

INCORPORAÇÃO DE EXTRATOS NATURAIS COM EFEITO ANTIMICROBIANO NA INTERFACE ADESIVA. REVISÃO DE LITERATURA.

INCORPORATION OF NATURAL EXTRACTS WITH ANTIMICROBIAL EFFECT IN THE ADHESIVE INTERFACE. LITERATURE REVIEW.

Amanda de Souza Castilho¹, Aline Barbosa Ribeiro², Isabela Lima de Mendonça³ Adriana Barbosa Ribeiro⁴.

1 Graduada do curso de Odontologia do Instituto Municipal de Ensino Superior de Catanduva (IMES).

2 Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Docente do Instituto Municipal de Ensino Superior de Catanduva (IMES).

3 Doutora em Odontologia Restauradora (Endodontia) pela Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto. Docente do Instituto Municipal de Ensino Superior de Catanduva (IMES).

4 Doutora em Reabilitação Oral pela Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto. Docente do Instituto Municipal de Ensino Superior de Catanduva (IMES) e Professora Colaboradora da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP-USP).

Autor de Correspondência:

Adriana Barbosa Ribeiro e-

mail: driribeiro@usp.br

Avenida Daniel Dalto s/nº (Rodovia Washington Luis - SP 310 - Km 382) | Caixa Postal 86 | 15.800-970 | CatanduvaSP.

RESUMO:

Introdução: Com o intuito de preparar melhor o substrato, os extratos naturais têm sido utilizados para proporcionar modificação no colágeno da matriz dentinária, reumidificar a superfície desmineralizada pelo ácido fosfórico e proteger fibras expostas. Ainda, um desejável efeito antimicrobiano para a proteção de colonização de bactérias e degradação da interface adesiva. **Objetivo:** Identificar, selecionar e avaliar, por meio de uma revisão de literatura, estudos que são relevantes e que avaliam os extratos naturais incorporados na prática da dentística operatória visando melhorar a efetividade dos sistemas adesivos. **Material e Métodos:** O processo de busca dos artigos ocorreu por meio de estratégias de buscas sistematizadas nas plataformas *PubMed*, *Google Scholar*, *Cochrane library* e *SCOPUS*, por meio da padronização das palavras-chave (*matrix metalloproteinases and adhesive interface and natural products and direct composites*) para a busca em cada banco de dados, além da realização de pesquisas complementares para a revisão, com artigos em língua inglesa. **Resultados:** Os resultados iniciais das buscas reuniram 110 artigos, destes 25 estavam em duplicidade. Após a leitura dos títulos e resumos dos 85 artigos e aplicados os critérios de elegibilidade, 18 artigos foram selecionados e foi feita a leitura completa, entretanto, 4 foram excluídos pois abordavam a incorporação de extratos naturais na dentina radicular. Dos 14 artigos incluídos na revisão, 10 artigos eram experimentos *in vitro*, 3 *in situ* e 1 estudo clínico longitudinal. **Conclusão:** Mediante os estudos avaliados, concluiu-se que a incorporação de extratos de proantocianidina (2%; 3,20%; 4,5%; 5,32; 6%; 6,5%; 7,48%), chá verde a 2%, própolis com baixos e altos níveis de polifenóis, e emulsões de óleo de copaíba a 10% quando utilizados em diferentes formas de aplicação promoveram aumento da força de união e resistência à fratura da interface adesiva. Devido à heterogeneidade dos estudos que aplicaram os extratos de quitosana não há evidências quanto a sua contribuição positiva na interface adesiva, por isso, mais estudos são necessários para atender de forma integral a importância desse extrato para tal finalidade.

Palavras-chave: interface adesiva, extratos naturais, ação antimicrobiana.

ABSTRACT:

Introduction: To better prepare the substrate, natural extracts have been used to modify the collagen of the dentin matrix, re-humidify the demineralized surface by phosphoric acid and protect exposed fibers. Also, a desirable antimicrobial effect for the protection of bacteria colonization and degradation of the adhesive interface. **Objective:** To identify, select and evaluate, through a literature review, studies that are relevant and that assess the natural extracts incorporated in the practice of operative dentistry to improve the effectiveness of adhesive systems. **Material and Methods:** The search process of the articles occurred through search strategies systematized in the platforms *PubMed*, *Google Scholar*, *Cochrane library* and *SCOPUS*, through the standardization of keywords (*matrix metalloproteinases and adhesive interface and natural products and direct composites*) to search each database, in addition to conducting additional research for the review, with articles in English. **Results:** The descriptive results of the studies were tabulated using natural extracts and their respective concentrations and formulas incorporated in the adhesive systems, analyzing their advantages and disadvantages. **Conclusion:** Based on the studies evaluated, it was concluded that the incorporation of proanthocyanidin extracts (2%; 3.20%; 4.5%; 5.32; 6%; 6.5%; 7.48%), tea green at 2%, propolis with low and high levels of polyphenols, and emulsions of copaiba oil at 10%, when used in different forms of application, promoted an increase in bond strength and resistance to fracture of the adhesive interface. Due to the heterogeneity of the studies that applied the chitosan extracts, there is no evidence regarding its positive contribution to the adhesive interface. Therefore, more studies are needed to address the importance of this extract for this purpose fully.

Keywords: adhesive interface, natural extracts, antimicrobial action.

INTRODUÇÃO

As restaurações estéticas diretas e os preparos minimamente invasivos na dentística operatória foram propostos a partir da evolução de compósitos resinosos e do sucesso a longo prazo de uma interface adesiva. Conforme os materiais restauradores, após a prática das técnicas restauradoras adesivas, foram sendo aprimorados em suas propriedades adesivas e micromecânicas, as restaurações passaram a ser utilizadas em diversas áreas do elemento dental com o intuito de prevenção, máxima preservação e mínima restauração ou intervenção das estruturas dentais (FRANÇA, 2016).

A durabilidade da restauração pode estar correlacionada a diversos fatores como a quantidade de dentina remanescente diretamente relacionada com a profundidade dos preparos, o condicionamento adequado do substrato dental (esmalte e dentina) para promover uma permeabilidade dentinária e efetiva remoção do *smear layer* com exposição das fibras colágenas e posterior, formação dos *tags* pelo imbricamento micromecânico dos monômeros resinosos e, conseqüente, formação da camada híbrida. Nesse processo de condicionamento é importante ressaltar o tempo de exposição ao ácido fosfórico, a necessidade de preservação da umidade dos substratos e a indicação de sistemas adesivos com a menor quantidade de resíduos, uma vez que, as fibras colágenas não envolvidas pelos monômeros adesivos tendem a sofrer uma lenta hidrólise pela penetração de fluidos externos ou dentinários, comprometendo a durabilidade da adesão.

