaco D, Mele G, Mazzetto SE. Cashew Nutshell Liquid (CNSL): From an Agro-industrial Waste to a Sustainable Alternative to Petrochemical Resources. In: Anilkumar P (eds). *Cashew Nut Shell Liquid: A Gold Field for Functional Materials*. 1st ed. Springer International Publishing; 2017, p. 19-38.
- [12] Leite AS, Dantas AF, Oliveira GLS, Gomes Júnior AL, de Lima SG, Citó AMGL, et al. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 1-16.

- [13] Muniz Filho RCD, Alves de Sousa SA, Pereira FS, Ferreira MMC. Theoretical study of acid-catalyzed hydrolysis of epoxides. *J Phys Chem A* 2010; 114(15): 5187-94.
- [14] Salimon J, Abdullah BM, Yusop RM, Salih N, Yousif E. Synthesis and optimization ring opening of monoepoxide linoleic acid using p-Toluenesulfonic acid. *Springerplus* 2013; 2(1): 429.
- [15] Sauro S, Lin CY, Bikker FJ, Cama G, Dubruel P, Soria JM, et al. Di-Calcium Phosphate and Phytosphingosine as an Innovative Acid-Resistant Treatment to Occlude Dentine Tubules. *Caries Res* 2016; 50(3): 303-9.
- [16] Eliades G, Mantzourani M, Labella R, Mutti B, Sharma D. Interactions of dentine desensitisers with human dentine: morphology and composition. *J Dent* 2013; 41(Suppl. 4): S28-S39.
- [17] Calabria M, Porfirio R, Fernandes S, Wang L, Buzalaf M, Pereira JC, et al. Comparative in vitro effect of TiF₄ to NaF and potassium oxalate on reduction of dentin hydraulic conductance. *Oper Dent* 2014; 39(4): 427-32.
- [18] Suresh KI. Rigid polyurethane foams from cardanol: synthesis, structural characterization, and evaluation of polyol and foam properties. *ACS Sustainable Chem Eng* 2012; 1(2): 232-42.
- [19] Ishihata H, Kanehira M, Finger WJ, Takahashi H, Tomita M, Sasaki K. Effect of two desensitizing agents on dentin permeability in vitro. *J Appl Oral Sci* 2017; 25(1): 34-41.
- [20] Kim SY, Kim EJ, Kim DS, Lee IB. The evaluation of dentinal tubule occlusion by desensitizing agents: a real-time measurement of dentinal fluid flow rate and scanning electron microscopy. *Oper Dent* 2013; 38(4): 419-28.
- [21] Camps J, Pizant S, Dejoux J, Franquin JC. Effects of desensitizing agents on human dentin permeability. *Am J Dent* 1998; 11(6): 286-90.
- [22] Kolker JL, Vargas MA, Armstrong SR, Dawson DV. Effect of desensitizing agents on dentin permeability and dentin tubule occlusion. *J Adhes Dent* 2002; 4(3): 211-21.
- [23] Munksgaard EC. Amine-induced polymerization of aqueous HEMA/aldehyde during action as a dentin bonding agent. *J Dent Res* 1990; 69(6):1236-9.
- [24] Dos Santos PA, Garcia PPNS, Palma-Dibb RG. Shear bond strength of adhesive systems to enamel and dentin. Thermocycling influence. *J Mater Sci Mater Med* 2005; 16(8): 727-32.
- [25] Feitosa VP, Sauro S, Ogliari FA, Stansbury JW, Carpenter GH, Watson TF, et al. The role of spacer carbon chain in acidic functional monomers on the physicochemical properties of self-etch dental adhesives. *J Dent* 2014; 42(5): 565-74.

- [26] Malacarne-Zanon J, Andrade e Silva SM, Wang L, de Goes MF, Martins AL, Narvaes-Romani EO, et al. Permeability of dental adhesives – A SEM assessment. *Eur J Dent* 2010; 4(4), 429-39.
- [27] Tay FR, Pashley DH, Hiraishi N, Imazato S, Rueggeberg FA, Salz U, et al. Tubular occlusion prevents water-treeing and through-and-through fluid movement in a single-bottle, one-step self-etch adhesive model. *J Dent Res* 2005; 84(10): 891-6.
- [28] Maia FJN, Clemente CS, Oliveira TMBF, Lomonaco D, Oliveira TIS, Almeida MO, et al. Electrochemical and computational studies of phenolic antioxidants from cashew nut shell liquid. *Electrochim Acta* 2012; 79: 67-73.
- [29] Ge X, Ye Q, Song, L, Misra A, Spencer P. Synthesis and evaluation of novel siloxane-methacrylate monomers used as dentin adhesives. *Dent Mater* 2014; 30(9): 1073-87.

TABLES

Table 1: Commercial desensitizing agents and application procedures.

| Desensitizing agent | Components | Procedure | Manufacturer |
|-----------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| Gluma Desensitizer (GLUMA) | Aqueous solution containing 5% glutaraldehyde and 35% HEMA | Apply and leave for 60 s, dry, rinse | Hereaus Kulzer, Hanau, Germany |
| One Coat Bond SL (OCB) | Methacrylate ^a , polyalkenoat methacryliert ^a , water | Apply (dwell for 20s), gentle air, light-cure* (30 s) | Coltène/Whaledent Inc., Mahwah, USA |

HEMA: 2-hydroxyethyl methacrylate.

