



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO  
ODONTOLOGIA**

**MARIANE CHAVES GOMES**

**ANÁLISE DOS EFEITOS TERAPÊUTICOS DE BIOMODIFICADORES NATURAIS  
NA ODONTOLOGIA ADESIVA: UMA REVISÃO CRÍTICA**

**FORTALEZA**

**2020**

MARIANE CHAVES GOMES

ANÁLISE DOS EFEITOS TERAPÊUTICOS DE BIOMODIFICADORES NATURAIS  
NA ODONTOLOGIA ADESIVA: UMA REVISÃO CRÍTICA

Artigo TCC apresentado ao curso de Bacharel em Odontologia do Centro Universitário Fametro - como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Odontologia, sob a orientação do Prof. Dr. Victor Pinheiro Feitosa

FORTALEZA

2020

MARIANE CHAVES GOMES

ANÁLISE DOS EFEITOS TERAPÊUTICOS DE BIOMODIFICADORES NATURAIS  
NA ODONTOLOGIA ADESIVA: UMA REVISÃO CRÍTICA

Artigo TCC apresentada no dia X de dezembro de 2020 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Odontologia do Centro Universitário Fametro – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

---

Profº. Dr. Victor Pinheiro Feitosa  
Orientador – Centro Universitário Fametro

---

Profª. Dra. Paula Ventura da Silveira  
Membro - Centro Universitário Fametro

---

Profº. Me. Jandenilson Alves Brígido  
Membro - Centro Universitário Fametro

A minha mãe Maria Rosário Chaves pelo carinho, afeto, dedicação e afeto durante esta jornada. Minha eterna gratidão.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço à Deus pelo dom da vida, pela ajuda e proteção, pela Sua força e presença constante, e por me guiar à conclusão de mais uma preciosa etapa de minha vida.

A minha mãe Maria Rosário Chaves que sempre esteve ao meu lado, pelo amor incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de toda minha vida e especialmente no período de tempo que me dediquei a este sonho. A senhora é a minha maior inspiração de vida. Muito obrigada!

Ao meu namorado Joelson Cavalcante que me incentivou em todos os momentos e me lembrou que eu poderia conquistar grandes coisas se eu acreditasse e me esforçasse. Obrigada por tanto!

Aos meus familiares, em especial, minhas irmãs Patrícia Chaves, Viviane Chaves e Fernanda Chaves por toda ajuda que muito contribuiu para a realização dessa jornada. Meu muito obrigada!

A família que me acolheu generosamente, Iriassi Cavalcante, João Ivo da Silva e Joel Cavalcante obrigada por terem participado dessa conquista comigo. Vocês são muito especiais!

Aos meus amigos que estiveram comigo nessa caminhada, em especial a Naiara Ferreira, Helana Santiago, Suelen Kéfila e Fabíola Andrade, vocês são muito importantes pra mim.

A minha dupla Lara Lucena que é a companheira mais doce e encantadora que eu poderia ter e dividiu comigo momentos bons e ruins. Você é luz!

Ao meu orientador Professor Victor Pinheiro Feitosa que me ajudou nesse trabalho e que eu admiro profundamente. Obrigada por ter aceitado esse desafio comigo e ter me orientado. O senhor é uma referência.

Ao meu Professor Jandenilson Alves Brígido que com sua humildade me ajudou a evoluir cientificamente e pessoalmente, que é exemplo de organização e me inspirou a querer ser sempre melhor. Obrigada por tanto!

As minhas professoras Paula Ventura da Silveira, Clarice Maia Soares de Alcântara e Fátima Regina Nunes de Sousa que são as mulheres cirurgiãs-dentistas que me inspiram profundamente e são verdadeiras referências para mim. Obrigada por serem tão admiráveis.

“Porque o Senhor dá a sabedoria e da sua boca vem o conhecimento e o  
entendimento”

Provérbios 2:6

# **ANÁLISE DOS EFEITOS TERAPÊUTICOS DE BIOMODIFICADORES NATURAIS NA ODONTOLOGIA ADESIVA: UMA REVISÃO CRÍTICA**

Mariane Chaves Gomes<sup>1</sup>

Victor Pinheiro Feitosa <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduando do curso de Odontologia pelo Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

<sup>2</sup> Professor Orientador do curso de Odontologia Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO

## **RESUMO**

Os biomodificadores são substâncias com capacidade de realizar ligações cruzadas com o colágeno presente na dentina. Com isso, a biomodificação dentinária é uma estratégia que visa melhorar as suas propriedades mecânicas e diminuir as taxas de biodegradação, prolongando a longevidade das restaurações dentárias. Portanto, o objetivo dessa revisão é fornecer uma visão sobre os biomodificadores naturais na odontologia adesiva ao analisar e comparar os artigos sobre o tema. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Biblioteca virtual de saúde e Medline, utilizando as palavras chave: “Dentin”; “Proantocyanidin”; “Cardanol” e “Lignin” e suas correspondências em português. Inicialmente foram encontrados 128 artigos, após a aplicação dos critérios de elegibilidade restaram 19 artigos para compor essa revisão. Os biomodificadores naturais como Proantocianidina, Cardanol e Lignina são potenciais produtos extraídos de plantas com sucesso para reticulação do colágeno dentinário, pois aumentam as propriedades mecânicas da dentina. Portanto, esses três reticuladores são viáveis na odontologia adesiva.

Palavras-chave: Dentina. Proantocianidina. Cardanol. Lignina.