Entre os fatores relacionados ao material e a técnica de inserção utilizada, deve-se considerar a obtenção de uma homogênea interface dente/adesivo/dentina. A interface dente-resina é formada pelo entrelaçamento do material resinoso com os cristais de hidroxiapatita no esmalte e a estrutura da malha de colágeno na dentina (ZIDAN, 2019). Os esforços para fortalecer a interface dente-resina identificaram agentes químicos com potencial antimicrobiano e com capacidade de reticulação do colágeno da dentina. Para que se tenha uma interface potencialmente duradoura e íntegra, rigorosos conceitos e protocolos clínicos devem ser seguidos desde a preparação ideal do substrato dental até a polimerização final do sistema adesivo (FRANÇA, 2016). Na etapa de preparação do substrato, o condicionamento com ácido fosfórico expõe as fibrilas da matriz de colágeno, que posteriormente, vão ser infiltradas com monômeros resinosos em suas regiões interfibrilares, que permitirá a formação da famosa camada híbrida (TEZVERGIL-MUTLUAY et al., 2013), que é essencial para a adesão entre a dentina e resina. Entretanto, tanto os aspectos relacionados à degradação hidrolítica de monômeros dos sistemas adesivos, quanto a capacidade de impregnação do adesivo na região interfibrilar da matriz colágena da dentina, podem causar exposição e desorganização das fibras de colágeno, e conseqüentemente, uma camada híbrida com baixa adesividade e retenção micromecânica (CASTELLAN et al., 2013). Ainda, ao apresentar uma impregnação insuficiente ou um desarranjo das fibrilas colágenas, há uma aceleração na degradação do colágeno por meio da ativação das metaloproteinases (MMPs) endógenas, as quais são enzimas proteolíticas que atuam diretamente na biodegradação da matriz orgânica da dentina, reduzindo a capacidade de adesão do material restaurador à dentina (LIU et al., 2014). Além de afetar na estabilidade da camada híbrida, há maior prevalência de cárie secundária na interface dente-resina, que é a principal razão para a substituição das restaurações de resina composta (LEMPEL et al., 2015).

Diante da importância da formação de uma camada híbrida ideal, estudos tem proposto o prétratamento da dentina com soluções, a fim de induzir a formação de ligações cruzadas nas fibras colágenas visando a melhora da estabilidade da matriz (CASTELLAN et al., 2013). Recentemente, estudos avaliaram a incorporação de extratos naturais em etapas de preparação do substrato e em sistemas adesivos, uma vez que, componentes bioativos destas soluções podem modificar o colágeno da matriz dentinária, reumidificar a superfície desmineralizada pelo ácido fosfórico, além de proteger as fibras expostas (FRASSETTO et al., 2016; BALALAIE et al., 2018). A proantocianidina (PA) é um potente antioxidante e pode agir como agente de reticulação e inibidor de MMPs (SILVA SOUSA et al., 2016; BALALAIE et al., 2018). Apresenta baixa toxicidade e pode ser encontrado no extrato de semente de uva, como também em uma grande variedade de frutas, vegetais, flores, nozes e sementes. PA apresenta um mecanismo de ação por meio da formação de ligações de hidrogênio no colágeno tipo I, melhorando assim suas propriedades mecânicas e preservando a matriz de colágeno da degradação por collagenases exógenas (FRASSETTO et al., 2016; SILVA SOUSA et al., 2016). Além de sua ação como reticuladores e inibidores de MMPs, as soluções de PA também podem diminuir a formação de biofilme de *Streptococcus mutans* (ZHAO et al., 2014) e inibir a progressão da cárie radicular (PAVAN et al., 2011).

Outro extrato natural frequente em estudos que envolvem a interface adesiva é a quitosana, a qual é derivada principalmente de exoesqueletos de artrópodes (como crustáceos e insetos), diatomáceas, algas e algumas paredes de fungos caracterizada como um polissacarídeo catiônico obtido após a desacetilação alcalina da quitina (RAAFAT et al., 2009), apresenta baixo custo e boa biocompatibilidade (ALI et al., 2018). É solúvel apenas em pH ácido, e também se destaca por possuir ampla ação espectral antibacteriana (VENGHAT e HEGDE, 2016). É capaz de formar uma rede fibrilar, com propriedades mecânicas superiores, em micro e / ou escala nanométrica, ainda, apresenta excelentes propriedades de molhabilidade, que pode fornecer uma grande vantagem se usado para tratar a dentina desmineralizada antes de aplicação de adesivo na colagem dentinária.

O efeito antimicrobiano é explicado por Nonato et al., (2019) como um efeito que impede a colonização de bactérias nas fendas de formação por retração ou contração de resina e também, na degradação da interface adesiva, conseqüentemente, evita as cáries secundárias. A utilização desse efeito é no intuito de exercer uma proteção para a saúde dos dentes, inibindo a formação do biofilme na interface do dente e nos materiais das restaurações, portanto, diferentes estudos incorporam substâncias para proporcionar uma maior eficiência nesse efeito (RIBEIRO et al., 2013).

Portanto, os extratos naturais têm sido elementos de extrema importância e de inovação para os materiais restauradores e sua longevidade. Diante desta problemática, é intuitivo realizar uma análise crítica, por meio de uma revisão de literatura, dos estudos científicos que fizeram o uso de extratos naturais nesta realidade clínica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo está pautado em um levantamento sistemático da literatura sobre a incorporação de extratos naturais na interface adesiva de restaurações diretas na dentística operatória. A pergunta **PICO** levou em consideração os seguintes parâmetros, sendo 1- **População**: interface adesiva de restaurações diretas. 2- **Intervenção**: extratos naturais incorporados na interface adesiva. 3- **Controle**: interface adesiva de restaurações em resina composta convencional. 4- **Outcomes**: Propriedades mecânicas e ação antimicrobiana.