^aNot provided by the manufacturer.

*LED Biolux (BioArt, São Carlos, São Paulo, Brazil).

FIGURES

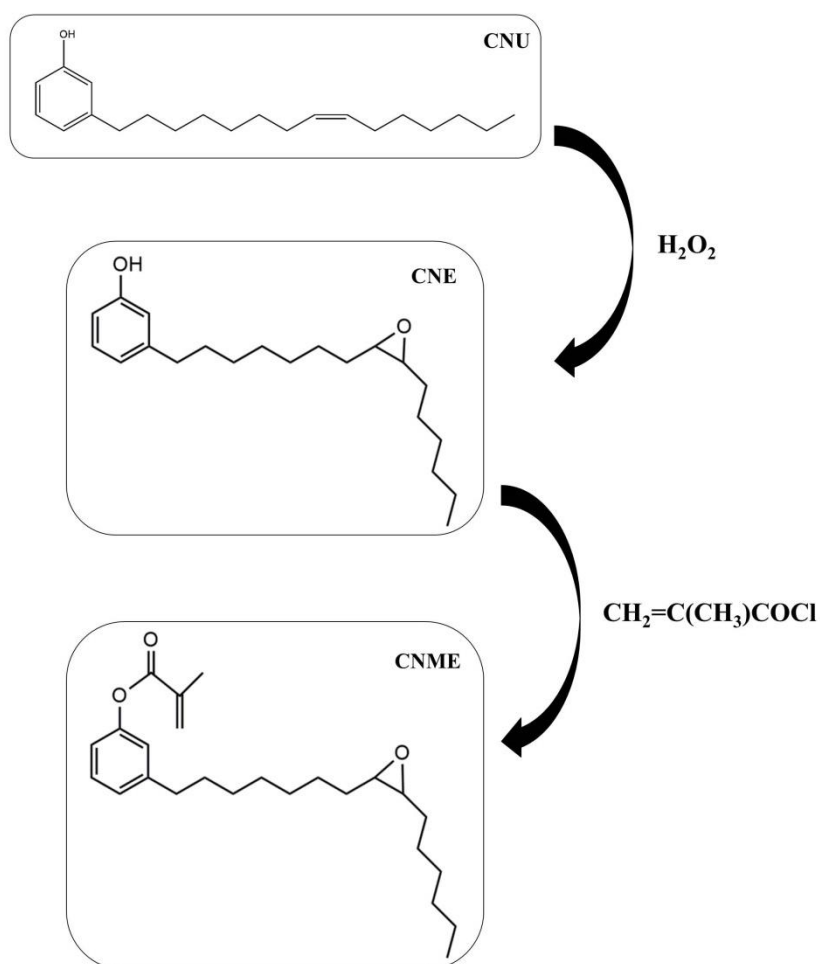


Figure 1 – Synthetic route: unsaturated cardanol (CNU) was epoxidized with hydrogen peroxide, using formic acid as a catalyst, in order to incorporate an oxirane ring where the unsaturation was located and form cardanol-epoxy (CNE). CNE was esterified with methacryloyl chloride, in the presence of triethylamine as a catalyst, to incorporate one methacrylate functionality where the hydroxyl was located and to obtain the final monomer cardanol-methacrylate-epoxy (CNME).