## **ABSTRACT**

Biomodifiers are substances capable of cross-linking with the collagen present in dentin. With that, dentin biomodification is a strategy that aims to improve its mechanical properties and decrease biodegradation rates, prolonging the longevity of dental restorations. Therefore, the purpose of this review is to provide insight into natural biomodifiers in adhesive dentistry when analyzing and comparing articles on the topic. A search was carried out in the PubMed, Virtual Health Library and Medline databases, using the keywords: “Dentin”; “Proantocyanidin”; “Cardanol” and “Lignin”

and their correspondence in Portuguese. Initially 128 articles were found, after applying the eligibility criteria 19 articles remained to compose this review. Natural biomodifiers such as Proanthocyanidin, Cardanol and Lignin are potential successful products for crosslinking dentin, as they increase the mechanical properties of dentin. Therefore, these three crosslinkers are viable in adhesive dentistry.

Keywords: Dentin. Proanthocyanidin. Cardanol. Lignin.

## 1 INTRODUÇÃO

A melhora da odontologia adesiva atual é um dos grandes avanços da odontologia restauradora. Os adesivos dentais dependem da formação da camada híbrida para se ligar a dentina, dessa forma há uma dificuldade relacionada ao tempo que a união entre resina e dentina permanece resistente, pois a camada híbrida possui uma natureza instável, atribuída a degradação da matriz de colágeno e a hidrólise da resina. Isso ocorre, em parte, quando a dentina é desmineralizada, pois a mesma contém metaloproteinases (MMPs) em sua matriz e catepsinas liberadas pela polpa. Essas enzimas, por sua vez, são expostas e ativadas por ataque ácido e vão degradando, em velocidade lenta, as fibrilas de colágeno presentes dentro da camada híbrida, obtendo como resultado uma perda expressiva da resistência de união entre a resina e a dentina (FARIAS *et al.*, 2013; LEME-KRAUS *et al.*, 2017; PARISE *et al.*, 2018).

A dentina é uma estrutura biológica muito organizada que consiste em uma porção orgânica rica em colágeno do tipo I e uma porção mineral formada, principalmente, por cristais de hidroxiapatita. Por sua vez, o colágeno do tipo I contribui para que haja a integridade estrutural da matriz extracelular e ajuda a fixar células nela, proporcionando resistência e estabilidade à essas estruturas. Contudo, a biodegradação do colágeno contribui negativamente no desempenho clínico das restaurações, tendo em vista que a adesão depende da camada híbrida, uma vez que ocorre um intertravamento entre a resina e a matriz dentinária que é rica em colágeno. Sendo assim, tem-se modificado a dentina, através de ligações cruzadas que estabilizam o arranjo molecular dentro das fibrilas de colágeno, maximizando suas propriedades de tração, como uma terapia para mudar o tecido, afim de reparar e prevenir futuros danos (FARIAS *et al.*, 2013; ALONSO *et al.*, 2018). Esse processo se chama biomodificação, e as substâncias capazes de realizar essas ligações cruzadas são chamadas de biomodificadores.

Os procedimentos de restauração são feitos, especialmente, sob dentina com o substrato alterado e estudos comprovam que a adesão de restauração de resina composta sofre modificações em diferentes substratos. Ainda assim, o que se busca na odontologia restauradora é que as matrizes dentinárias permaneçam estáveis durante muito tempo, por isso as proteases endógenas dessa estrutura precisam ser inibidas para prevenir a quebra de proteínas da matriz dentinária. Conseqüentemente,

procedimentos que diminuam esse fato, como a biomodificação, devem melhorar a longevidade das restaurações (SCHEFFEL *et al.*, 2014).

Estratégias que potencializem as propriedades físico-químicas da dentina são foco da odontologia adesiva, essas técnicas envolvem métodos de ligações cruzadas exógenas no colágeno para potencializar as propriedades mecânicas desse tecido. O uso de extratos naturais que podem ser retirados de produtos renováveis, como plantas, chama a atenção para esse fato. Uma vez que esses reticuladores (biomodificadores) são considerados medidas eficazes para tratar a estabilidade do colágeno dentinário, melhorando a durabilidade da união dentina-resina (VIDAL *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2015).

As proantocianidinas (PACs) são agentes de reticulação derivados de produtos naturais como frutas, nozes, vegetais, sementes, cascas e flores. O principal produto rico em proantocianidinas que é utilizado na pesquisa odontológica é o extrato da semente da uva *Vitis vinífera*. As PACs são polifenóis compostos de taninos condensados, que por sua vez, são estruturas muito hidroxiladas capazes de formar um complexo insolúvel com carboidratos e proteínas. Esse complexo resultante da interação das PACs com o colágeno é estabilizado por ligações de hidrogênio que ocorre entre os grupos carboxila, amino e amida. Ademais, a presença e posição do grupo carboxila nos polifenóis, como em PACs, influenciam sua capacidade de mediar a reticulação do colágeno fibrilar, subfibrilar e microfibrilar (BEDRAN-RUSSO *et al.*, 2013; AYDIN *et al.*, 2016).

O líquido da casca da castanha de caju (CNSL) mostra-se como um produto renovável rico em fenóis de origem natural, realçando a afinidade com colágeno da dentina e o potencial de formar reticulação. O CNSL é composto, especialmente, por cardanol que confere a esse líquido alta propriedade hidrofóbica e locais que reagem para síntese orgânica. Esse agente de ligação natural se apresenta biocompatível, hidrofóbico e resistente ao ácido, além de se mostrar promissor na biomodificação latente aprimorando o material ao longo do tempo (MOREIRA *et al.*, 2017).

A lignina é um polímero de origem natural e por sua estrutura química mostra potencial para formação de ligações cruzadas com o colágeno e isso é uma vantagem frente a biodegradação. Esse polímero está presente na parede celular vegetal juntamente com a celulose e a hemicelulose. Ela preenche os poros nas paredes celulares, levando à um espessamento dessas estruturas e conferindo rigidez. A

lignina também mostrou alta capacidade como biomodificador da dentina (DE PAULA *et al.*, 2019).

