

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

LÍVIA TOSI TREVELIN

Como aumentar a durabilidade das interfaces adesivas

Revisão de Literatura

São Paulo

2021

LÍVIA TOSI TREVELIN

Como aumentar a durabilidade das interfaces adesivas

Revisão de Literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Faculdade Sete Lagoas para obter
o Título de Especialista em Dentística

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Garófalo

São Paulo
2021

SUMÁRIO

RESUMO	-----	05
ABSTRACT	-----	06
INTRODUÇÃO	-----	07
OBJETIVOS	-----	09
REVISÃO DE LITERATURA	-----	10
DISCUSSÃO	-----	17
CONCLUSÃO	-----	20
REFERÊNCIAS	-----	22

Trevelin LT. Como aumentar a durabilidade das interfaces adesivas. Trabalho de conclusão de curso apresentada à Faculdade Sete Lagoas para obtenção do título de Especialista em Dentística.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Carlos Garófalo

Julgamento:

RESUMO

A adesão desempenha um papel fundamental na odontologia. Os sistemas adesivos são utilizados associados a compósitos para solucionar diversos problemas restauradores, sejam eles doenças, fraturas ou mesmo fatores estéticos. Além disso, os profissionais devem escolher o tipo de agente de união mais adequado para uso clínico, tanto para restaurações diretas quanto indiretas. Embora os agentes de união forneçam uma abordagem conservadora para as restaurações, até hoje as interfaces adesivas não duram tanto quanto os dentistas gostariam que durassem. Isso ocorre devido à degradação das interfaces adesivas ao longo do tempo. Esta revisão visa destacar estratégias que estão sendo utilizadas ou mesmo em desenvolvimento que poderiam proporcionar alguma melhoria adiando o processo de degradação e o conseqüentemente a falha da restauração. É fundamental que os profissionais se mantenham atualizados sobre as estratégias sugeridas para tentar neutralizar o máximo possível à degradação. Nenhum deles é absolutamente eficiente para resolver este problema, mas alguns deles podem aumentar a durabilidade das restaurações.

Palavras chave: Adesão; Condicionamento total; Autocondicionantes, Degradação; Cross-Linkers; Micropermeabilidade

ABSTRACT

Bonding plays a major role in dentistry. Adhesive systems are used associated to composites to solve many dental restorative issues. Moreover, professionals have to choose which type of bonding agents suits best for clinical use for both direct and indirect restorations. Although bonding agents provide conservative approach for restorations, until today adhesive interfaces do not last as much as dentists would like them to due to degradation. This review aims to highlight strategies that are being used or even in development which could provide some improvement postponing degradation process and the consequent failure. It's fundamental that professionals keep updated about the suggested strategies to try to counteract as much as possible degradation. None of them are absolutely efficient to solve this problem, but some of them can increase lifespan of restorations.

Keywords: Dentin-Bonding Agents; Etch-and-rinse Adhesives; Self-etch Adhesives; Degradation; Cross-Linkers; Micropermeability.

INTRODUÇÃO

Hoje em dia, as resinas compostas são consideradas o material de eleição para restaurações diretas de cavidades (Ferracene, 2011). O mecanismo de adesão é baseado em um processo de troca, na qual os minerais são removidos do tecido dental duro e substituídos por monômeros resinosos, formando ligações químicas e pelo embricamento mecânico criado nas porosidades (Marshall et al., 1997; Van Meerbeek et al., 2003; Van Meerbeek et al., 2006).

O condicionamento da superfície é um pré-requisito para o processo de adesão da resina às estruturas dentinárias. Na estratégia de condicione e lave, uma etapa separada de condicionamento ácido dissolve a fase mineral, expõe a rede de colágeno, onde os monômeros de resina se infiltram para formar a camada híbrida (Pashley et al., 2011). O ácido fosfórico (AF) (30–40%) é o condicionador de escolha para o esmalte e a dentina. Em curto tempo de aplicação, aumenta a área superficial, a molhabilidade superficial e a rugosidade (Zafar et al., 2015). O padrão de condicionamento e o baixo teor de água do esmalte condicionado com o ácido fosfórico favorecem a penetração da resina, resultando em uma adesão estável (Carvalho et al., 2012; Mahn et al., 2015).

Ao contrário, a dentina é intrinsecamente úmida (~ 20% v), composta de alto conteúdo orgânico (~ 30% v) e por um tecido altamente mineralizado (~ 50% v) (Marshall et al., 1997; Orrego et al., 2017) constituído por cristais de hidroxiapatita (Hap) que envolvem o arcabouço de colágeno, na qual desempenha um papel fundamental em restaurações adesivas (Bedran et al., 2017). O condicionamento com AF por 15 s resulta em profundidade de desmineralização de 5 µm e exposição de uma matriz extracelular de dentina rica em fibrilas de colágeno tipo I (Frassetto et al., 2016). Idealmente, o espaço intra e inter-fibrilar da matriz dentinária deve ser completamente preenchido pelo adesivo (Pashley et al., 2011; Van Meerbeek et al., 2003). No entanto, a incompleta infiltração de monômeros deixa a matriz de dentina exposta que é suscetível à degradação (Frassetto et al., 2016; Porto et al., 2018). Adicionalmente, a acidez do AF ativa as enzimas endógenas responsáveis por degradar as fibrilas de colágeno expostas; um componente chave da matriz dentinária para ancorar os monômeros resinosos (Tjaderhane et al., 2013; Porto et al., 2018).