Foram consultados periódicos com as seguintes palavras-chave de forma individual ou associadas por operadores booleanos: “*matrix metalloproteinases*” and “*adhesive interface*” and “*natural products*” and “*direct composites*”, vinculados às seguintes bases de dados: *PubMed*, *Google Scholar*, *Cochrane library* e *SCOPUS*. Devido a inovação do tema, as estratégias de busca não limitaram o ano de publicação e não segregaram por tipo de extratos utilizados. Ainda, uma busca na literatura cinzenta considerou as 100 primeiras referências de tese e dissertações, bem como uma busca adicional nas listas de referências dos artigos selecionados foi realizada visando contribuir com a introdução e discussão.

O processo de seleção considerou os seguintes critérios:

Inclusão:

- a) artigos que abordassem a temática da revisão bibliográfica;
- b) artigos que apresentassem os descritores;
- c) artigos de ensaio clínico;
- d) artigos associados a incorporação de extratos naturais na interface adesiva. Critérios de Exclusão: a) artigos duplicados;
- b) artigos com títulos que não incluíam os descritores ou o tema abordado;
- c) artigos de revisões bibliográficas e cartas ao leitor;
- d) artigos que não apresentavam extratos naturais incorporados na interface adesiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A utilização de extratos naturais no contexto da interface adesiva é bem recente e a literatura ainda é muito escassa e com alta heterogeneidade entre as metodologias avaliadas nos artigos, o que torna difícil uma associação e comparação dos resultados, assim, a estratégia de busca visou ser aberta a fim de incluir um maior número de estudos. Inicialmente, foram encontrados 23 artigos no *PubMed*, 58 no *Google Scholar*,

1 no *Cochrane library* e 28 artigos no *SCOPUS*. Após a leitura dos títulos e resumos, 18 artigos foram selecionados para a leitura completa do texto. Após a leitura completa dos artigos, 4 artigos foram excluídos por considerarem análises somente na dentina radicular, portanto, 14 artigos foram selecionados para a revisão de literatura (figura 1) e suas informações mais relevantes estão descritas na Tabela 1.

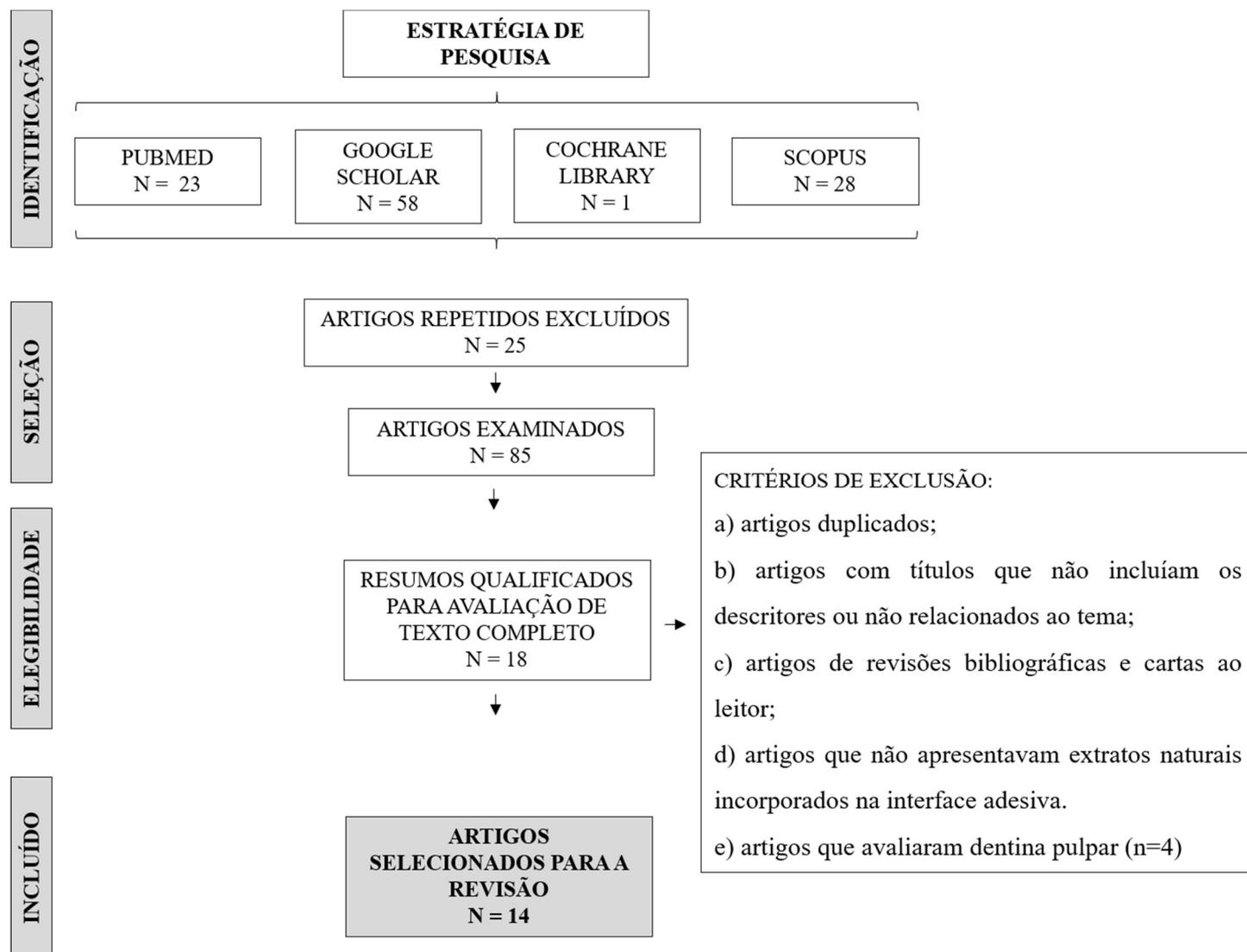


FIGURA 1. Fluxograma da seleção de artigos.