Destarte, o objetivo dessa revisão é analisar e comparar o que os artigos falam dos biomodificadores naturais na odontologia adesiva.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Durante a evolução, alguns estudos filogenéticos, mostraram que inicialmente os análogos da dentina eram muito parecidos ao osso, com células semelhantes a osteoblastos e odontoblastos localizadas dentro dos alvéolos. Essa organização é conhecida como osteodentina e ainda é observada durante o desenvolvimento dentário em algumas espécies de mamíferos e como dentina reparadora em humanos. Os odontoblastos polarizam, alongam e começam a exibir duas partes distintas que são um corpo celular e um processo. Durante o próximo passo da evolução, os corpos celulares estão localizados fora do tecido mineralizado, ao longo da borda da frente da mineralização, e processos longos ocupam o lúmen dos túbulos dentinários. Ao contrário do osso, a dentina não é vascularizada (ALONSO *et al.*, 2018). A dentina é uma estrutura biológica nanoestruturada hierarquicamente organizada que combina conjuntos de proteínas altamente complexos para formar um material biológico rico em minerais, forte e durável (BEDRAN-RUSSO *et al.*, 2013; EPASINGHE *et al.*, 2017).

A porção mineral da dentina é constituída por apatita carbonatada. Além disso, é composta de 90% de matriz orgânica e 10% consistem em proteínas não colágenas, como fosfoproteínas e proteoglicanos. A dentina ao redor dos túbulos, é altamente mineralizada, possuindo 95% em volume de mineral, enquanto a maior parte do conteúdo orgânico está localizada na dentina intertubular que são 30% em volume de mineral. A dentina sofre modificações pelo envelhecimento fisiológico e processos de doenças para produzir diferentes formas de dentina e esse processo afeta a biomecânica e a bioquímica do tecido (BEDRAN-RUSSO *et al.*, 2013).

Embora a desmineralização da dentina proporcione uma resistência de união inicial satisfatória, essa adesão diminui de 36-70% entre 12 e 14 meses, reduzindo a longevidade das restaurações de resina composta. Esse fato tem sido atribuído

principalmente à degradação da camada híbrida na interface dentina/resina como resultado da degradação hidrolítica do adesivo resinoso e da proteólise das fibrilas colágenas (GREEN *et al.*, 2010 FANG *et al.*, 2012). A união à dentina é a mais desafiadora devido às características inerentes desse substrato, como presença de umidade intrínseca, heterogeneidade morfológica e atividade proteolítica. Com a finalidade de aperfeiçoar a adesão a esse substrato, estudos buscam o desenvolvimento de novas técnicas ou o aprimoramento de outras já existentes, baseados em novos conhecimentos sobre o substrato (SCHEFFEL *et al.*, 2014). A matriz orgânica da dentina tem sido amplamente explorada e novas descobertas apontam para uma interação altamente complexa e desfavorável entre os materiais dentários e seus constituintes orgânicos de uma perspectiva nanoestrutural (ALONSO *et al.*, 2018).

A odontologia restauradora visa reparar e substituir estruturas dentárias danificadas pela aplicação sistemática de materiais sintéticos, visando o restabelecimento da estética e função dos dentes. Os procedimentos restauradores atuais geralmente dependem da formação de uma ligação adesiva entre os materiais dentários poliméricos e o substrato dentário. Portanto, as restaurações atuais dos dentes dependem substancialmente da interação ultrafina dos polímeros sintéticos com os conjuntos supramoleculares altamente complexos que compõem a matriz orgânica do dente (BERTASSONI *et al.*, 2012).

Na atualidade, o material de eleição para restaurações dentárias é a resina composta. Esse material restaurador apresenta importantes vantagens sobre outros materiais, como estética, fácil maneabilidade e mínimo desgaste de estrutura dental sadia, uma vez que não é necessário o preparo cavitário convencional. Em contrapartida, a longevidade dessas restaurações ainda pode ser melhorada. A principal causa de falha dessas restaurações é o comprometimento do selamento marginal e da retenção proporcionados pela união resina-dente. Essa área é considerada a mais fraca das restaurações de resina composta e sua degradação resultam em desadaptação marginal, com conseqüente acúmulo de biofilme e possível desenvolvimento de lesão de cárie, manchamento e perda da restauração. Todas essas alterações são relatadas como causas para substituições de restauração em resina (SCHEFFEL *et al.*, 2014).

Portanto, melhorar as propriedades mecânicas da interface de união dentina – resina tem se mostrado essencial. Por isso, é preciso reforçar as propriedades do substrato e existem alguns materiais que promovem a biomodificação dentinária. Utilizar agentes biomodificadores naturais ou sintéticos proporciona o aumento da densidade de ligações cruzadas de colágeno para aperfeiçoar as propriedades dentinárias e amenizar as taxas de biodegradação. Já existem produtos comerciais com biomodificadores sintéticos (Gluma da empresa Heraeus Kulzer), mas ele possui baixa biocompatibilidade. Essa estratégia reduz a penetração de água na camada híbrida, além de amenizar mobilidade molecular das MMPs e inativar seus sítios catalíticos, aumentando, conseqüentemente, a longevidade das restaurações adesivas (GREEN *et al.*, 2010; SCHEFFEL *et al.*, 2014).

Tem-se alguns exemplos que são os extratos das sementes da uva e do cacau, folhas da planta chá verde, casca do caule da canela, da fruta açai e aroeira. Cardanol e cardol são fenóis de cadeia de carbono longa obtidos da extração industrial do líquido da castanha de caju e a lignina já foram documentados na literatura como agentes biomodificadores naturais do colágeno da dentina (MOREIRA *et al.*, 2017).

Dentre os biomodificadores naturais mais testados está a proantocianidina que pode ser extraída de recursos renováveis como do extrato da semente da uva. As PACs são compostos polifenólicos naturais que tem propriedades antioxidante e baixa toxicidade. Esses metabólitos medeiam a reticulação não enzimática do colágeno e maximizam as propriedades de tecido como a dentina (GRÉ *et al.*, 2018).