É importante salientar que a profundidade da desmineralização da dentina não se correlaciona com a eficácia da adesão (Carvalho et al., 2012). Em vez disso, pode induzir mudança estrutural no colágeno (Zafar et al., 2015) e aumentar a micro e nanoporosidade na interface adesiva (Li et al., 2016; Frassetto et al., 2016; Porto et al., 2018).

Neste sentido, esforços devem ser empreendidos para aumentar a resistência de união de materiais adesivos aos tecidos dentais duros, uma vez que a literatura enfatiza fortemente que a durabilidade da adesão é o fator chave para a determinação do sucesso das restaurações em materiais resinosos (Altunsoy et al., 2015). Ainda neste âmbito, a resistência de união é afetada por diversos fatores, dentre eles o tipo de sistema adesivo, o tipo de tecido (esmalte ou dentina) e o método de preparo da cavidade (Bakry et al., 2009; Ali et al., 2013).

Assim sendo, a integridade da interface adesivo-dentina constitui-se um desafio para a odontologia restauradora, sendo necessário o uso de estratégias que aumentem a longevidade das restaurações. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura com artigos que abordassem estratégias para melhorar a durabilidade da interface adesiva.

OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi destacar as diferentes estratégias e mecanismos para aumentar a qualidade das interfaces adesivas e retardar o processo de degradação da camada híbrida, em particular com ênfase em conceitos de biossíntese e biomodificação dos constituintes orgânicos da dentina.

REVISÃO DE LITERATURA

A odontologia minimamente invasiva teve início após o advento da adesão aos substratos dentais quando Buonocore (1955) sugeriu o condicionamento ácido do esmalte dental. Um aumento significativo da adesão pode ser observado pelo autor nessa época, quando as resinas acrílicas ainda eram utilizadas como material restaurador estético. Sua hipótese foi baseada no corriqueiro emprego do ácido fosfórico do setor industrial com o objetivo de melhorar a adesão de tintas e materiais acrílicos em superfície metálica. Mais tarde tentaram estender a técnica de condicionamento à dentina, utilizando uma solução ácida clorídrica a 7% por 60 segundos. Entretanto, devido à natureza úmida da dentina e as características hidrofóbicas dos sistemas adesivos, os resultados de resistência de união foram frustrantes.

Gwinnett e Matsui (1967) mostraram a formação de prolongamentos de resina na superfície do esmalte condicionado, atribuindo a essas estruturas o principal mecanismo de união da resina ao esmalte. Segundo os autores, o condicionamento ácido foi capaz de promover na superfície do esmalte uma estrutura porosa cuja profundidade poderia variar de 5 a 50 μ m. Quando uma resina de baixa viscosidade foi aplicada sobre essa superfície, ela prontamente penetrou nas porosidades obtidas garantindo, após sua polimerização, uma retenção micromecânica com o esmalte. É importante salientar que desde o início, a união ao esmalte apresentou-se bastante eficiente e presível.

O mecanismo de adesão envolve basicamente um processo de troca, nas quais os minerais removidos do tecido dental duro são substituídos por monômeros resinosos, formando ligações químicas e interligando micromecanicamente ao substrato dental. Este biopolímero formado é denominado de camada híbrida (Van Meerbeek et al., 2003; Van Meerbeek et al., 2011).

A adesão realizada em esmalte apresenta resultados confiáveis e duráveis (Carvalho et al., 2012; Cechinn et al., 2018). Ocorre pela dissolução preferencial dos cristais interprismáticos, comumente realizados pelo ácido fosfórico, permitindo uma retenção micromecânica eficiente (Van Meerbeek et al., 2003; Bedran-Russo et al., 2017). Entretanto, o grande desafio encontra-se na dentina, que é um tecido heterogêneo com uma natureza úmida, composta por aproximadamente 70% de conteúdo mineral, por 20% de matriz e 10% de água por peso, respectivamente (Arola; Reprogel, 2006; Bedran-Russo et al., 2017). Durante a adesão à dentina, os monômeros

resinosos devem permear completamente as fibrilas colágenas expostas e desmineralizadas; caso contrário, levam à degradação da interface adesiva (Frasseto et al., 2016; Porto et al., 2018), resultando em uma camada híbrida inconsistente, uma vez que a profundidade de desmineralização é maior do que a infiltração dos monômeros resinosos (Li et al., 2016). Desta maneira, a interface resina-dentina é mais susceptível à degradação hidrolítica ocasionada ao longo do tempo (Frasseto et al., 2016).

Com o intuito de sanar as dificuldades encontradas com os sistemas do tipo Condicione e Lave, os sistemas adesivos autocondicionantes surgiram. Diferente dos adesivos do tipo Condicione e Lave, os adesivos autocondicionantes não requerem a aplicação prévia do agente condicionante; desta forma, a desmineralização do substrato ocorre de maneira simultânea com a ação do primer. Nesta abordagem, ocorre a dissolução parcial dos cristais de hidroxiapatita e a smear layer formada é incorporada à camada híbrida. Assim, a extensão e profundidade da zona desmineralizada das fibrilas colágenas são, teoricamente, incorporadas pelos monômeros resinosos (Favarão et al., 2017).

Esta técnica tem grande aceitação na Odontologia Restauradora devido à simplicidade de aplicação (menor tempo de aplicação e menos etapas) além de reduzir a sensibilidade do operador quanto ao grau de umidade da dentina (Akimoto et al., 2007; Peumans et al., 2005, 2010; Van Dijken et al., 2007). Outro benefício clínico importante dos adesivos autocondicionantes é a menor incidência de sensibilidade pós-operatória experimentada pelos pacientes (Perdigão et al., 2003; Tay et al., 2002).