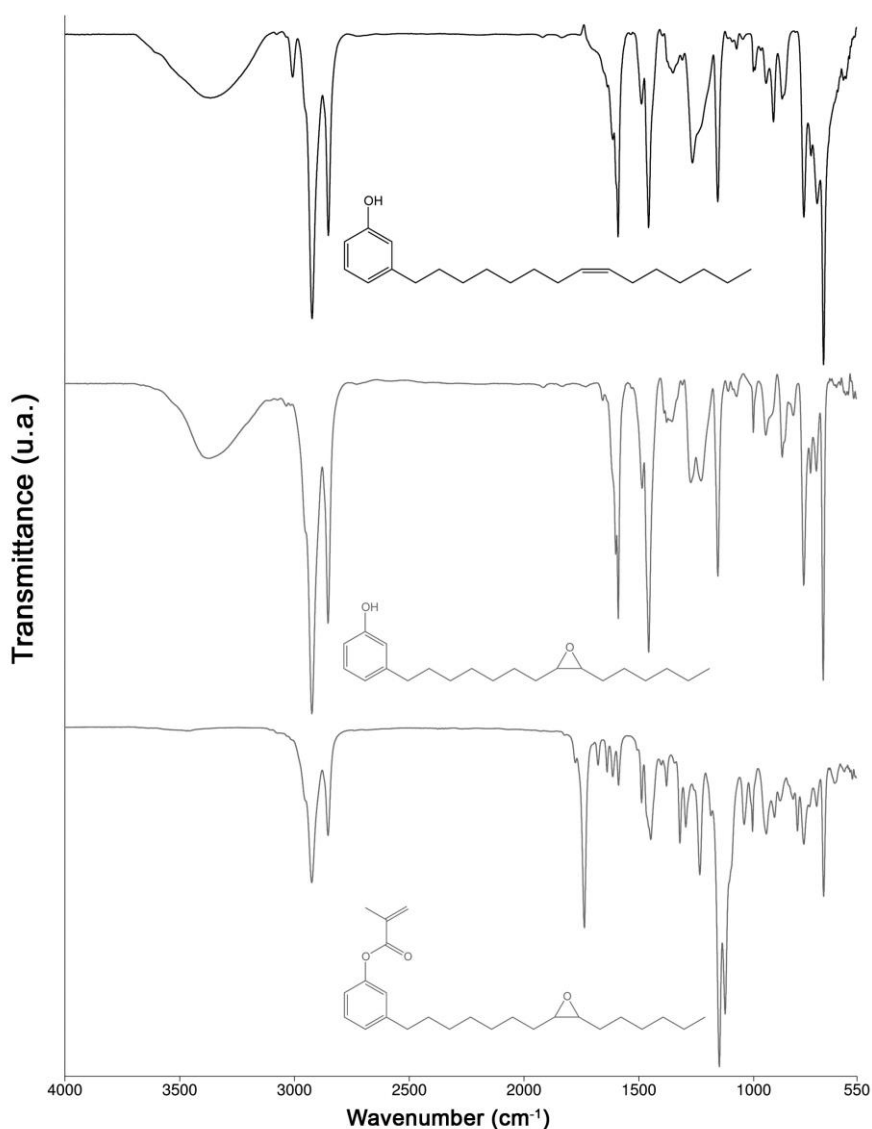


Figure 2 – FTIR spectra obtained from the monomers unsaturated cardanol (CNU - top spectrum), cardanol-epoxy (CNE – middle spectrum) and cardanol-methacrylate-epoxy (CNME – bottom spectrum). The stretch of the C-H sp^2 (aliphatic) bond at 3009 cm^{-1} , is only observed in CNU. The stretch of the C-O-C (oxirane ring) bond at 826 cm^{-1} is presented in CNE and CNME spectra, demonstrating the successful epoxidation. The spectra of CNU and CNE shows the absorption band at 3388 cm^{-1} , characteristic of vibrational stretch of the O-H bond of the phenol, that has disappeared in CNME. The absorptions bands at 1740 cm^{-1} and at 1238 cm^{-1} referring to the bonds C=O (carbonyl from methacrylate) and C-CO-O, respectively, occurred only in CNME.