Os principais extratos naturais avaliados nos artigos foram utilizados na pré preparação do substrato de dentina sadia e de dentina induzida pelo processo de cárie *in vitro*, ou ainda, no condicionamento ácido, ou incorporados em primers ou em adesivos. Os extratos foram obtidos a partir de semente de uva com alta concentração de proantocianidina (PA), nas concentrações (%) de 1%; 2%; 4,5%; 6% (DIAS et al., 2020); 6,5% (SHAFIEI et al., 2020); 7,48%; 5,32% e 3,20% (FAWZY et al., 2017) de PA. A quitosana com concentração de 0,5% (DACOREGGIO et al., 2021) e 0,1mol/L de ácido acético (ZIDAN, 2019); chá verde a 2% (CARVALHO et al., 2016) ou 2mg e folhas de amoreira negra e branca 2mg (MOSALLAM et al., 2018). O própolis com baixos e altos níveis de polifenóis (VIVANCO et al., 2021); a hesperidina a 0,5% encontrado em frutas cítricas (ISLAM et al., 2012) e o óleo de copaíba a 10% (BANDEIRA et al., 2020).

Além disso, foram avaliadas as propriedades mecânicas de resistência de união à dentina- μ TBS ou microtração (ISLAM et al., 2012; SILVA SOUSA et al., 2016; CARVALHO et al., 2016; MOSALLAM et al., 2018; XU et al., 2018; ZIDAM, 2019; SIQUEIRA et al., 2019; DIAS et al., 2020; BANDEIRA et al., 2020; VIVANCO et al., 2021); o tempo de selamento imediato e tardio da dentina (CARVALHO et al., 2016; SHAFIEI et al., 2020), na nanoinfiltração (FAWZY et al., 2017; BANDEIRA et al., 2020) e grau de conversão *in situ* (SIQUEIRA et al., 2019). Para as propriedades físico-químicas como a atividade gelatinolítica (SILVA SOUSA et al., 2016; VIVANCO et al., 2021) e o tamanho de partícula, o potencial zeta, o índice de polidispersidade (DACOREGGIO et al., 2021). Ainda, as análises da ação antimicrobiana os extratos de proantocianidina foram testados frente a espécie de *Streptococcus mutans* (KIM et al., 2017; DIAS et al., 2020).

No geral, os extratos de proantocianidina em diversas concentrações apresentaram resultados promissores para as propriedades de resistência de união e para a capacidade de inibir a cárie secundária e potencialmente contribuir para a proteção de margens de resina-dentina altamente vulneráveis (FAWZY et al., 2017; KIM et al., 2017; DIAS et al., 2020), ademais, apresentaram uma ação antimicrobiana nas concentrações testadas por Dias et al., 2020. Entretanto, quando ele foi incorporado em primers por meio de uma mistura enriquecida de clorexidina, doxiciclina e proantocianidina prejudicou a atividade enzimática na interface dentina-adesivo após carregamento cíclico, mas não teve efeito significativo na resistência de união (SILVA SOUSA et al., 2016). No entanto, a maioria dos estudos avaliou o uso de soluções de PA somente como pré-tratamento de dentina, antes da aplicação do adesivo (ZHENG et al., 2017; BHARTI et al., 2018). O uso de agentes *cross-linking*, inibidores de MMP ou agentes antimicrobianos também podem ser incorporados no adesivo.

Para os extratos de quitosana há uma maior heterogeneidade nas avaliações testadas nos artigos avaliados, o que mostra inconsistência nos efeitos promovidos por este extrato na interface adesiva. Em destaque, a força de união foi reduzida ao longo do tempo quando a quitosana foi incorporada a um sistema adesivo universal e aplicada em uma estratégia de condicionamento total. Maior atividade gelatinolítica foi observada quando um sistema adesivo contendo quitosana foi utilizado, comprometendo o procedimento restaurador. Houve menos infiltração e formação de marcas de dentina quando a quitosana foi usada na estratégia do sistema adesivo de condicionamento total, possivelmente devido à maior estabilidade coloidal (DACOREGGIO et al., 2021). Entretanto, quando uma solução de quitosana foi aplicada por 1 ou 10 minutos no substrato como pré preparação, o tratamento com solução de quitosana foi eficaz em melhorar a durabilidade das interfaces adesivas resina-dentina (ZIDAN, 2019).

Os autores verificaram que a aplicação de extrato de chá verde a 2% foi capaz de aumentar a durabilidade da união do sistema condicionador e enxágue à dentina (CARVALHO et al., 2016). Entretanto, quando na formulação de extrato aquoso de chá verde e os extratos alcoólicos das espécies de amoreira negra e branca não apresentou resultados promissores, mas não mostrou efeito adverso na resistência à microtensão imediatamente e após a termociclagem (MOSALLAM et al., 2018).

Embora poucos estudos avaliaram o efeito do extrato de própolis (10% ou 40%), a hesperidina a 0,5% (HPN), óleo de copaíba a 10% na interface adesiva, a associação de própolis aos tratamentos promoveram os maiores resultados de resistência de união e preservaram a dentina. Todos os grupos experimentais exibiram baixa atividade gelatinolítica. Por isso, a associação do própolis e de tratamentos com biosilicato podem preservar o substrato dentinário e aumentar a longevidade das restaurações de resina composta (VIVANCO et al., 2021). Ainda, para a incorporação de HPN no primer *Clearfil SE Bond*® teve uma influência positiva no microtração imediata e nas propriedades mecânicas da interface ligada (ISLAM et al., 2012). A emulsão de copaíba, usada como um biomodificador de dentina, interferiu positivamente na microinfiltração e melhorou a força adesiva após o condicionamento ácido no sistema adesivo *Adper Single Bond*® ou antes da aplicação do sistema autocondicionante *Clearfil SE Bond*®.

CONCLUSÃO

Mediante os estudos avaliados, concluiu-se que a incorporação de extratos de proantocianidina (2%; 3,20%; 4,5%; 5,32; 6%; 6,5%; 7,48%), chá verde a 2%, própolis com baixos e altos níveis de polifenóis, e

emulsões de óleo de copaíba a 10% quando utilizados em diferentes formas de aplicação promoveram aumento da força de união e resistência à fratura da interface adesiva. Devido à heterogeneidade dos estudos que aplicaram os extratos de quitosana não há evidências quanto a sua contribuição positiva na interface adesiva, por isso, mais estudos são necessários para atender de forma integral a importância desse extrato para tal finalidade.

Tabela 1 – Artigos que usaram produtos naturais na interface desiva.