O Cardol/ Cardanol são extraídos da casca da castanha de caju, possuem capacidade antioxidante e de proteção contra enzimas e são capazes de diminuir a taxa de biodegradação do colágeno dentinário. Eles se apresentam como líquidos e é um produto residual que, normalmente, é descartado, com isso utilizá-lo na odontologia é algo promissor e sustentável (MOREIRA *et al.*, 2017).

A lignina é um polímero natural presente em células vegetais e apresenta-se como um recurso abundante na natureza. Esse polímero é rico em fenóis e possui capacidade de promover a reticulação de colágeno, diminuindo assim sua biodegradação (DE PAULA *et al.*, 2019).

### 3 METODOLOGIA

Esta revisão integrativa da literatura é do tipo exploratória, descritiva e qualitativa. Foi elaborada a partir de pesquisas nas bases de dados PubMed, Biblioteca virtual de saúde e Medline, ao terminar a pesquisa, as referências duplicadas foram excluídas. Foram selecionados os artigos publicados nos anos de 2010 a 2020, nos idiomas português e inglês. Os seguintes termos livres foram utilizados: “Dentina”; “Proantocianidina”; “Cardanol”; “Lignina” e suas correspondências em inglês “Dentin”; “Proantocyanidin”; “Cardanol” e “Lignin”. Na tabela 1 e tabela 2 está descrita a triagem dos artigos. Os seguintes critérios de exclusão foram adotados: artigos publicados antes de 2010, artigos de revisão de literatura, artigos que a partir da leitura dos títulos/resumos não fossem pertinentes ao tema e duplicatas.

Tabela 1. Palavras-chave e artigos encontrados.

Base de dados	Palavras – chave	Número de artigos encontrados
Pubmed	Dentin and Proantocyanidin	114
	Dentin and Cardanol	3
	Dentin and Lignin	2
Biblioteca virtual em saúde	Dentin and Proantocyanidin	0
	Dentin and Cardanol	5
	Dentin and Lignin	4
Medline	Dentin and Proantocyanidin	0
	Dentin and Cardanol	1
	Dentin and Lignin	0

Tabela 2. Número total de artigos encontrados, excluídos e selecionados para revisão.

Base de dados	Número total de artigos encontrados
Pubmed	119
Biblioteca virtual em saúde	9
Medline	1
Excluindo as duplicidades	109
Exclusão após a aplicação dos critérios de exclusão	50
Exclusão após leitura dos resumos	31
Artigos selecionados para compor essa revisão	19

#### **4 RESULTADOS**

Após aplicar os termos livres em todas as bases de dados, foram encontrados no total 128 artigos. Após aplicação dos critérios de elegibilidade restou 68 artigos, posteriormente foi realizada a leitura dos títulos dos artigos e foram excluídos os artigos que se duplicavam nas bases de dados e os que não estavam diretamente relacionados ao propósito desse estudo, restando 19 artigos para leitura dos resumos e ao final continuou a mesma quantidade que preenchiam os critérios e esses foram lidos integralmente. Os estudos selecionados estão contidos na tabela 3.

Tabela 3 – Artigos selecionados para análise dessa revisão. (Continua)

Título do artigo	Autores e ano de publicação	Objetivo	Tipo de estudo	Principais resultados
<p><b>Influence of collagen cross-linkers addition inphosphoric acid on dentin biomodification andbonding of an etch-and-rinse adhesive</b></p>	<p>DE PAULA <i>et al.</i>, 2019.</p>	<p>Investigar os efeitos da incorporação de reticuladores de colágeno natural em ácido fosfórico na biomodi fi cação da dentina.</p>	<p>Experimental</p>	<p>O Cardanol e a lignina incorporadas ao ácido ortofosfórico promove a resistência na união entre a dentina estável, apresentando menos nanoinfiltração após o envelhecimento da restauração.</p>
<p><b>Efficacy of new natural biomodification agents from Anacardiaceae extracts on dentin collagen cross-linking</b></p>	<p>MOREIRA <i>et al.</i>, 2017.</p>	<p>Comparar a eficácia da reticulação de colágeno dentinário de polifenóis do extrato da casca do caule da Aroeira, proantocianidinas (PACs) do extrato de semente de uva, cardol e cardanol.</p>	<p>Experimental</p>	<p>Os Cardanol/Cardol geram melhores resultados gerais de biomodificação da dentina quando o aplicados e sem manchar o colágeno da dentina.</p>

Tabela 3 – Artigos selecionados para análise dessa revisão. (Continua)

<p><b>Biostability of the Proanthocyanidins-Dentin Complex and Adhesion Studies.</b></p>	<p>LEME KRAUS <i>et al.</i>, 2017.</p>	<p>Avaliar a eficácia da mistura enriquecida com proantocianidina na matriz dentinária.</p>	<p>Experimental</p>	<p>A proantocianidina extraída do extrato da semente da uva possibilitou um módulo de elasticidade maior aos dentes tratados com ela. Possibilitou que as propriedades adesivas fossem melhores. Em suma, fornecem um novo mecanismo de adesão ao tecido rico em colágeno tipo I.</p>
<p><b>Do collagen cross-linkers improve dentin's bonding receptiveness?</b></p>	<p>GRÉ <i>et al.</i>, 2018.</p>	<p>Avaliou o efeito de três crosslinkers na mini tenacidade à fratura de adesivos incorporados à dentina.</p>	<p>Experimental</p>	<p>A proantocianidina aplicado em condições clinicamente relevantes foi capaz de manter um minitenacidade à fratura estável após 6 meses de envelhecimento.</p>
<p><b>Inactivation of matrix-bound matrix metalloproteinases by cross-linking agents in acid-etched dentin.</b></p>	<p>SCHEFFEL <i>et al.</i>, 2014.</p>	<p>Avaliou a efetividade da Carbodimida e Proantocianidina na inativação de MMPs ligadas a matriz dentinária.</p>	<p>Experimental</p>	<p>O tratamento da dentina com agentes de reticulação se mostrou eficaz para reduzir significativamente a atividade das MMPs, não mostrando diferença entre os agentes de reticulação.</p>