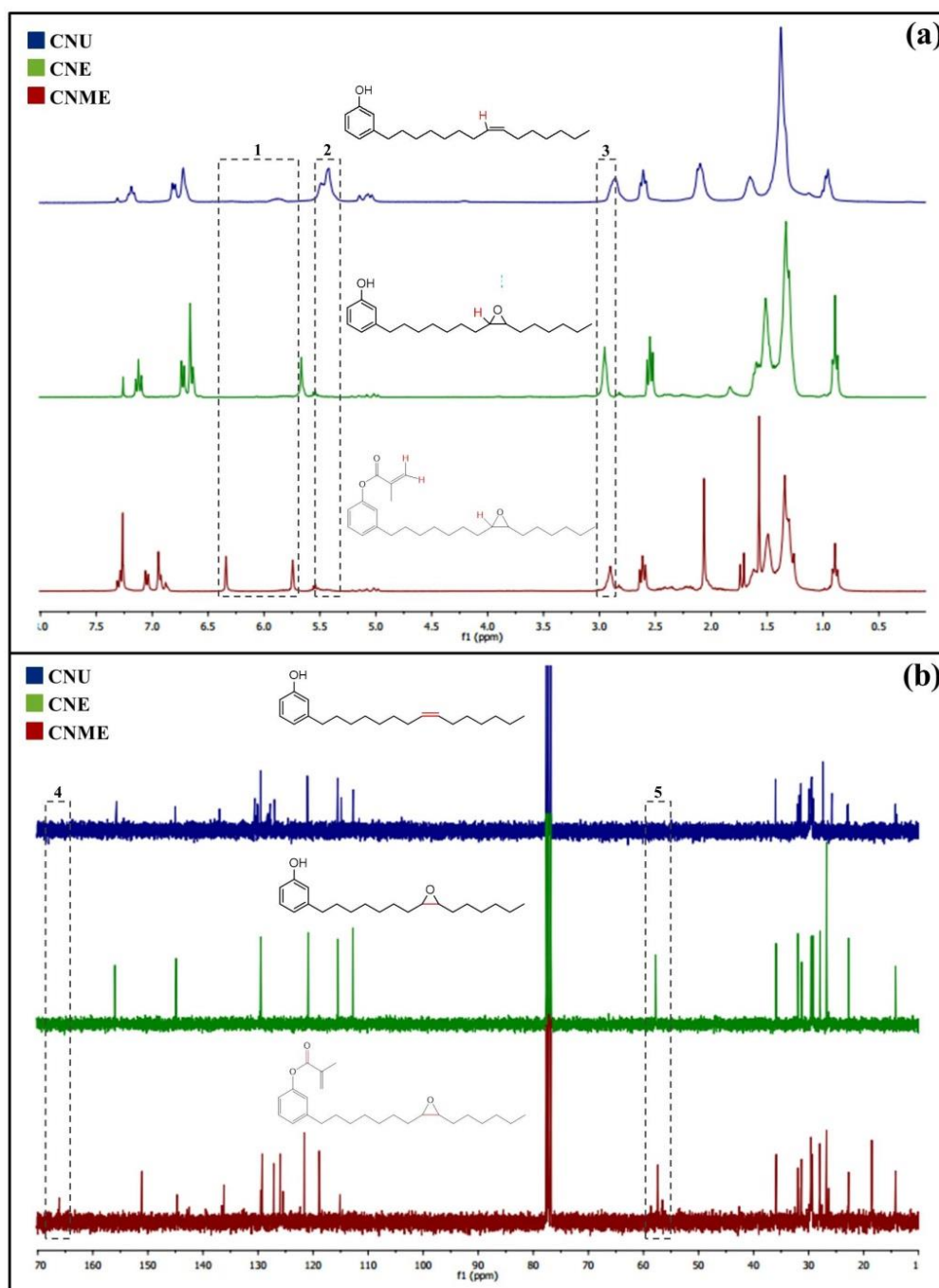


Figure 3 – ^1H NMR (a) and ^{13}C NMR (b) spectra of the monomers cardanol unsaturated (CNU - blue spectrum), cardanol-epoxy (CNE – green spectrum) and cardanol-methacrylate-epoxy (CNME – red spectrum). CNU showed a signal at the range of δ 5 – 6 (Fig. 3a - dotted rectangle 2) relative to the olefinics hydrogens of the lateral chain, that was absent in CNE and CNME. The signal at the range of δ 2,75 – 3 (Fig. 3a - dotted rectangle 3) is attributed to

the oxirane ring of CNE and CNME, which was confirmed by the signal at the range of 55 - 60 ppm in ^{13}C NMR (Fig. 3b – dotted rectangle 5). Between δ 5,5 - 6,5 (Fig. 3a - dotted rectangle 1) the signals referring to the vinylic hydrogens of methacrylate group of CNME may be observed. The ^3C NMR confirmed the presence of the methacrylate group showing the signal at the range of 160 – 170 ppm (Fig. 3b – dotted rectangle 4), characteristic of the carbonyl (C=O).

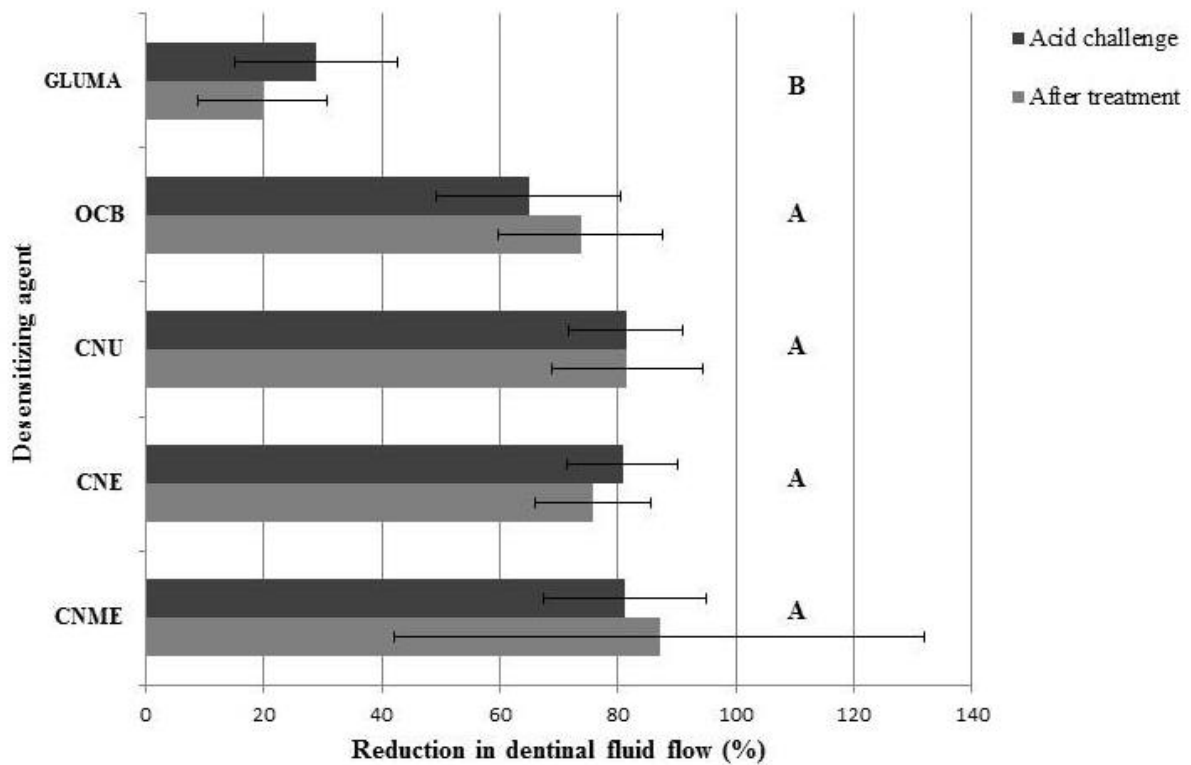


Figure 4 – Means and standard deviations of the reduction in dentinal fluid flow (%) values after treatment and after acid challenge. Different capital letters indicate significant differences between the five desensitizing agents ($p < 0.05$). No statistical difference was found after treatment and after acid challenge within each desensitizer ($p > 0.05$). Numerically, CNME showed the highest reduction in dentinal flow rate after treatment (87.1%). GLUMA induced the lowest reduction of the dentinal flow when compared to further products ($p < 0.05$), which were statistically similar. GLUMA - Gluma Desensitizer, OCB - One Coat Bond SL, CNU - unsaturated cardanol, CNE - cardanol-epoxy, CNME - cardanol-methacrylate-epoxy.