Autor, Ano	Objetivo	Material e Métodos	Resultados	Conclusões
<p>1. Dias et al., 2020 <i>J Adhes Dent</i> 2020; 22: 139–147. In vitro</p>	<p>Avaliou o grau de conversão (DC%), sorção de água (Sp), solubilidade (Si), resistência de união à dentina – (μTBS) imediato e após 12 meses de armazenamento, o efeito antibacteriano de um adesivo experimental contendo diferentes concentrações (%) de proantocianidina (PA): 0, 1%, 2%, 4,5% e 6% (PA0, PA1%, PA2%, PA4,5% e PA6%).</p>	<p>As restaurações de resina composta foram construídas de forma incremental e os espécimes foram seccionados para obtenção de corte de 1 mm². A μTBS foi avaliada após 24hrs e 12 meses de armazenamento em água a 37° C.O, o modo de falha foi analisado. Os efeitos antibacterianos foram avaliados através da análise do crescimento bacteriano e atividade antibiofilme dos adesivos por espectrofotometria.</p>	<p>A incorporação de PA não afetou o Sp, SI ou DC%. A μTBS imediata foi semelhante para todos os grupos. Após 12 meses, PA 4,5% apresentou μTBS significativamente maior do que PA0, enquanto os outros grupos não diferiram de PA 0 e PA 4,5%. Os grupos PA 0 e PA 1% sofreram redução significativa em μTBS. Nos grupos experimentais PA 2%, PA 4,5% e PA 6%, μTBS foi mantido após o armazenamento. Todos os grupos apresentaram atividade antibacteriana.</p>	<p>A incorporação de 2%, 4,5% e 6% de PA manteve a dentina μTBS após 12 meses de armazenamento, sem afetar o Sp, SI ou DC% dos adesivos experimentais. O adesivo apresentou efeito antibacteriano independente da concentração de PA.</p>
<p>2. Shafiei et al., 2020 <i>J Clin Exp Dent</i>. 2020;12(3):e235-41. Estudo clínico longitudinal</p>	<p>Avaliou o efeito do tratamento com proantocianidina 6,5% (PA) na dentina condicionada com ácido antes da aplicação do adesivo, no selamento imediato da dentina (IDS) e selamento retardado da dentina (DDS), na propriedade de reforço do cimento autoadesivo (SA) em restaurações de resina composta em pré-molares.</p>	<p>Oitenta e quatro pré-molares superiores foram divididos em 7 grupos (n =12): 1) (Intactos) Dentes sadios foram o controle; grupos 2 a 7) Após a preparação da cavidade e fabricação de <i>inlays</i> provisórias de resina composta foram cimentadas. Após uma semana, os <i>inlays</i> de resina foram removidos e os <i>inlays</i> definitivos foram cimentados com um adesivo autoadesivo cimento resinoso da seguinte forma: 2) (SA) Sem pré- tratamento dentinário; 3) (DDS) Adesivo autocondicionantes e enxaguar antes do cimentação; 4) (DDS / PA) tratamento com PA da dentina condicionada com ácido antes do adesivo, seguido da cimentação; 5) Tratamento com PA (condicionamento</p>	<p>Houve diferença significativa entre os grupos de estudo (P <0,001). Os grupos IDS e IDS / PA produziram FR significativamente maior em comparação com o grupo SA (P ≤ 0,003), mas os grupos DDS, DDS / PA e Etch / PA não diferem do grupo SA (P> 0,05). O efeito do PA na FR nas técnicas IDS e DDS não foi significativo.</p>	<p>O IDS com ou sem tratamento com PA melhorou consideravelmente a resistência dos pré-molares com <i>inlay</i> cimento autoadesivo, enquanto o valor de apenas IDS com tratamento com PA atingiu o nível dos dentes hígidos.</p>

ácido / PA) da dentina condicionada com ácido antes da cimentação; 6 e 7) (IDS e IDS / PA) Aplicação de IDS sem ou com tratamento com PA, respectivamente, uma semana antes da cimentação. Após envelhecimento termomecânico, resistência à fratura (FR) foi testada.

3. Dacoreggio et al., 2021. *International Journal of Adhesion & Adhesives* 106 (2021) 102814. *In situ*

Avaliou as características físico-químicas (tamanho de partícula, potencial zeta e índice de polidispersidade) de um sistema adesivo universal (Scotchbond Universal / 3 M ESPE) contendo 0,5% de quitosana (Ch), usado como autocondicionante (SE) ou condicionante total (TE) e os efeitos deste adesivo com incorporação de quitosana na estabilidade da resistência de união à microtração à dentina, interface dentina-restauração e atividade gelatinolítica por zimografia *in situ*.

As superfícies dentinárias receberam tratamentos com sistemas adesivos com ou sem Ch e foram utilizadas com estratégia SE ou TE. Blocos de resina composta foram construídos, e finos cortes foram obtidos e separados para testes de resistência de união à microtração (n = 10). As avaliações foram feitas após 24 h e 6 meses de armazenamento, e a interface dentina / resina foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análises zimográficas (n = 4).

O tamanho da partícula e o índice de polidispersidade aumentaram significativamente, enquanto o potencial zeta aumentou e diminuiu significativamente ao longo do tempo. A resistência de união à microtração para as estratégias SE (sem Ch) e TE (com Ch) diminuiu significativamente após 6 meses (p < 0,0001). Aos 6 meses, a estratégia TE tinha resistência de ligação à microtração significativamente maior do que SE. As estratégias SE e TE (ambas com Ch) proporcionaram maior atividade colagenolítica do que SE e TE (sem Ch) (p = 0,0007). A adição de quitosana a 0,5% promoveu instabilidade da solução. Tanto a estratégia TE quanto a incorporação de Ch afetaram negativamente a resistência à microtração.

A força de união foi reduzida ao longo do tempo quando a quitosana foi incorporada a um sistema adesivo universal e aplicada em uma estratégia de condicionamento total. Maior atividade gelatinolítica foi observada quando um sistema adesivo contendo quitosana foi utilizado, comprometendo o procedimento restaurador. Houve menos infiltração e formação de marcas de dentina quando a quitosana foi usada na estratégia do sistema adesivo de condicionamento total, possivelmente devido à maior estabilidade coloidal (ZP).