Os sistemas autocondicionante são subdivididos em duas categorias, sistemas de componente hidrofílico estar associado ao ácido, em que os ésteres fosfatados são adicionados aos grupamentos carboxílicos dos monômeros resinosos, possibilitando a desmineralização do tecido dental duro e a infiltração dos componentes na dentina. O segundo passo, consiste na aplicação da resina hidrofóbica de baixa viscosidade para formar a camada híbrida. Já os sistemas de passo único combinam todos os componentes (ácido, primer e bond) em uma única solução (Van meerbeek et al., 2011; Favarão et al., 2017).

Estudos que comparam a resistência de união dessas duas categorias de sistemas autocondicionantes revelaram uma superioridade do sistema autocondicionante de dois passos (Peumans et al., 2005; Van Meerbeek et al., 2010). Tal fato pode ser justificado pela grande quantidade de componentes hidrofílicos presentes no sistema de passo único, que induz a absorção de água como resultado da substituição dos monômeros

resinosos hidrofílicos mesmo após a polimerização, que leva à degradação hidrolítica ao longo do tempo (Sauro et al., 2009; Malacarne et al., 2006; Ito et al., 2005). Adicionalmente, numerosos estudos relataram um aumento da nanoinfiltração na interface adesiva (Favarão et al., 2017), formação de microbolhas, formação de “árvores de água”, baixa conversão de polimerização e separação de fases quando esse sistema é empregado (Suppa et al., 2005). Isso ocorre devido a grande quantidade de água (Van Landuyt et al., 2008; Sauro et al., 2009) necessária para a desmineralização do tecido dental duro e para ionização dos monômeros ácidos presentes no sistema autocondicionante (Hashimoto et al., 2011).

Neste mesmo contexto de simplificação da técnica operatória e o desafio de proporcionar uma interface dentina-resina mais estável, surgiu uma nova classe de sistemas adesivos, conhecidos como universais, que podem ser utilizados no formato autocondicionante e condicione e lave, podendo ser aplicado em esmalte, dentina, materiais restauradores diretos e indiretos.

O adesivo universal é classificado como adesivo do tipo suave, na qual forma camada híbrida de aproximadamente 0,5 μm de espessura (pH 2; profundidade de interação de 0,5-1 μm) (Van Meerbeek et al., 2011; Boushell et al., 2016; Vermelho et al., 2017). Os adesivos dentro desta faixa de pH desmineralizam parcialmente a dentina, deixando uma quantidade substancial de cristais de hidroxiapatita em torno das fibrilas de colágeno (Tay; Pashley, 2001). O diferencial do sistema universal reside na capacidade de reidratar as fibrilas colágenas, pela presença do monômero fosforilado 10-MDP, que promove a acidez e torna seu mecanismo autocondicionante (Yoshida et al., 2012).

O sistema adesivo universal ainda contém em sua formulação o copolímero do ácido polialcenólico (Vitrebond), que promove uma adesão química decorrente da sua ligação com o cristal de hidroxiapatita que permaneceu em torno do colágeno parcialmente exposto (Peumans et al., 2010; Yoshida et al., 2012). Mais de 50% dos grupos carboxílicos presentes no copolímero Vitrebond são capazes de se unir à hidroxiapatita, substituindo os íons de fosfato presentes no substrato e realizar ligações iônicas com o cálcio (Perdigão et al., 2014; Bedran-Russo et al., 2017), formando nanocamadas que resultam na formação de uma camada híbrida diferenciada. Isso pode contribuir para a estabilidade e durabilidade das interfaces adesivas ao longo do tempo (Van Meerbeek et al., 2011; Boushell et al., 2016; Tsujimoto et al., 2017).

É importante salientar que mesmo o uso de sistemas adesivos mais brandos, a incompleta infiltração e encapsulamento das fibrilas colágenas pelos monômeros resinosos ocorrem. Assim como a própria degradação da camada resinosa protetora inerente ao tempo e fatores influentes podem causar a exposição destas fibras e consequentemente desorganização.

Apesar do grande desenvolvimento tecnológico que levou a melhoria dos sistemas adesivos e consequentemente dos procedimentos restauradores nos últimos anos, a interface adesiva continua sendo o elo fraco em uma restauração. Como a resistência de união está intimamente correlacionada com a qualidade da camada híbrida (De Munck et al., 2005), provavelmente mais do que a espessura ou morfologia desta, diferentes abordagens clínicas foram propostas para aumentar a penetração monomérica, diminuindo a taxa de sorção de água e também a degradação do colágeno. O uso de camadas adicionais de resinas hidrofóbicas (King et al., 2005), aplicações de múltiplas camadas (Pashley et al., 2002), maior evaporação de solventes (Van Landuyt et al., 2005), troca da saturação dentinária de água para etanol (Sadek et al., 2011), maior tempo de polimerização (Cadenaro et al., 2005), utilização de inibidores de MMP (Carrilho et al., 2007), são métodos que já mostraram aumentar a adesão entre compósitos e dentina.