Tabela 3 – Artigos selecionados para análise dessa revisão. (Continua)

<p><b>Mimicking the hierarchical functions of dentin collagen cross-links with plant derived phenols and phenolic acids.</b></p>	<p>VIDAL <i>et al.</i>, 2014.</p>	<p>Investigou o efeito compostos polifenólicos como as Proantocianidinas (PACS), ácido gálico, galato de metila, propil galato e éster pentagalóilode glicose, sobre duas propriedades importantes da dentina, a biomecânica e a bioestabilidade.</p>	<p>Experimental</p>	<p>As PACs aumentaram significativamente as propriedades mecânicas da dentina e diminuíram a digestão do colágeno, em comparação com os outros compostos.</p>
<p><b>Molecular weight and galloylation affect grape seed extract constituents' ability to cross-link dentin collagen in clinically relevant time</b></p>	<p>LIU <i>et al.</i>, 2015.</p>	<p>Investigar a relação entre as estruturas encontradas no extrato de semente de uva e sua atividade na reticulação do colágeno dentinário.</p>	<p>Experimental</p>	<p>O extrato da semente da uva se mostrou eficaz na estabilização do colágeno na dentina.</p>
<p><b>Assessing Collagen and Micro-permeability at the Proanthocyanidin-treated Resin-Dentin Interface.</b></p>	<p>AYDIN <i>et al.</i>, 2016.</p>	<p>Avaliar a micro-permeabilidade e a reticulação de colágeno induzida por agentes químicos que foram a proantocianidina, cloridrato de carbodiimida, hidroxissuccinimida e glutaraldeído na interface resina-dentina.</p>	<p>Experimental</p>	<p>A reticulação do colágeno induzida pela Proantocianidina e Glutaraldeído diminuíram a micropermeabilidade da interface resina-dentina.</p>

Tabela 3 – Artigos selecionados para análise dessa revisão. (Continua)

<p><b>Shear Bond Strength of Composite to Deep Dentin After Treatment With Two Different Collagen Crosslinking Agents at Varying Time Intervals</b></p>	<p>Srinivasulu <i>et al.</i>, 2012.</p>	<p>Avaliou a resistência ao cisalhamento da resina composta à dentina profunda usando um adesivo de condicionamento ácido total após o tratamento com PACS e Ascorbato de Sódio.</p>	<p>Experimental</p>	<p>Entre os reticuladores de colágeno usados, as amostras tratadas com PACS apresentaram valores de resistência ao cisalhamento significativamente maiores do que aquelas tratadas com ascorbato de sódio.</p>
<p><b>Long-term stability of dentin matrix following treatment with various natural collagen cross-linkers.</b></p>	<p>CASTELLAN <i>et al.</i>, 2011.</p>	<p>Avaliar os agentes reticulantes de colágeno natural ricos em proantocianidina na melhoria das propriedades mecânicas e a estabilidade ao longo do tempo do colágeno dentinário</p>	<p>Experimental</p>	<p>As PACs foram capazes de melhorar e estabilizar matrizes de colágeno por meio da indução de ligações cruzadas exógenas</p>
<p><b>Biomodification to dentin by a natural crosslinker improved the resin–dentin bonds</b></p>	<p>FANG <i>et al.</i>, 2012.</p>	<p>Investigar se pré-tratamento transitório com pré-condicionador à base de PACs pode melhorar as ligações resina-dentina.</p>	<p>Experimental</p>	<p>Pré-condicionamento de PACs melhorou a resistência de união do adesivo, sem interferir na eficácia do mesmo.</p>

Tabela 3 – Artigos selecionados para análise dessa revisão. (Continua)

<p><b>Enhancement in dentin collagen's biological stability after proanthocyanidins treatment in clinically relevant time periods.</b></p>	<p>LIU <i>et al.</i>, 2013.</p>	<p>Investigar se as proantocianidinas são capazes de melhorar a estabilidade biológica do colágeno dentinário por meio de reticulação.</p>	<p>Experimental</p>	<p>O tratamento com PACs tão curto quanto 10 segundos podem aumentar a resistência do colágeno ao desafio enzimático. Sendo clinicamente viável.</p>
<p><b>Long-term nano-mechanical properties of biomodified dentin-resin interface components.</b></p>	<p>SANTOS, <i>et al.</i>, 2011.</p>	<p>Avaliar a eficácia dos biomodificadores PACs e Glutaraldeído na interface dentina-resina, nas propriedades mecânicas.</p>	<p>Experimental</p>	<p>Ambos os reticuladores podem aumentar as propriedades mecânicas da interface resina-dentina ao longo do tempo e pode contribuir para a qualidade a longo prazo das restaurações adesivas.</p>
<p><b>Addition of Grape Seed Extract Renders Phosphoric Acid a Collagen-stabilizing Etchant.</b></p>	<p>LIU <i>et al.</i>, 2014.</p>	<p>Investigar a viabilidade de combinar o tratamento de PACs com o condicionamento ácido fosfórico na dentina.</p>	<p>Experimental</p>	<p>A adição de PACs tornou o ácido fosfórico um agente de corrosão estabilizador de colágeno, mas a concentração preferível de ácido fosfórico deve ser de menos de 20%.</p>

Tabela 3 – Artigos selecionados para análise dessa revisão. (Continua)