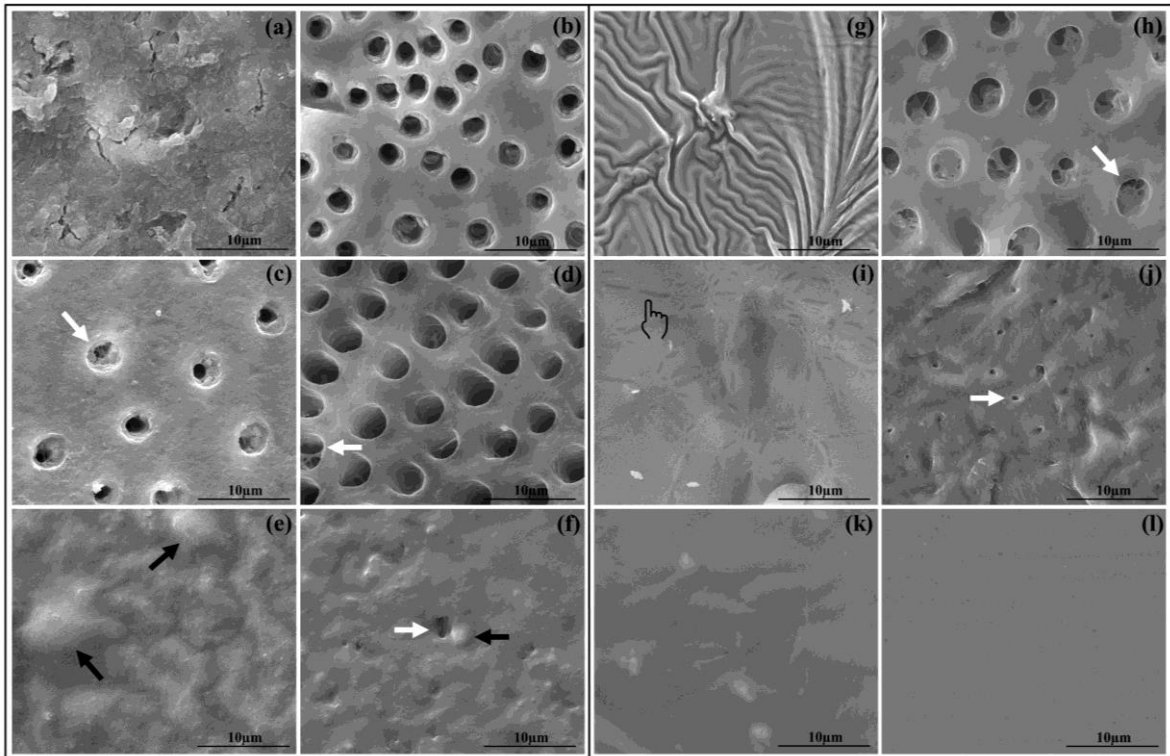


Fig. 5 - SEM micrographs depicting the most common features of dentin surfaces after treatment and after acid challenge with 6% citric acid. White arrows indicate partially occluded dentinal tubules, while black arrows are designated for water droplets. The pointer is indicating phase separation. The different groups are divided as follows: (a) retained smear-layer, (b) EDTA-treated only, with opened dentin tubules, (c) dentin surface treated with Gluma Desensitizer (GLUMA), (d) GLUMA-treated dentin after acid challenge, (e) surface treated with One Coat Bond SL (OCB), (f) OCB-treated dentin after acid, (g) dentin surface treated with desensitizer containing unsaturated cardanol (CNU), (h) CNU-treated specimens after acid, (i) surface treated with desensitizer containing cardanol-epoxy (CNE), (j) CNE-treated specimens after acid, (k) surface treated with desensitizer containing cardanol-methacrylate-epoxy (CNME) and (l) CNME-treated specimens after acid. SEM demonstrated that initially GLUMA only partially occluded the tubules (c) but showed almost complete dentin exposure after acid challenge (d). OCB created an occluded surface, but irregular due to a great amount of water droplets (observed in e and f). Besides, an initial degradation and

exposure of tubules were noted (f). CNU covered the dentin surface with a frilled film thanks to its incomplete polymerization (g), the reason why it was partially removed after acid (h). CNE showed phase separation on occluded surface (pointer in i), which facilitated the opening of tubules entrance after acid (j). CNME achieved a complete obliteration of the dentinal tubules, even after acid challenge, presenting a homogenous film (k, l).