<p>4. Fawzy et al., 2017. <i>Journal of Dental Research</i> 2017, Vol. 96(7) 780–789. In vitro</p>	<p>Investigou o efeito de uma nova estratégia de entrega de extrato de semente de uva (ESU a 7,48%; 5,32; 3,20%) para dentina desmineralizada através do carregamento em polímero biodegradável poli- [ácido lático-co-glicólico] (PLGA) nanopartículas na resistência à biodegradação em termos de estabilidade estrutural e mecânica de superfície / volume e propriedades bioquímicas com tempo de armazenamento em soluções contendo colagenase.</p>	<p>Nanopartículas carregadas com ESU foram sintetizadas por nanoprecipitação em razões PLGA / ESU (w / w) de 100: 75, 100: 50 e 100: 25 e caracterizadas por suas características morfológicas / estruturais, características físicoquímicas e carga, aprisionamento e liberação de drogas. Suspensões de nanopartículas em água destilada (12,5% p / v) foram aplicadas (1 min) em espécimes de dentina desmineralizada por simulação de pressão pulpar. A entrega de nanopartículas foi investigada por microscopia eletrônica de varredura (SEM) / microscopia eletrônica de transmissão (TEM), e a liberação de ESU das nanopartículas entregues foi caracterizada posteriormente. As variações nas propriedades mecânicas de superfície e de massa foram caracterizadas em termos de módulo de elasticidade reduzido, dureza, teste de nanoindentação e módulo de elasticidade aparente com um armazenamento tempo de até 3 meses.</p>	<p>O tratamento com nanopartículas carregadas com ESU aumentou a resistência estrutural da fibrila de colágeno, refletida na investigação de TEM, e melhorou a estabilidade biomecânica e bioquímica da dentina desmineralizada. Nanopartículas com PLGA / ESU de 100: 75 (p / p) mostraram a maior liberação cumulativa de ESU e foram associadas com a melhor melhoria na resistência à biodegradação. TEM / SEM mostrou a capacidade das nanopartículas de infiltrar nos ramos principal e lateral dos túbulos dentinários. O SEM revelou a formação de uma camada híbrida uniforme e marcadores de resina bem formados com a presença de numerosas nanopartículas localizadas dentro dos túbulos dentinários e / ou presos ao marcador de resina.</p>	<p>Este estudo demonstrou a importância da entrega de reticuladores de colágeno carregados em nanopartículas de polímero biodegradável através dos túbulos dentinários da dentina desmineralizada na resistência à biodegradação.</p>
<p>5. de Siqueira et al., 2019. <i>J Adhes Dent</i> 2019; 21: 149–158. doi:10.3290/j.jad.a42324. In situ</p>	<p>Avaliou o efeito de dois ácidos fosfóricos contendo inativadores de protease (clorexidina 0,5% e proantocianidinas a 3%) sobre a resistência de união da resina/dentina erodida (μTBS), nanoinfiltração (NL) e grau de conversão <i>in situ</i></p>	<p>Cento e vinte e seis molares foram aleatoriamente designados para 18 condições experimentais de acordo com a combinação das variáveis independentes: dentina erodida (refrigerante e ácido cítrico), adesivo (Prime & Bond Elect [PBE, Dentsply Sirona], Scotchbond Universal Adhesive [SBU, 3M Oral Care] e Tetric N-Bond Universal [TEU, Ivoclar</p>	<p>A dentina erodida com ácido cítrico mostrou uma redução significativa em μTBS para cada adesivo em comparação com a dentina erodida com o refrigerante (p <0,001). Para dentina erodida com ácido CHX e ácido PA, o μTBS (p> 0,03) melhorou significativamente e o NL diminuiu para todos os</p>	<p>A adição de clorexidina e proantocianidina ao ácido fosfórico melhorou o desempenho do adesivo quando comparado ao ácido fosfórico convencional, sem comprometer a polimerização do</p>

	<p>(DC) de três adesivos universais aplicado no modo de decapagem e enxágue.</p>	<p>Vivadent]) e pré-tratamento ácido (ácido fosfórico convencional [ácido CP]; ácido clorexidina [ácido CHX]; e ácido proantocianidina [ácido PA]). Após as restaurações, os espécimes foram seccionados em cortes de resinadentina (ca 0,8 mm²) que foram testados sob tensão (velocidade da cruzeta: 0,5 mm / min). Cortes selecionados de cada dente foi usado para avaliar NL e DC.</p>	<p>adesivos (p <0,004); além disso, a DC melhorou para dois dos três adesivos testados (SBU e TEU) (p <0,03) quando o ácido CHX e o ácido PA foram comparados ao ácido CP.</p>	<p>adesivo na interface resina / dentina erodida.</p>
<p>6. Zidan, 2019. <i>Egyptian dental journal</i> 65, 2955:2965, 2019. In vitro</p>	<p>Avaliou a eficácia da colagem imediata e de longo prazo da dentina tratada com solução de quitosana (0,1 mol/L de ácido acético), colada com adesivo dentário de condicionamento ácido e enxágue de 2 etapas, após 2 anos de envelhecimento.</p>	<p>O teste de microtração e o exame de nanoinfiltração das interfaces resinadentina, criados por <i>Adper Single Bond 2</i> com ou sem pré-tratamento com quitosana, foram realizados após 24 h, 12 e 24 meses de armazenamento em água. Foi avaliada a rigidez de bastões de dentina desmineralizados tratados com quitosana por 1 ou 10 min. A atividade das metaloproteinases de matriz (MMPs) também foi avaliada pela medição da quantidade de hidroxiprolina liberada, indicando degradação do colágeno pelas MMPs, após tratamento com quitosana por 1 ou 10 min.</p>	<p>O tratamento da dentina com quitosana condicionada com ácido, antes da aplicação do adesivo, resultou em valores de resistência de união à microtração que são significativamente maiores (40,7 ± 1,7 MPa e 37,2 ± 1,9 MPa, respectivamente) e valores de nanoinfiltração (56,5 ± 3,8% e 62 ± 3,6%, respectivamente) que são significativamente menores do que o grupo de controle não tratado nos períodos de armazenamento de 12 e 24 meses (P ≤ 0,05). A rigidez da dentina desmineralizada aumentou significativamente após 1 min de aplicação de quitosana (12,6 ± 1,8 MPa) e aumentou ainda mais após 10 min de aplicação de quitosana (22,4 ± 2,2 MPa). A hidroxiprolina liberada diminuiu significativamente (P-valor <0,001) quando a dentina completamente desmineralizada</p>	<p>O tratamento com quitosana da dentina condicionada com ácido, antes da aplicação do adesivo, foi eficaz em melhorar a durabilidade das interfaces adesivas resina-dentina.</p>