Recentemente, métodos alternativos de biossíntese e biomodificação dos constituintes orgânicos da dentina, como as fibrilas colágenas passaram a ser investigados. Assim, a estratégia de enrijecer a rede de fibrilas colágenas por meio da indução de ligações cruzadas tornando-as mais resistentes, insolúveis e estáveis já foi abordada na literatura (BedranRusso et al., 2007)

As ligações cruzadas de colágeno endógeno são mediadas por reações não enzimáticas e enzimáticas. As ligações cruzadas não enzimáticas do colágeno são mediadas por processos de oxidação e glicação (Saito et al., 2010), enquanto as reações enzimáticas acontecem entre o telopeptídeo e as cadeias helicoidais triplas adjacentes (Takaluoma et al., 2007), que são mediadas por reações químicas através da ligação covalente da lisil oxidase (Knott et al., 1998; Reiser et al., 1992). Isso resulta na formação de ligações cruzadas inter, intramoleculares e microfibrilares (Knott et al., 1998; Rivera et al., 1993; Orgel et al., 2006; Bertassoni et al., 2012). Essas reações enzimáticas são à base da estabilidade do tecido, viscoelasticidade e resistência das fibrilas de colágeno (Vidal et al., 2016). Em particular, as ligações cruzadas intramoleculares fornecem principalmente bioestabilidade para a molécula de colágeno,

enquanto as ligações cruzadas intermoleculares e interfibrilares aumentam as propriedades mecânicas, além da bioestabilidade da fibrila (Vidal et al., 2014).

Os agentes de reticulação exógenos foram propostos para mimetizar as reticulações fisiológicas. Eles aumentam as propriedades intrínsecas do colágeno contra a degradação das colagenases por meio da indução da formação adicional de ligações cruzadas inter e intramoleculares (Han et al., 2003; Sung et al., 2003). As ligações cruzadas exógenas melhoram as propriedades biomecânicas e de bioestabilidade das fibrilas de colágeno (Bedran-Russo et al.,2014) e são mediadas por fontes de reação não enzimáticas, tais como agentes químicos (ou seja, glutaraldeído, cloridrato de carbodiimida e recursos naturais) e métodos físicos (Bedran-Russo et al.,2014).

Os métodos físicos são mediados por reação foto-oxidativa, geralmente por exposição à luz, como a radiação ultravioleta (UVA) (Foote et al., 1968). A riboflavina é a ligação cruzada mais comum dessa classe que pode ser induzida por UVA. Porém, o uso de UVA na prática clínica é inviável.

A literatura atual mostra um recorrente aumento da resistência à degradação de espécimes de colágeno tipo I, contra a ação das colagenases, quando tratados com agentes de ligações cruzadas, sendo eles sintéticos ou naturais.

Dentre a grande variabilidade de agentes químicos sintéticos, o mais conhecido é o Glutaraldeído (GA) (Bedran-Russo et al.,2014). GA tem a capacidade de induzir ligações cruzadas no colágeno e, conseqüentemente, aumentar as propriedades mecânicas do colágeno, como a dureza, e manter a estabilidade mecânica. Os autores sugerem que o GA pode prevenir a degradação da matriz reticulando os sítios de ligação e / ou ativos das MMPs de dentina endógena e bloqueando o acesso às MMPs (Xu et al., 2011). No entanto, sua alta citotoxicidade torna seu uso inadequado (Bedran-Russo et al.,2014).

O cloridrato de carbodiimida (EDC) foi proposto como um reticulador de colágeno eficaz, melhorando a durabilidade e integridade estrutural da dentina / interface e preservação da resistência de união ao longo do tempo, por meio da formação de ligações cruzadas inter e intramoleculares (Bedran-russo et al.,2007 e 2010; Tezvergil-Mutluay et al.,2021;Mazzoni et al.,2013) Além disso, o EDC é menos citotóxico e mais estável (Tjaderhane et al., 2013). Outro estudo mostrou que o EDC é capaz de inativar as gelatinases dentinárias (Bedran-Russo et al., 2010; Tezvergil-Mutluay et al.,2021;Mazzoni et al.,2013), embora o modo de aplicação necessário o torne clinicamente inaceitável.

A genipina é um agente de reticulação natural que tem a capacidade de reagir com os grupos amino da lisina, hidroxilisina ou arginina para formar reticulações intra ou inter-moleculares dentro da molécula de colágeno ou entre moléculas de colágeno adjacentes (Sung et al.,1995 e 2003). No entanto, as taxas de ligações cruzadas exógenas induzidas são lentas, o que limita seu uso para tratamento de dentina (Al-Ammar et al.,2009).

A proantocianidina (PA) é um composto polifenólico que pode ser extraído de várias frutas, nozes, vegetais e cascas (Sung et al.,2003; Cheng et al.,1997). Sua interação com o colágeno tipo I depende do tipo de PA, estrutura química, padrão de estereoquímica e concentração desses extratos naturais (Castellan et al.,2010 e 2011). PA é um agente de reticulação natural que tem sido amplamente estudado nos últimos anos devido à sua capacidade de biomodificar a matriz dentinária (Bedran-Russo et al., 2010) e aumentar suas propriedades mecânicas, taxas de biodegradação e a interface resina / resistência de união dentina (Bedran-Russo et al., 2007, Al-Ammar et al.,2009). PA pode interagir com o colágeno e induzir a reticulação de colágeno não enzimática (Vidal et al.,2014), aumentando sua rigidez e a resistência de união à dentina, mantendo a união estável ao longo do tempo (Castellan et al.,2011).

Maffei e colaboradores (1994) demonstraram que as PA podem inibir significativamente a atividade proteolítica das enzimas como colagenases e elastases. Embora tenham uma atividade inibitória para a maioria das enzimas, PA são capazes de facilitar a hidroxilação da prolina através da enzima hidroxilase. Este processo é imprescindível para a síntese de colágeno.