4 CONCLUSÃO GERAL

Diante dos resultados obtidos nesse estudo, pode-se concluir que:

1. O intermediário cardanol epoxidado foi sintetizado com sucesso, através da epoxidação direta do LCCt, eliminando o passo de extração do cardanol insaturado. Além disso, a epoxidação foi aprimorada de forma a não mais empregar solventes e ser realizada em tempo reduzido. A esterificação foi obtida em elevados rendimentos, produzindo o monômero final cardanol metacrilato epoxidado (CNME).
2. CNME foi capaz de reduzir a permeabilidade dentinária e de promover a oclusão tubular, por meio da formação de uma camada homogênea sobre a dentina, que se manteve intacta após o desafio ácido.
3. Nas condições desse estudo *in vitro*, CNME apresentou-se como um dessensibilizante dentinário resinoso duradouro para o tratamento da hipersensibilidade dentinária.
4. Sugere-se que estudos clínicos venham a ser realizados para confirmação dos resultados obtidos no presente estudo *in vitro*.
5. Diante disso, surge um amplo leque de possíveis sínteses orgânicas a partir de derivados do LCC, que podem gerar monômeros para serem utilizados em diversas aplicações odontológicas.

REFERÊNCIAS

- BEDRAN-RUSSO, A. K. et al. Dentin biomodification: strategies, renewable resources and clinical applications. **Dent. Mater.**, v. 30, n. 1, p. 62-76, 2014.
- BRASIL. Levantamento Sistemático da Produção Agrícola: pesquisa mensal de previsão e acompanhamento das safras agrícolas no ano civil / Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro: IBGE, 2016. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/Producao_Agricola/Levantamento_Sistematico_da_Producao_Agricola_[mensal]/Fasciculo/lspa_201603.pdf>. Acesso em: abr. 2016.
- BRUNTON, P. A. et al. Resistance of two dentin-bonding agents and a dentin desensitizer to acid erosion in vitro. **Dent. Mater.**, v. 16, n. 5, p. 351-5, 2000.
- FAO – Organização das Nações Unidas para a Agricultura e a Alimentação. Codex Alimentarius Commission, 2016. Disponível em: <www.fao.org/fao-who-codexalimentarius>. Acesso em: nov. 2017.
- FEITOSA, V.P. et al. Impact of hydrophilicity and length of spacer chains on the bonding of functional monomers. **Dent. Mater.**, v. 30, n. 12, p. e317-23, 2014.
- LEE, BS. et al. In vitro study of DP-bioglass paste for treatment of dentin hypersensitivity. **Dent. Mater. J.**, v. 24, n. 4, p. 562-9, 2005.
- LEITE, A.S. et al. Evaluation of Toxic, Cytotoxic, Mutagenic, and Antimutagenic Activities of Natural and Technical Cashew Nut Shell Liquids Using the *Allium cepa* and *Artemia salina* Bioassays. **BioMed. Res. Int.**, v. 2015, p. 1-16, 2015.
- LOMONACO, D; MELE, G; MAZZETTO, S. E. Cashew Nutshell Liquid (CNSL): From an Agro-industrial Waste to a Sustainable Alternative to Petrochemical Resources. In: Anilkumar P (eds). Cashew Nut Shell Liquid: A Gold Field for Functional Materials. 1st ed. Springer International Publishing; 2017, p. 19-38.
- MANTZOURANI, M; SHARMA, D. Dentine sensitivity: past, present and future. **J. Dent.**, v. 41, p. S3-S17, 2013.
- MOREIRA, M. A. et al. Efficacy of new natural biomodification agents from Anacardiaceae extracts on dentin collagen cross-linking. **Dent. Mater.**, v. 33, n. 10, p. 1103-9, 2017.
- MUNIZ FILHO, R. C.D. et al. Theoretical study of acid-catalyzed hydrolysis of epoxides. **J. Phys. Chem. A.**, v. 114, n. 15, p. 5187-94, 2010.
- SALIMON, J. et al. Synthesis and optimization ring opening of monoepoxide linoleic acid using p-Toluenesulfonic acid. **Springerplus**, v. 2, n. 1, p. 429, 2013.
- SCHEFFEL, D. L. S. et al. Transdental cytotoxicity of glutaraldehyde on odontoblast-like cells. **J. Dent.**, v. 43, n. 8, p. 997-1006, 2015.

APÊNDICE A – TERMO DE DOAÇÃO DE DENTES HUMANOS

TERMO DE DOAÇÃO DE DENTES HUMANOS

Eu, _____,

RG _____, residente em _____, nº _____, na cidade de _____ aceito doar o(s) dente(s) _____, os quais foram armazenados em recipiente com solução fisiológica e sem identificação dos doadores, para a pesquisa intitulada **“SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MONÔMEROS DERIVADOS DO LÍQUIDO DA CASCA DA CASTANHA DE CAJU (LCC) PARA APLICAÇÕES ODONTOLÓGICAS”** sob responsabilidade da pesquisadora Madiana Magalhães Moreira. Estou ciente dos objetivos do projeto de pesquisa, que este foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará e que o(s) dente(s) foi(foram) extraído(s) por indicação terapêutica para a melhoria da minha saúde, como documentado em meu prontuário, fundamentando-se em exames clínicos e/ou radiográficos. Fui informado (a) que, caso não aceitasse doar os dentes para a pesquisa, meu tratamento não seria prejudicado. Fui informado (a) também que a minha identidade na divulgação dos resultados será preservada.

A qualquer momento poderei esclarecer minhas dúvidas com a pesquisadora Madiana Magalhães Moreira (+55 85 988039039) ou através do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará pelo telefone +55 85 33668346.