<p><b>Grape seed proanthocyanidins increase the resistance to collagen biodegradation at the dentin / adhesive interface when included in an adhesive</b></p>	<p>GREEN <i>et al.</i>, 2010.</p>	<p>Comparar as diferenças morfológicas de camada híbrida criadas por adesivos modelo BisGMA / HEMA com e sem a adição de extrato de semente de uva (PACs).</p>	<p>Experimental</p>	<p>Mostrou a presença de fibrilas de colágeno intactas em todas as condições de tratamento com colagenase para espécimes colados com adesivo contendo PACs.</p>
<p><b>Effect of Dentin Surface Modification on the Microtensile Bond Strength of Self-Adhesive Resin Cements.</b></p>	<p>BROYLES <i>et al.</i>, 2012.</p>	<p>Avaliar o potencial de modificar a superfície da dentina como meio de melhorar a resistência de união à microtração, usando PACs, Glutaraldeído e Ácido poliacrílico.</p>	<p>Experimental</p>	<p>Concluiu que a PACs não aumentou a resistência de microtração da dentina usando cimento resinoso.</p>
<p><b>Effect of proanthocyanidin incorporation into dental adhesive resin on resin–dentine bond strength.</b></p>	<p>EPASINGHE <i>et al.</i>, 2012.</p>	<p>Avaliou o efeito da incorporação de proantocianidina em adesivos dentais na resistência de união resina-dentina.</p>	<p>Experimental</p>	<p>A adição de proantocianidina com concentração menor ou igual a 2% a um adesivo, não tem efeito adverso na resistência de união resina-dentina.</p>

Tabela 3 – Artigos selecionados para análise dessa revisão. (Conclusão)

<p><b>Two-year clinical evaluation of proanthocyanidins added to a two-step etch-and-rinse adhesive</b></p>	<p>SOUZA <i>et al.</i>, 2019.</p>	<p>Comparar o comportamento clínico de adesivo com e sem Proantocianidinas.</p>	<p>Clínico</p>	<p>Após 2 anos a adição de proantocianidinas à solução adesiva prejudicou a retenção de restaurações de resinas compostas em lesões cervicais não cariosas.</p>
<p><b>Two-year clinical evaluation of a proanthocyanidins-based primer in noncarious cervical lesions: A double-blind randomized clinical trial</b></p>	<p>SOUZA <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>Avaliar a influência do pré-tratamento com proantocianidinas de extrato de semente de uva no comportamento clínico de um sistema adesivo.</p>	<p>Clínico</p>	<p>A aplicação de PACs como primer não resultou em vantagens clínicas significativas após 2 anos de uso.</p>

Fonte: Elaboração própria

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 INTERAÇÃO DAS FIBRILAS DE COLÁGENO COM OS BIOMODIFICADORES

As publicações sobre biomodificadores naturais na odontologia vêm aumentando em nível global, muito se deve aos resultados favoráveis encontrados nos testes desses agentes. Um de seus principais potenciais é a interação otimista com o colágeno que é parte fundamental na construção da matriz extracelular. Acrescido a isso, um dos fatores mais importantes que influenciam na longevidade clínica da camada híbrida é a degradação das fibrilas de colágeno desprotegidas. Sendo assim, os autores Leme Kraus *et al.* (2017); Gré *et al.* (2018); Liu *et al.* (2015), concordaram em dizer que a Proantocianidina (PACs) aumenta as propriedades mecânicas de longa duração da dentina, ao mediar as ligações cruzadas do colágeno, exercendo assim um efeito protetor contra a biodegração enzimática. Isso se deve, basicamente, por esses principais fatores: Há uma interação de caráter físico-química entre as PACs e a matriz dentinária, induzindo alterações na superfície e no tecido e as PACs possuem um grupo catecol que apresenta propriedades adesivas, promovendo ligação entre as moléculas de colágeno com a resina. Além disso, o estudo de Vidal *et al.* (2014); Aydin *et al.* (2016), Santos *et al.* (2011), reforçam esse achado ao explicar que há diferentes níveis de organização das fibrilas de colágeno, como espaços intermoleculares e interfibrilares e que as ligações cruzadas presente nesses espaços contribuem para a bioestabilidade das moléculas de colágeno. Esses mesmos autores reforçam que as PACs possuem bolsas hidrofóbicas em sua estrutura química que estabilizam as ligações de hidrogênio e essas ligações promovem a reticulação não enzimática produzida por polifenóis. Srinivasulu *et al.* (2012), concordaram com os autores anteriores e acrescentam que as ligações cruzadas intermoleculares e intramoleculares são a base para as propriedades como estabilidade, resistência à tração e viscoelasticidade das fibrilas de colágeno. Castellan *et al.* (2011), acrescentam que as PACs aumentam a síntese de colágeno e acelera a conversão do colágeno solúvel em colágeno insolúvel.

Posteriormente De Paula *et al.* (2019), apresentam a Lignina como um reticulador promissor ao descreverem que a mesma possui uma estrutura irregular, com ramificações e amórficas que possui ligações tridimensionais que produzem um arranjo adequado entre as fibrilas de colágeno, protegendo-o dessa forma. Assim, esse composto pode preservar a força de ligação e aumentar a resistência da camada-

híbrida a água. Eles ainda corroboram com os achados de Moreira *et al.* (2017), ao relatarem que outra substância o Cardanol possui uma cadeia hidrofóbica que pode permitir ligações covalentes com os aminoácidos presente no colágeno, atingindo um nível adequado de reticulação. Ademais, o Cardanol é uma molécula pequena que pode penetrar instantaneamente em torno das fibrilas de colágeno, aumentando a reticulação do mesmo pela formação de ligações de hidrogênio.