As MMPs intrínsecas ao organismo são endopeptidases (Mazzoni et al.,2013) dependentes de zinco e cálcio, e ficam presas na matriz dentinária mineralizada durante o desenvolvimento do dente (Mazzoni et al.,2013). A liberação e conseqüente ativação destas enzimas durante procedimentos adesivos na dentina, são possivelmente responsáveis pelo afinamento e desaparecimento do colágeno desprotegido da camada híbrida em estudos de envelhecimento in vitro (Saito et al.,2009). A evidência de atividade colagenolítica/gelatinolítica na matriz colágena da dentina desmineralizada parcialmente são provas indiretas da existência das MMPs na dentina humana, sendo que a MMP-2 e a MMP-9 já foram detectadas através de zimografias e ensaios de western-blots (Mazzoni et al.,2009). Especula-se que elas são sintetizadas e liberadas em demanda como parte do complexo mecanismo biológico (Fathima et al.,2004). Este processo sincroniza a degradação do colágeno com a sua biossíntese, no controle do

crescimento, morfogênese e reparos. Vários estudos têm sido feitos para entender a atividade das colagenases no colágeno. Recentemente, microscópio de força atômica (MFA) tem sido utilizado para observar diretamente a degradação das fibrilas colágeno tipo I por este tipo de enzima (Fathima et al.,2004). O aumento do número de ligações cruzada na molécula de colágeno é capaz de aumentar a sua resistência à degradação por colagenase.

A literatura atual mostra um recorrente aumento da resistência à degradação de espécimes de colágeno tipo I, contra a ação das colagenases, quando tratados com agentes de ligações cruzadas, sendo eles sintéticos ou naturais.

Embasado nas informações descritas anteriormente sobre a interação dos compostos naturais ricos em proantocianidina, este trabalho tem como racional referir os diferentes agentes indutores de ligações cruzadas, particularmente, os agentes ricos em PA, capazes não só de fortalecer, reestruturar e estabilizar a rede de fibrilas como também melhorar a sua atribuição como substrato para restaurações adesivas principalmente de longa duração.

DISCUSSÃO

O grande desafio da Odontologia restauradora é superar as deficiências dos sistemas adesivos e promover uma boa resistência de união e durabilidade clínica das mesmas. Conforme já citado, a interface adesiva sofre uma ação lenta da hidrólise dos seus componentes por esterases e concomitantemente ocorre a degradação da matriz colágena desprotegida por metaloproteinases e catepsinas provenientes do hospedeiro, o que resulta em perda de resistência adesiva e conseqüentemente comprometimento da durabilidade das restaurações.

Assim sendo, aumentar a resistência da porção colágena e/ou resinosa à degradação tem sido uma estratégia interessante para aumentar a durabilidade das restaurações adesivas. Neste contexto, os agentes indutores de ligações cruzadas, como os cross-linkers de colágeno, são potencialmente promissores, uma vez que aumentam a resistência mecânica e a bioestabilidade do colágeno. Em comparação a outros agentes cross-linkers, tais como glutaraldeído, roboflavina e EDG, a proantocianidina tem se apresentado como o agente mais eficaz na redução das atividades das metaloproteinases além de enrijecer as fibrilas colágenas aumentando a resistência da interface adesiva e diminuindo a permeabilidade da mesma. Além disso, demonstrou que a aplicação de PA não afeta a viabilidade e proliferação celular, o que torna o seu uso seguro em Odontologia, sendo vantajoso sobre o glutaraldeído, que por sua vez apresenta alta citotoxicidade.

As proantocianidinas possuem ação de inativação das MMPs e de agente formador de ligações cruzadas de colágeno, promovendo a estabilização da matriz colágena dentinária (Scheffel et al.,2014; Hass et al.,2016). O mecanismo de ação pelo qual as PA agem ainda permanece desconhecido, mas estudos propuseram que elas seriam capazes de gerar mudanças conformacionais irreversíveis das proteases (Sela-Passwel et al.,2010). Além disso, pela capacidade de promover a formação de ligações cruzadas externas entre as cadeias de colágeno, a ação da PA aumenta a densidade da malha de fibrilas colágenas (Nam et al.,2007; He et al.,2011), diminuindo a penetração das enzimas no seu interior (Nam et al.,2007) e dificultando a ação das proteases de quebra da tripla-hélice do colágeno (Hass et al.,2014). Dessa forma, a biomodificação com proantocianidinas é capaz de melhorar as propriedades mecânicas da matriz colágena dentinária e pode contribuir para a preservação da interface dentina-restauração (Hass et al.,2016; Scheffel et al.,2014).

Estudos prévios incorporaram a biomodificação com PA em etapas extras do protocolo adesivo (Hass et al.,2016; Ururah et al.,2017; 48. Venigalla et al., 2016) e/ou durante períodos de ação extremamente longos, superiores a 5 minutos (Castellan et al.,2011, Venigalla et al., 2016). Essas estratégias consomem tempo clínico e dificultam o seu emprego. Recentemente, a PA foi incorporada em micro e nanocapsulas dentro do sistema adesivo, incorporado ao primer e há pouco tempo atrás desenvolvido um sistema autocondicionante, na qual a biomodificação da dentina e a sua desmineralização são realizadas em um único passo e que a inibição da ativação das MMPs ocorre no momento em que elas são liberadas da matriz dentinária.

Dessa forma, as fibrilas colágenas que permaneceram desprotegidas abaixo da camada híbrida podem ter sua resistência mecânica e estabilidade aumentadas pela ação de agente promotor de ligações cruzadas da PA e pela inativação das MMPs liberadas durante a desmineralização da dentina.