As informações acima mencionadas são verdadeiras e de minha inteira responsabilidade, sendo que estou ciente das suas eventuais repercussões cíveis e penais.

Fortaleza, ___ de _____ de _____.

Assinatura do(a) doador(a): _____

Assinatura da pesquisadora responsável: _____

CRO: _____

ANEXO A – SEGUIMENTO DO REGIMENTO INTERNO

CAPÍTULO VI

DOS EXAMES E DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO E TESE

Art. 45 - O Exame Geral de Qualificação de que trata o *Artigo 50 das Normas para os Cursos de Pós-Graduação da UFC* deverá ser realizado perante uma comissão julgadora composta de no mínimo 03 (três) membros efetivos e um suplente, tendo o orientador como seu presidente.

§1º - O Exame Geral de Qualificação deverá ser realizado antes da matrícula na atividade acadêmica dissertação ou tese e será composto por duas fases. A primeira constará da defesa do projeto de pesquisa, a qual deverá ser realizada até seis meses após o ingresso no curso (nível Mestrado) ou até 12 meses (nível Doutorado). A segunda fase constará da defesa da pesquisa (uma pré-defesa) e deverá ser realizada até 45 dias antes da defesa da dissertação ou da tese.

§2º - As duas fases do Exame Geral de Qualificação constarão de sessão pública com: (1) aula expositiva com duração de 30 a 40 minutos; (2) arguição pelos membros da banca avaliadora com duração de 20 minutos para cada componente desta, bem como 20 minutos destinados às respostas do aluno para cada avaliador.

§3º - As bancas das duas fases do Exame Geral de Qualificação serão compostas por 2 (dois) avaliadores e pelo orientador.

§4º - No caso de não cumprimento do prazo estipulado no §1º, o orientador deverá encaminhar à coordenação do PPGO, antes de seu vencimento e ouvido o aluno, solicitação de ampliação do prazo, mediante justificativa e descrição da etapa de desenvolvimento do projeto.

§5º - O aluno que não obtiver aprovação no Exame Geral de Qualificação terá direito à nova oportunidade, com data a ser definida pela Coordenação do PPGO.

§6º - O aluno só poderá defender a dissertação ou tese após aprovação no Exame Geral de Qualificação de que trata este artigo.

Art. 46 – As dissertações e as teses apresentadas ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará poderão ser produzidas em formato alternativo ou tradicional. O formato

9

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM

alternativo estabelece: a critério do orientador e com a aprovação da Coordenação do Programa, que os capítulos poderão conter cópias de artigos e/ou relatórios de patentes de autoria ou coautoria do candidato, publicados ou submetidos para publicação em revistas científicas, escritos no idioma exigido pelo veículo de divulgação.

§1º - O orientador e o candidato deverão verificar junto às editoras a possibilidade de inclusão dos artigos na dissertação ou tese, em atendimento à legislação que rege o direito autoral, obtendo, se necessária, a competente autorização, deverão assinar declaração de que não estão infringindo o direito autoral transferido à editora.

§2º - A dissertação e a tese em formatos tradicionais ou formatos alternativos deverão seguir as normas preconizadas pelo Guia para Normalização de Trabalhos Acadêmicos da Biblioteca Universitária disponível no sítio <http://www.biblioteca.ufc.br>. As partes específicas do formato alternativo deverão ser feitas em concordância com o *Manual de Normalização para Defesa de dissertação de Mestrado e tese de Doutorado no formato Alternativo do PPGO*, disponível no sítio <http://www.ppgo.ufc.br>.

§3º - As dissertações defendidas no formato alternativo deverão constar de, no mínimo, 01(um) capítulo, enquanto que as teses no mesmo formato deverão constar de, no mínimo, 02 (dois) capítulos.

§4º - Admite-se que a dissertação ou a tese sejam escritas e/ou defendidas em língua estrangeira seguindo as diretrizes definidas no regimento interno do Programa;

ANEXO B – PROTOCOLO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO CARDOL-METACRILATO E O EFEITO DE SUA APLICAÇÃO SOBRE AS PROPRIEDADES MECÂNICAS DA DENTINA E DA INTERFACE ADESIVA

Pesquisador: MARIO AUREO GOMES MOREIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52463116.0.0000.5054

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.482.602

Apresentação do Projeto:

Será feita uma avaliação da atividade antibacteriana do cardol incorporado com radical metacrilato (monômero cardol-metacrilato) em diferentes concentrações sobre a formação e o desenvolvimento de biofilmes de *Streptococcus mutans* (através de análise com microscopia confocal com corantes live/dead e microscopia eletrônica de varredura), sua ação sobre propriedades superficiais de adesivos sobre a dentina (através de medidas de ângulos de contato) e mecânicas da dentina (nanodureza e módulo de elasticidade) e sua influência quando aplicado como primer e incorporado a um sistema adesivo (Single Bond Universal - 3M-ESPE, St Paul, EUA) sobre a resistência de união ao microcissalhamento. A adesão entre sistemas adesivos e a dentina acontece predominantemente por retenção micromecânica através da penetração desses materiais no emaranhado de fibras colágenas expostas na dentina parcialmente ou completamente desmineralizada. Essa interação entre material adesivo e substrato dentinário faz surgir na interface adesiva uma região com características mistas chamada de camada híbrida. A matriz de colágeno e a camada híbrida são estruturas suscetíveis à biodegradação. A biomodificação das fibrilas colágenas da dentina, com o intuito de melhorar as propriedades mecânicas da camada híbrida e proteger a interface adesiva de fatores de degradação como a ação de proteases endógenas (metaloproteinases da matriz-MMPs e catepsinas) e de outros fatores externos, tem