## **5.2 INTERAÇÃO DOS BIOMODIFICADORES COM AS METALOPROTEINASES (MMPS)**

Na odontologia adesiva um dos principais fatores que contribuem para a frustração ao longo do tempo das restaurações são as MMPs, pois elas contribuem para a degradação do colágeno ao se ligarem a ele e promoverem sua clivagem. Além disso, essas enzimas são capazes de destruir muitos tipos de proteínas da matriz extracelular, elas são zinco-dependentes e são capazes de degradar a matriz orgânica da dentina após a mesma ser desmineralizada. Sendo assim, os inibidores de MMPs devem evitar que elas se liguem ao substrato de colágeno e promovam sua clivagem posterior. Corroborando com isso, Green *et al.* (2010) e Scheffel, *et al.* (2014), em seus estudos relataram que as PACs podem inibir a atividade de MMPs ao reduzirem o processo de clivagem do colágeno produzido por elas. Esse fato é particularmente importante, tendo em vista que essas enzimas são um dos principais fatores que contribuem para a destruição da matriz orgânica. Moreira *et al.* (2017) e De Paula *et al.* (2019), contrastam com os autores anteriores ao relatarem que dependendo da concentração da PACs ela pode deixar as fibrilas de colágeno desprotegidas e sujeitas as atividades das MMPs e se a concentração dela for bruscamente diminuída poderá haver efeitos prejudiciais na sua função como agente biomodificador. Esses autores concordam que a Lignina e o Cardanol promovem proteção da camada híbrida contra hidrólise e MMPs, uma vez que eles mantem a ligação com o colágeno estável.

## **5.3 INTERAÇÃO DOS BIOMODIFICADORES COM OS AGENTES DO SISTEMA ADESIVO**

Incorporar os biomodificadores nos componentes do sistema adesivo é uma forma de entregá-los e preservá-los próximo a camada-híbrida, mantendo a liberação estabilizada e constante por um período de tempo. Isso é particularmente importante na odontologia adesiva, visto que se busca, atualmente, tornar as restaurações mais duradouras quanto possível.

Algumas publicações como a de Epasinghe *et al.* (2012), relataram que as PACs incorporadas diretamente em adesivos aumentam a substantividade da mesma na camada híbrida, elevando seu efeito de reticulação do colágeno. Eles demonstraram que houve inibição da biodegradação das fibrilas de colágeno. Ademais, Green *et al.* (2010) e Fang *et al.* (2012), concordam com os autores anteriores, ao afirmarem que adesivos contendo PACs podem infiltrar na camada híbrida e tornar a coagenase mais difícil de alcançar o interior dos túbulos dentinários, os tornando mais resistentes a lixiviação provocadas por elas. Eles sugerem que o hidrogênio das PACs se liga a vários locais das moléculas de colágeno e reduz esses espaços disponíveis para clivagem. Posteriormente, Broyles *et al.* (2012), afirmou que quando incorporada ao primer a PACs não melhoram consideravelmente as propriedades da dentina, contrastando com os achados anteriores, agora incorporada a outro agente do sistema adesivo. Além disso, Liu *et al.* (2013) e Liu *et al.* (2014), relataram que as PACs incorporadas ao ácido fosfórico podem retardar a incorporação dela no colágeno, deixando as fibrilas de colágeno exposta e isso está diretamente relacionada a concentração do ácido. Acrescido a isso, Moreira *et al.* (2017) observaram que a PACs altera a coloração da dentina, tornando-a acastanhada, isso se deve a cor do produto que a PACs é extraída e ao seu poder oxidativo que mesmo incorporada aos produtos do sistema adesivo permanecem na estrutura dentinária. Portanto, esses autores concordam entre si mas ressaltam aspectos importantes para que a efetividade das PACs seja aproveitada.

No ambiente clínico Souza *et al.* (2019) e Souza *et al.* (2020), observaram que as PACs quando incorporadas a produtos do sistema adesivo como primer e adesivo, aumentam o tempo clínico da restauração, quando atualmente buscamos o menor tempo possível para isso. Além disso, esses biomodificadores (PACs) geram melhores resultados de biomodificação em testes laboratoriais do que clínico, visto que podem influenciar no grau de conversão e polimerização do adesivo o que não ocorre em testes in vitro. Ademais, as PACs causam manchas acastanhadas na dentina quando usadas com o primer e adesivo.

Moreira *et al.* (2017), afirmaram que o Cardanol quando usado em adesivos, potencializam a duração do mesmo, isso se deve a sua hidrofobicidade e resistência a ácidos. Confirmando que biomodificadores naturais são opções favoráveis à incorporação em produtos usados antes da introdução da resina na dentina.

Outros achados de De Paula *et al.* (2019), relataram que a Lignina incorporada na fase de condicionamento ácido protege a camada híbrida contra a degradação precoce, tendo vista que combate a hidrólise e as MMPs. Corroborando com os autores anteriores que acharam potenciais vantagens dos reticuladores de colágeno de origem natural.

## 6 CONCLUSÃO

Os biomodificadores naturais como Proantocianidina, Cardanol e Lignina são potenciais produtos de sucesso para reticulação do colágeno dentinário.

- As PACs aumentam as propriedades mecânicas do colágeno dentinário, produzindo uma camada-híbrida bioestável.
- O Cardanol reduz significativamente a permeabilidade dentinária e atua favoravelmente como crosslinker do colágeno dentinário.
- A Lignina promove ligações dentinárias estáveis e reticulação de colágeno excelente.

Portanto, os três reticuladores de colágeno abordados nessa revisão são viáveis para a odontologia adesiva, mas são necessários estudos clínicos para comprovar sua eficácia, pois os estudos clínicos existentes não demonstram eficácia.

## 7 REFERÊNCIAS

Alonso JRL, Basso FG, Scheffel DLS, de-Souza-Costa CA, Hebling J. Effect of crosslinkers on bond strength stability of fiber posts to root canal dentin and in situ proteolytic activity. **J Prosthet Dent.** v.119, n.3, p.4941-4949, Março,2018.

Aydin B, Hassan LS, Viana G, Bedran-Russo AK. Assessing Collagen and Micro-permeability at the Proanthocyanidin-treated Resin-Dentin Interface. **J Adhes Dent.** v.18, n.6, p.529-534 Janeiro, 2016.