É importante salientar que o sistema autocondicionante citado anteriormente é composto por ácidos proveniente da família do alfa-hidroxi-ácidos (AHA), dentre eles, o ácido glicólico ou tartárico. Os ácidos AHA foram explorados como condicionantes não apenas por sua acidez e biocompatibilidade mais suaves em comparação com o ácido fosfórico (FA), mas também porque os PACs precipitam na solução de PA, particularmente em concentrações mais altas (Trevelin et al.,2020).

Os estudos preliminares mostram resultados promissores em relação a este novo conceito de desmineralizar e simultaneamente biomodificar a dentina. Embora a literatura pontue a importância da correta seleção da proantocianidina, uma vez que a composição, tipo de ligação e estereoquímica influenciam na qualidade e resistência de união.

Portanto, de acordo com o exposto, esse novo conceito de cross-linker de colágeno para dentina tem-se mostrado efetivo para aumentar a resistência adesiva das interfaces adesivas, uma vez que se baseia na indução da biomodificação da dentina criando uma biointerface resina-dentina com alta resistência de união e baixa micro-permeabilidade.

CONCLUSÃO

De acordo com a extensa análise pode-se concluir que as diferentes estratégias de biomodificação e ligações exógenas de cross-linker através das proantocianidinas aumentam a resistência de união e diminuem os níveis de permeabilidade da interface adesiva, além de inativarem as metaloproteinases. Entretanto, há poucos estudos longitudinais e na literatura e ensaios clínicos. Assim sendo, mais estudos são necessários para validar esta técnica.

REFERÊNCIAS

Al-Ammar A, Drummond JL, Bedran-Russo AK (2009). The use of collagen cross-linking agents to enhance dentin bond strength. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 91:419-424.

Bedran-Russo AK, Castellan CS, Shinohara MS, Hassan L, Antunes A, 2011. Characterization of biomodified dentin matrices for potential preventive and reparative therapies. *Acta Biomaterialia* 7, 1735–1741.

Bedran-Russo AK, Pauli GF, Chen SN, McAlpine J, Castellan CS, Phansalkar RS, Aguiar TR, Vidal CM, Napotilano JG, Nam JW, Leme AA. Dentin biomodification: strategies, renewable resources and clinical applications. *Dent Mater.* 2014 Jan;30(1):62-76.

Bedran-Russo AK, Pereira PN, Duarte WR, Drummond JL, Yamauchi M., 2007. Application of crosslinkers to dentin collagen enhances the ultimate tensile strength. *Journal of Biomedical Materials Research* 80, 268–272.

Bedran-Russo AK, Vidal CM, Dos Santos PH, Castellan CS. Longterm effect of carbodiimide on dentin matrix and resin-dentin bonds. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* .2010; 94:250-255.

Bertassoni LE, Orgel JPR, Antipova O, Swain MV. The dentin organic matrix - limitations of restorative dentistry hidden on the nanometer scale, *Acta Biomater.* 8 2012; 2419–2433.

Breschi L, Mazzoni A, Nato F, Carrilho M, Visintini E, Tjäderhane L, et al. Chlorhexidine stabilizes the adhesive interface: a 2-year in vitro study. *Dent Mater* 2010; 26:320-325

Cadenaro M, Antonioli F, Sauro S, Tay FR, Di Lenarda R, Prati C, et al. Degree of conversion and permeability of dental adhesives. *Eur J Oral Sci.* 2005 Dec;113(6):525-30.

Carrilho MR, Carvalho RM, de Goes MF, di Hipolito V, Geraldeli S, Tay FR, et al. Chlorhexidine preserves dentin bond in vitro. *J Dent Res.* 2007 Jan;86(1):90-4.

Carvalho RM, Manso AP, Geraldeli S, Tay FR, Pashley DH (2012) Durability of bonds and clinical success of adhesive restorations. *Dental Materials* 28(1) 72-86.

Castellan CS, Bedran-Russo AK, Karol S, Pereira PN. Long-term stability of dentin matrix following treatment with various natural collagen cross-linkers. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2011 Oct;4(7):1343-50.

Castellan CS, Pereira PN, Viana G, Chen SN, Pauli GF, Bedran-Russo AK. Solubility study of phytochemical cross-linking agents on dentin stiffness. *J Dent*. 2010 May;38(5):431-6

Cecchin D, Farina AP, Vidal C, Bedran-Russo AK. A Novel Enamel and Dentin Etching Protocol Using α -hydroxy Glycolic Acid: Surface Property, Etching Pattern, and Bond Strength Studies. *Oper Dent*. 2018 Jan/Feb;43(1):101-110.

Cheng H, Caterson B, Yamauchi M. Identification and immunolocalization of chondroitin sulfate proteoglycans in tooth cementum. *Connect Tissue Res* 1999;40:37–47.

De Munck J, Van Landuyt K, Peumans M, Poitevin A, Lambrechts P, Braem M, et al. A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. *J Dent Res*. 2005 Feb;84(2):118-32
ethanol wet bonding. *Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009;90:327–37

Fathima NN, Madhan B, Rao JR, Nair BU, Ramasami T. Interaction of aldehydes with collagen: effect on thermal, enzymatic and conformational stability. *Int J Biol*

Foote CS. Mechanisms of photosensitized oxidation. There are several different types of photosensitized oxidation which may be important in biological systems. *Science* 1968;162:963–70.

Frassetto A, Breschi L, Turco G, Marchesi G, Di Lenarda R, Tay FR, Pashley DH, Cadenaro M. Mechanisms of degradation of the hybrid layer in adhesive dentistry and therapeutic agents to improve bond durability- A literature review. *Dent Mater*. 2016 Feb;32(2):e41-53. doi: 10.1016/j.dental.2015.11.007.Review.