		foi tratada com quitosana por 1 min (1,1 µg / mg de dentina) com redução ainda mais significativa quando a quitosana foi usada por 10 min (0,8 µg / mg de dentina)	
<p>7. Mosallam et al., 2018. <i>Future Dental Journal</i> 4 (2018) 150–155. In vitro</p>	<p>Um total de 42 elementos molares recém-extraídos foram usados neste estudo. O esmalte oclusal foi removido para expor a dentina coronária central, e eles foram divididos aleatoriamente em 7 grupos: G 1: Extrato aquoso de chá verde; G 2: Extrato alcoólico de chá verde; G 3: extrato aquoso de <i>Morus nigra</i>; G 4: extrato de álcool de <i>Morus nigra</i>; G5: extrato aquoso de <i>Morus alba</i>; G 6: extrato de álcool de <i>Morus alba</i> e Grupo 7: sem pré-tratamento (controle). O sistema adesivo foi aplicado no modo de condicionamento ácido e enxágue e a resina composta foi incrementada. Os blocos foram seccionados e testados quanto à resistência à microtração imediatamente ou após a termociclagem.</p>	<p>Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos testados nos valores de resistência à microtração imediata e após a termociclagem. Após a termociclagem, os valores de microtensão foram diminuídos independentemente do tratamento aplicado à dentina.</p>	<p>O extrato aquoso do chá verde e os extratos alcoólicos das espécies de <i>Morus</i> não têm efeito adverso na resistência à microtensão. A aplicação de extratos naturais não evita a perda da resistência à microtensão com a termociclagem.</p>
<p>8. Silva Sousa et al., 2016. <i>Dental Materials</i> 32 (2016) 12481255. In vitro</p>	<p>Avaliou o efeito de primers experimentais (mistura enriquecida de clorexidina a 0,2%, proantocianidinas a 15% e doxiciclina a 3%) nas propriedades adesivas e na atividade gelatinolítica nas interfaces dentina-resina de restaurações oclusais de Classe I.</p>	<p>A inativação de enzimas pelos primers experimentais foi avaliada por ensaio de fluorescência e zimografia de gelatina. Para avaliar as propriedades adesivas, cavidades oclusais de Classe I foram preparadas em molares humanos sadios, condicionadas com ácido fosfórico e restauradas com um dos primers e um sistema adesivo condicionador (Adper Single Bond Plus-3M ESPE). Após os procedimentos restauradores, os espécimes foram divididos em dois</p>	<p>O ensaio de fluorescência e a zimografia de gelatina revelaram que os primers experimentais inativaram os rMMPs. A zimografia <i>in situ</i> (ANOVA de 2 fatores, Tukey, p <0,05) mostrou que o carregamento cíclico aumentou a atividade gelatinolítica na interface resina-dentina e os primers experimentais diminuíram a atividade gelatinolítica na</p> <p>O uso de primers experimentais prejudicou a atividade enzimática na interface dentina-adesivo após carregamento cíclico e a atividade de rMMPs. O carregamento cíclico não teve um efeito significativo na resistência da união.</p>

9. Vivanco et al., 2021.
J Dent. 2021.106:103585.
doi:10.1016/j.jdent.2021.103585.
In vitro e in situ

Avaliou o efeito do própolis com baixo nível de polifenóis (10%) e alto níveis de polifenóis a 40% associado ao Biosilicato na resistência de união (BS) e na atividade gelatinolítica na interface adesivo / dentina.

subgrupos (n = 6) consistindo em armazenamento em tampão de incubação ou carregamento cíclico axial a 50N e 1.000.000 de ciclos. Em seguida, os espécimes foram seccionados e as fatias submetidas a ensaio zimográfico *in situ* e teste de microtração (TBS).

Cavidades oclusais foram preparadas em 320 molares humanos. Metade deles foi submetida a desafio cariogênico. Todos os dentes foram separados em oito grupos (n = 20): Controle - Sistema Adesivo (Single Bond Universal, 3 MESPE); CHX - Clorexidina 0,12%; Bio - Biosilicato 10%; P16 - Própolis com baixo teor de polifenóis; P45 - Própolis com alto teor de polifenóis; CHX Bio - CHX + Bio; P16 Bio - P16 + Bio; P45 Bio - P45 + Bio. O adesivo foi aplicado (modo autocondicionante) após os tratamentos. Restaurações (Filtek Z350, 3 MESPE) foram realizadas e as amostras seccionadas em finos cortes, separadas e armazenadas em água destilada a 37 ° C por 24 h, 6 meses e 1 ano. A microtração BS (0,5 mm / min) foi testada e analisada (ANOVA de 2 fatores, Teste de Bonferroni, p <0,05 e análise de Weibull). Padrões de fratura (VHM100, Keyence) e interfaces adesivas (SEM, EVO-MA10, ZEISS e TEM, JEM-1010, JEOL) foram observados; e biodegradação e zimografia *in situ* realizadas.

interface adesiva. Os primers experimentais não tiveram efeitos significativos na resistência de união do adesivo dentinário com ou sem carregamento cíclico (ANOVA de 2 vias, p> 0,05).

P16 apresentou os maiores valores de BS na dentina sadia após 6 meses. Na dentina afetada por cárie (DAC), a associação de tratamentos promoveu a maior SB após 24 h. A dentina sadia obteve um módulo de Weibull significativamente maior do que o CAD. SEM exibiu marcadores de resina em P16, P45 e associação de tratamentos. TEM mostrou boa interação entre adesivo e dentina. De acordo com a zimografia *in situ* e o ensaio de biodegradação, todos os primers naturais reduziram a atividade gelatinolítica. P45 apresentou a menor biodegradação e atividade enzimática.

A associação de própolis e a dos tratamentos promoveram os maiores resultados de resistência de união e preservaram a dentina. Todos os grupos experimentais exibiram baixa atividade gelatinolítica. Por isso, a associação do própolis e de tratamentos com biosilicato podem preservar o substrato dentinário e aumentar a longevidade das restaurações de resina composta.