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 1.482.602

sido uma das estratégias mais estudadas atualmente e é considerada um recurso importante na tentativa de estender a longevidade da adesão entre dentina e resina. O cardol é um dos principais compostos do líquido extraído da casca da castanha do caju e, dentre várias outras propriedades, apresenta potencial antimicrobiano e de biomodificação da dentina. Os objetivos deste projeto de pesquisa são avaliar a atividade antibacteriana do cardol incorporado com radical metacrilato (monômero cardol-metacrilato) em diferentes concentrações sobre a formação e o desenvolvimento de biofilmes de *Streptococcus mutans* (através de análise com microscopia confocal com corantes live/dead e microscopia eletrônica de varredura), sua ação sobre propriedades superficiais de adesivos sobre a dentina (através de medidas de ângulos de contato) e mecânicas da dentina (nanodureza e módulo de elasticidade) e sua influência quando aplicado como primer e incorporado a um sistema adesivo (Single Bond Universal - 3M-ESPE, St Paul, EUA) sobre a resistência de união ao microcissalhamento.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito do uso do cardol-metacrilato nas propriedades físico-químicas da dentina e da interface adesiva dentina-resina e seus potenciais efeitos antimicrobianos.

Objetivo Secundário:

Avaliar atividade antibacteriana do cardol-metacrilato na formação e desenvolvimento do biofilme de *Streptococcus mutans*; Mensurar a energia de superfície da dentina após a aplicação de primers de cardolmetacrilato; Avaliar (após 24 horas e 6 meses) o efeito da aplicação do cardolmetacrilato em diferentes concentrações como primer e incorporado a um sistema adesivo universal na resistência de união ao microcissalhamento; Mensurar (após 24h e 6 meses) a nanodureza da dentina, da camada de adesivo e da camada híbrida após a aplicação do cardol-metacrilato em diferentes concentrações como primer ou incorporado ao adesivo; Analisar o módulo de elasticidade da dentina desmineralizada após a aplicação do cardol-metacrilato em diferentes concentrações através de teste de flexão de três pontos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos envolvidos na pesquisa. Os dentes utilizados serão extraídos por razões que não envolvem a pesquisa e doados por pacientes. TRATA-SE DE ESTUDO LABORATORIAL SEM INTERVENÇÃO EM PACIENTES.

Benefícios:

Possibilidade de desenvolvimento de novos materiais adesivos que possam influenciar na

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3386-8344

E-mail: comepe@ufc.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ**



Continuação do Parecer: 1.482.602

durabilidade das restaurações odontológicas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de grande relevância para a área da dentística restauradora com possibilidade de ampliação de materiais nessa área restauradora.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou a dispensa do TCLE, termo de doação de dentes, declaração de custeio, projeto com anexos, carta de apreciação pelo comitê, declaração de concordância dos pesquisadores, folha de rosto, carta de autorização do local onde a pesquisa vai ser desenvolvida, currículo lattes e orçamento. O pesquisador atualizou cronograma e inclui termo de fiel depositário.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|---------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_488574.pdf | 31/03/2016 20:16:42 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO00.pdf | 31/03/2016 20:15:59 | MARIO AUREO GOMES MOREIRA | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMADEEXECUCAO.pdf | 31/03/2016 20:13:50 | MARIO AUREO GOMES MOREIRA | Aceito |
| Brochura Pesquisa | PROJETO.pdf | 31/03/2016 20:13:34 | MARIO AUREO GOMES MOREIRA | Aceito |
| Outros | termodefieeldepositario.jpeg | 31/03/2016 20:11:53 | MARIO AUREO GOMES MOREIRA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEdispensanovo.pdf | 13/01/2016 22:17:22 | MARIO AUREO GOMES MOREIRA | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaderostropdf.pdf | 06/01/2016 08:46:12 | MARIO AUREO GOMES MOREIRA | Aceito |
| Orçamento | ORCAMENTODOPROJETO.pdf | 03/01/2016 15:41:53 | MARIO AUREO GOMES MOREIRA | Aceito |
| Outros | cartadeencaminhamento.pdf | 03/01/2016 | MARIO AUREO | Aceito |

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 1.482.602

| | | | | |
|--|---------------------------------|------------------------|------------------------------|--------|
| Outros | cartadeencaminhamento.pdf | 09:59:43 | GOMES MOREIRA | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | declaracaodeconcordanciaufc.jpg | 03/01/2016 09:57:17 | MARIO AUREO GOMES MOREIRA | Aceito |
| Outros | declaracaodecusteio.pdf | 03/01/2016 09:53:56 | MARIO AUREO GOMES MOREIRA | Aceito |
| Outros | termodedoacaododentes.pdf | 03/01/2016 09:45:49 | MARIO AUREO GOMES MOREIRA | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Cartadeautorizacao.jpeg | 23/12/2015 12:04:26 | MARIO AUREO GOMES MOREIRA | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 07 de Abril de 2016

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br