Frassetto A, Breschi L, Turco G, Marchesi G, Di Lenarda R, Tay FR, Pashley DH, Cadenaro M. Mechanisms of degradation of the hybrid layer in adhesive dentistry and therapeutic agents to improve bond durability- A literature review. *Dent Mater*. 2016 Feb;32(2):e41-53. <http://dx.doi: 10.1016/j.dental.2015.11.007>. Epub 2015 Dec 29. Review.

Han B, Jaurequi J, Tang BW, Nimni ME. Proanthocyanidin: a natural crosslinking reagent for stabilizing collagen matrices. *J Biomed Mater Res A*. 2003 Apr 1;65(1):118-24.

Hass V, Luque-Martinez IV, Gutierrez MF, Moreira CG, Gotti VB, Feitosa VP, Koller G, Otuki MF, Loguercio AD, Reis A. Collagen cross-linkers on dentin bonding: Stability of the adhesive interfaces, degree of conversion of the adhesive, cytotoxicity and in situ MMP inhibition. *Dent Mater.* Jun;32(6):732-41.

Hass V, Luque-Martinez I, Muñoz MA, Reyes MF, Abuna G, Sinhoreti MA, Liu AY, Loguercio AD, Wang Y, Reis A. The effect of proanthocyanidin-containing 10% phosphoric acid on bonding properties and MMP inhibition. *Dent Mater.* 2016;32(3):468-75.

He L, Mu C, Shi J, Zhang Q, Shi B, Lin W. Modification of collagen with a natural cross-linker, procyanidin. *Int J Biol Macromol.* 2011;48(2):354-9.

King NM, Tay FR, Pashley DH, Hashimoto M, Ito S, Brackett WW, et al. Conversion of one-step to two-step self-etch adhesives for improved efficacy and extended application. *Am J Dent.* 2005 Apr;18(2):126-34.

Knott L, Bailey AJ. Collagen cross-links in mineralizing tissues: a review of their chemistry, function, and clinical relevance. *Bone* 1998;22:181-7.

Li B, Zhu X, Ma L, Wang F, Liu X, Yang X, Zhou J, Tan J, Pashley DH, Tay FR. J Dent. Selective demineralisation of dentine extrafibrillar minerals-A potential method to eliminate water-wet bonding in the etch-and-rinse technique. *J Dent.* 2016 Sep;52:55-62. doi: 10.1016/j.jdent.2016.07.008.

Li B; Zhu X, Ma L, Wang F, Liu X, Yang X, Zhou J, Tan J, Pashley DH, Tay FR. Selective demineralisation of dentine intrafibrillar minerals-A potential method to eliminate water-wet bonding in the etch-and-rinse technique. *J Dent* 2016; 52:55-62. *Macromol.* 2004 Aug;34(4):241-7.

Maffei FR, Carini M, Aldani G, Bombardelli E, Morazzoni P, Morelli R. Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of proanthocyanidin from *Vitis Vinifera*. *Arzneimittelforschung.* 1994;44:592-601.

Marshall GW Jr, Marshall SJ, Kinney JH, Balooch M. The dentin substrate: structure and properties related to bonding. *J Dent.* 1997 Nov;25(6):441-58. Review.

Mazzoni A, Angeloni V, Apolonio FM, Scotti N, Tjäderhane L, Tezvergilmutluay A, et al. (2013). Effect of carbodiimide (EDC) on the bond stability of etch-and-rinse adhesive systems. *Dent Mater* 29:1040-1047

Mazzoni A, Pashley DH, Tay FR, Gobbi P, Orsini G, Ruggeri A, Jr., et al. Immunohistochemical identification of MMP-2 and MMP-9 in human dentin:

correlative FEI-SEM/TEM analysis. *J Biomed Mater Res A*. 2009 Mar 1;88(3):697-703.

Orgel JPRO, Irving TC, Miller A, Wess TJ. Microfibrillar structure of type I collagen in situ, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103 2006; 9001–9005.

Orrego S, Xu H, Arola D. Degradation in the fatigue crack growth resistance of human dentin by lactic acid. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017 Apr 1;73:716-725.

Pashley DH, Tay FR, Yiu C, Hashimoto M, Breschi L, Carvalho RM, Ito S. Collagen degradation by host-derived enzymes during aging, *J. Dent. Res.* 83 (2004) 216–221.

Pashley EL, Agee KA, Pashley DH, Tay FR. Effects of one versus two applications of an unfilled, all-in-one adhesive on dentine bonding. *J Dent.* 2002 Feb-Mar;30(2-3):83-90.

Porto ICCM, Nascimento TG, Oliveira JMS, Freitas PH, Haimeur A, França R. Use of polyphenols as a strategy to prevent degradation in the dentin-resin interface. *Eur J Oral Sci.* 2018 Apr;126(2):146-158.

Reiser K, McCormick RJ, Rucker RB. Enzymatic and nonenzymatic cross-linking of collagen and elastin. *FASEBJ* 1992; 6:2439–49.

Rivera EM, Yamauchi M. Site comparisons of dentine collagen cross-links from extracted human teeth, *Arch. Oral Biol.* 38 1993; 541–546.

Sadek FT, Castellan CS, Braga RR, Mai S, Tjaderhane L, Pashley DH, et al. One-year stability of resin-dentin bonds created with a hydrophobic ethanol-wet bonding technique. *Dent Mater.* Apr;26(4):380-6.

Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010; 21:195–214.

Sauro A, Watson TF, Mannocci F, Miyake K, Tay FR, Pashley DH. Two-photon laser confocal microscopy of micropermeability of resin–dentin bonds made with water or State of the art of self-etch adhesives. *Dent Mater.* 2011 Jan;27(1):17-28. doi: 10.1016/j.dental.2010.10.023.