Bedran-Russo AK, Karol S, Pashley DH, Viana G. Site specific properties of carious dentin matrices biomodified with collagen cross-linkers. **Am J Dent.** v.26, n.5, p.244-248, Outubro, 2013.

BERTASSONI, LE, ORGEL, JP, ANTIPOVA, OSWAIN, MV (2012). A matriz orgânica da dentina - limitações da odontologia restauradora escondidas na escala nanométrica. **Acta biomaterialia.** Vol.8, n.7, p.2419-2433, 2012.

Broyles AC, Pavan S, Bedran-Russo AK. Effect of dentin surface modification on the microtensile bond strength of self-adhesive resin cements. **J Prosthodont.** v.22, n.1, p.59-62, Janeiro, 2013.

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.** v.4, n.7, p.1343-1350, Outubro, 2011.

De-Paula DM, Lomonaco D, Ponte AMP, Cordeiro KE, Moreira MM, Mazzetto SE, Feitosa VP. Influence of collagen cross-linkers addition in phosphoric acid on dentin biomodification and bonding of an etch-and-rinse adhesive. **Dent Mater.** v. 36, n.1, p.1-8, Janeiro, 2019.

Santos PH, Karol S, Bedran-Russo AK. Long-term nano-mechanical properties of biomodified dentin-resin interface components. **J Biomech.** v.44, n.9, p.1691-1694, Junho, 2011.

Epasinghe DJ, Burrow MF, Yiu CKY. Effect of proanthocyanidin on ultrastructure and mineralization of dentine collagen. **Arch Oral Biol.** v.84, N, p.29-36, Dezembro, 2017.

Epasinghe DJ, Yiu CK, Burrow MF, Tay FR, King NM. Effect of proanthocyanidin incorporation into dental adhesive resin on resin-dentine bond strength. **J Dent.** v.40, n.3, p.173-180, Março, 2012.

Fang M, Liu R, Xiao Y, Li F, Wang D, Hou R, Chen J. Biomodification to dentin by a natural crosslinker improved the resin-dentin bonds. **J Dent.** v.40, n.6, p.458-466 Junho, 2012.

Farias D, Miguez PA, Swift EJ Jr. Critical appraisal: Cross-linkers and the dentin matrix. **J Esthet Restor Dent.** v.26, n.1, Janeiro, 2013.

Gré PC, Pedrollo Lise D, Ayres AP, De Munck J, Tezvergil-Mutluay A, Seseogullari-Dirihan R, Lopes GC, Van Landuyt K, Van Meerbeek B. Do collagen cross-linkers improve dentin's bonding receptiveness?. **Dent Mater.** v.34, n.11, Novembro, 2018.

Green B, Yao X, Ganguly A, Xu C, Dusevich V, Walker VP, Wang Y. As proantocianidinas da semente de uva aumentam a resistência à biodegradação do colágeno na interface dentina / adesivo quando incluídas em um adesivo. **J Dent Res.** v.38, n.11, p.908-915, Agosto, 2010.

Leme-Kraus AA, Aydin B, Vidal CM, Phansalkar RM, Nam JW, McAlpine J, Pauli GF, Chen S, Bedran-Russo AK. Biostability of the Proanthocyanidins-Dentin Complex and Adhesion Studies. **J Dent Res.** v.. 96, n.4, p. 406-412, Abril, 2017.

Liu Y, Chen M, Yao X, Xu C, Zhang Y, Wang Y. Enhancement in dentin collagen's biological stability after proanthocyanidins treatment in clinically relevant time periods. **Dent Mater.** v.29, n.4, p.485-492, Abril, 2013.

Liu Y, Dusevich V, Wang Y. Addition of Grape Seed Extract Renders Phosphoric Acid a Collagen-stabilizing Etchant. **J Dent Res.** v.93, n.8, p.821-827, Agosto, 2014.

Liu Y, Bai X, Li S, Liu Y, Keightley A, Wang Y. Molecular weight and galloylation affect grape seed extract constituents' ability to cross-link dentin collagen in clinically relevant time. **Dent Mater.** v.31, n.7, Julho, 2015.

Moreira MA, Souza NO, Sousa RS, Freitas DQ, Lemos MV, De Paula DM, Maia FJN, Lomonaco D, Mazzetto SE, Feitosa VP. Efficacy of new natural biomodification agents from Anacardiaceae extracts on dentin collagen cross-linking. **Dent Mater.** v.33, n.10, p.1103-1109, Outubro, 2017.

Scheffel DL, Hebling J, Scheffel RH, Agee K, Turco G, de Souza Costa CA, Pashley D. Inactivation of matrix-bound matrix metalloproteinases by cross-linking agents in acid-etched dentin. **Oper Dent.**v.39, n.2, p.152-158, Março, 2014.

Srinivasulu S, Vidhya S, Sujatha M, Mahalaxmi S. Shear bond strength of composite to deep dentin after treatment with two different collagen cross-linking agents at varying time intervals. **Oper Dent.** v.37, n.5, p.485-491, Setembro, 2012.

Souza LC, Rodrigues NS, Cunha DA, Feitosa VP, Santiago SL, Reis A, Loguercio AD, Matos TP, Saboia VPA, Perdigão J. Two-year clinical evaluation of proanthocyanidins added to a two-step etch-and-rinse adhesive. **J Dent.** v.81, n, p.7-16, Fevereiro, 2019.

Souza LC, Rodrigues NS, Cunha DA, Feitosa VP, Santiago SL, Reis A, Loguercio AD, Perdigão J, Saboia VPA. Two-year clinical evaluation of a proanthocyanidins-based primer in non-carious cervical lesions: A double-blind randomized clinical trial. **J Dent.**, v.96, N eP, Maio, 2020.

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.** v.16, n.49, p.14887-14893, Dezembro, 2014.