Scheffel DL, Hebling J, Scheffel RH, Agee KA, Cadenaro M, Turco G, Breschi L, Mazzoni A, Costa CA, Pashley DH. Stabilization of dentin matrix after cross-linking treatments, in vitro. *Dent Mater.* 2014;30(2):227-33.

Sela-Passwell N, Rosenblum G, Shoham T, Sagi I. Structural and functional bases for allosteric control of MMP activities: can it pave the path for selective inhibition? *Biochim Biophys Acta* 2010;1803(1):29–38.

Sung HW, Chang WH, Ma CY, Lee MH. Crosslinking of biological tissues using genipin and/or carbodiimide. *J Biomed Mater Res A*. 2003 Mar 1;64 (3):427-38.

Sung HW, Chang Y, Chiu CT, Chen CN, Liang HC. Crosslinking characteristics and mechanical properties of a bovine pericardium fixed with a naturally occurring crosslinking agent. *J Biomed Mater Res*. 1999; 47:116–126.

Takaluoma, K., Lantto, J., Myllyharju, J., 2007. Lysyl hydroxylase 2 is a specific telopeptide hydroxylase, while all three isoenzymes hydroxylate collagenous sequences. *Matrix Biol.*26 (5), 396–403.

Tezvergil-Mutluay A, Mutluay MM, Agee KA, Seseogullari-Dirihan R, Hoshika T, Cadenaro M, et al. (2012). Carbodiimide cross-linking inactivates soluble and matrix-bound MMPs, in vitro. *J Dent Res* 91:192-196.

Tjaderhane L, Nascimento Fd, Breschi L, Mazzoni A, Tersariol IIs, Geraldeli S, Mutluay At, Carrilho M, Carvalho Rm, Tay Fr, Pashley DH. Optimizing dentin bond durability: control of collagen degradation by matrix metalloproteinases and cysteine cathepsins. *Dent Mater* 2013; 29: 116–135.

Ururahy MS, Curylofo-Zotti FA, Galo R, Nogueira LF, Ramos AP, Corona SA. Wettability and surface morphology of eroded dentin treated with chitosan. *Arch Oral Biol*. 2017;75:68-73.

Van Landuyt KL, De Munck J, Mine A, Cardoso MV, Peumans M, Van Meerbeek B. Filler debonding & subhybrid-layer failures in self-etch adhesives. *J Dent Res*. 2010 Oct;89(10):1045-50. <http://dx.doi: 10.1177/0022034510375285>. Epub 2010 Jul 14.

Van Landuyt KL, De Munck J, Snauwaert J, Coutinho E, Poitevin A, Yoshida Y, et al. Monomer-solvent phase separation in one-step self-etch adhesives. *J Dent Res*. 2005 Feb;84(2):183-8.

Van Meerbeek B, De Munck J, Yoshida Y. Adhesion to enamel and dentin: current status and future challenges. *Oper Dent* 2003;28:215–35

Van Meerbeek B, De Munck J, Mattar D, Van Landuyt K, Lambrechts P. Microtensile bond strengths of an etch&rinse and self-etch adhesive to enamel and dentin as a function of surface treatment. *Oper Dent*. 2003 Sep-Oct;28(5):647-60.

Van Meerbeek B, Peumans M, Poitevin A, Mine A, Van Ende A, Neves A, de Munck J. Relationship between bond-strength tests and clinical outcomes. *Dent Mater*. 2010 Feb;26(2):e100-21. doi: 10.1016/j.dental.2009.11.148.

Van Meerbeek B, Yoshihara K, Yoshida Y, Mine A, e Munck J, Van Landuyt KL. Van Strijp AJ, Jansen DC, DeGroot J, ten Cate JM, Everts V. Host-derived proteinases and degradation of dentine collagen in situ. *Caries Res*. 2003 Jan- Feb;37(1):58-65.

Venigalla BS, Jyothi P, Kamishetty S, Reddy S, Cherukupalli RC, Reddy DA. Resin bond strength to water versus ethanol-saturated human dentin pretreat pretreated with three different cross-linking agents. *J Conserv Dent*. 2016;19(6):555–559.

Vidal CM, Leme AA, Aguiar TR, Phansalkar R, Nam JW, Bisson J, McAlpine JB, Chen SN, Pauli GF, Bedran-Russo A. Mimicking the hierarchical functions of dentin collagen cross-links with plant derived phenols and phenolic acids. *Langmuir*. 2014 Dec 16;30(49):14887-93.

Vidal CM, Zhu W, Manohar S, Aydin B, Keiderling TA, Messersmith PB, Bedran-Russo AK. Collagen- Collagen interactions mediated by plant-derived proanthocyanidins: A spectroscopic atomic force microscopy study. *Acta Biomater*. 2016; 1;41:110-8.

Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003 May 2;92(8):827-39.

Xu C, Wang Y. Cross-linked demineralized dentin maintains its mechanical stability when challenged by bacterial collagenase. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2011 Feb;96(2):242-8. doi: 10.1002/jbm.b.31759.

Yoshida Y, Van Meerbeek B, Nakayama Y, Snauwaert J, Hellemans L, Lambrechts P, Vanherle G, Wakasa K. Evidence of chemical bonding at biomaterial-hard tissue interfaces. *J Dent Res*. 2000;79(2):709-14.

Zafar MS, Ahmed N (2015) The effects of acid etching time on surface mechanical properties of dental hard tissues. *Dental Materials Journal* 34(3) 315-320.