<p>10. Bandeira et al., 2020. <i>Braz. Oral Res.</i> 2020;34:e001. In vitro</p>	<p>Analisou o efeito da aplicação prévia de emulsões de óleo de copaíba a 10% (CO) como uma substância de limpeza da dentina na microinfiltração e resistência adesiva à microtração.</p>	<p>Vinte e cinco pré-molares e sessenta e quatro molares foram usados para ensaios de microinfiltração e microtração. Para os ensaios de microinfiltração, os espécimes com cavidades padrão classe V foram divididos (n = 5), de acordo com as emulsões de CO testadas: CO10% X, CO10% Y e CO10% Z, bem como clorexidina 2% (CHX) e destilada água (DW), como controles positivo e negativo, respectivamente. As restaurações foram realizadas com os sistemas Adper Single Bond® e / ou Clearfil SE Bond®. As seções cervical, oclusal, distal e mesial foram avaliadas quanto ao grau de penetração do traçador na interface dente/resina. Para o ensaio de microtração, molares saudáveis foram divididos em dezesseis grupos, nos quais a cárie artificial foi induzida em metade dos grupos. As superfícies dentinárias foram tratadas com CO10% X e CO10% Y, CHX e DW. A resistência à microtração foi medida fixando cada amostra à placa de uma máquina de ensaio universal operada a uma velocidade de 0,5 mm / minuto até a falha.</p>	<p>A dentina tratada com CO10% X apresentou menor taxa de infiltração do que a dentina tratada com as demais emulsões de CO, HX2% e DW. De acordo com o ensaio de microtração, tanto a dentina sadia quanto a afetada tratada com CO10% X e o sistema adesivo Adper Single Bond® apresentaram maior resistência adesiva.</p>	<p>A emulsão de CO, usada como um biomodificador de dentina, interferiu positivamente na microinfiltração e melhorou a força adesiva após o condicionamento ácido no sistema adesivo Adper Single Bond® ou antes da aplicação do sistema autocondicionante Clearfil SE Bond®.</p>
<p>11. Carvalho et al., 2016. <i>J Appl Oral Sci.</i> 2016;24(3):211-7. In vitro</p>	<p>Avaliou o efeito de dois inibidores de MMP (2% clorexidina e 2% extrato de chá verde), aplicados após o condicionamento ácido, na durabilidade da ligação de um sistema</p>	<p>O esmalte oclusal foi removido dos terceiros molares para expor a superfície dentinária e os molares foram submetidos a um protocolo de indução de cárie por 15 dias. Após a remoção da dentina infectada, os espécimes foram condicionados com ácido fosfórico a</p>	<p>Após 24 horas, não houve diferença significativa nos μTBS dos grupos. Após 6 meses, o grupo GT apresentou valores μTBS significativamente maiores.</p>	<p>Concluiu-se que a aplicação de extrato de chá verde a 2% foi capaz de aumentar a durabilidade da união do sistema condicionador e</p>

	<p>adesivo condicionamento dentina enxágue em afetada à cárie.</p> <p>de e 37% (15 segundos) e divididos aleatoriamente em três grupos, de acordo com o tipo de pré-tratamento dentinário (n = 10): NT: sem tratamento; GT: 2% de extrato de chá verde; CLX: clorexidina 2%. O sistema adesivo etch-and-rinse (Adper™ Single Bond 2, 3M ESPE, St. Paul, MN, EUA) foi aplicado de acordo com as instruções do fabricante e as restaurações de resina composta foram construídas na dentina. Após 24 horas, a 37 ° C, os blocos dente-resina foram seccionados perpendicularmente à interface adesiva na forma de finos cortes (0,8 mm² de área adesiva) e subdivididos aleatoriamente em dois grupos de acordo com a época em que seriam submetidos à microtração. O teste de força (μTBS): imediatamente ou 6 meses após o armazenamento em água destilada.</p>	<p>enxágue à dentina. Nem a aplicação de clorexidina nem o não tratamento (NT - controle) tiveram qualquer efeito na resistência de união após o armazenamento em água.</p>
<p>12. Kim et al., 2017. <i>Operative</i> 2017;42(2):196-202. <i>In vitro</i></p>	<p><i>Dentistry.</i></p> <p>Avaliou os efeitos do primer bioativo contra o desenvolvimento de cárie secundária ao redor das margens de esmalte e dentina de restaurações de classe V, usando um modelo de cárie bacteriana <i>in vitro</i>.</p> <p>Restaurações de compósito Classe V foram preparadas em 60 dentes bovinos (n = 15) com pré-tratamento das paredes da cavidade com solução tampão de controle, uma fração enriquecida de extrato de semente de uva (e-ESU), 1etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida / N-hidroxissuccinimida ou digluconato de clorexidina. Após incubação dos espécimes em modelo bacteriano com <i>Streptococcus mutans</i> por quatro dias, a dentina e o esmalte foram avaliados por microscopia de fluorescência.</p>	<p>Os resultados revelaram que apenas o produto de ocorrência natural, e-ESU, inibiu significativamente o desenvolvimento de cáries secundárias imediatamente adjacentes à interface dentinaresina, conforme indicado pela zona de inibição de cárie. Nenhum efeito inibitório foi observado nas margens do esmalte.</p> <p>A incorporação de eESU em componentes do sistema adesivo pode inibir a cárie secundária e potencialmente contribuir para a proteção de margens de resina-dentina altamente vulneráveis.</p>

13. Islam et al., 2012.
Journal of Dentistry.
2012;40:1052-1059.
In vitro

Dentistry.

Investigou o efeito da incorporação de reticulantes naturais no primer de um adesivo autocondicionante na resistência de união resina-dentina

Superfícies planas de dentina foram preparadas a partir de dentes molares humanos extraídos e aplicadas com os seguintes primers autocondicionantes. A 0,5% de hesperidina (HPN), 0,5% de clorexidina (CHX) ou 0,5% de extrato de semente de uva (ESU) foi incorporada ao primer *Clearfil SE* (Kuraray Medical, Inc.) para formular três primers experimentais. O primer SE original serviu como controle. Após a aplicação do primer, os dentes foram colados com *Clearfil SE Bond*, restaurados com resina composta e armazenados em água por 24h a 37 ° C. Os corpos-de-prova ligados foram seccionados em cortes finos e submetidos ao ensaio de microtensão (mTBS). A análise de falhas e a avaliação morfológica das superfícies dentinárias foram realizadas em microscópio eletrônico de varredura (MEV). A dureza (H) e o módulo de elasticidade (EM) foram medidos usando a técnica de nano-indentação para examinar as propriedades mecânicas das interfaces ligadas.

Diferenças significativas em mTBS, H e EM entre os grupos testado e controle ($p < 0,001$). O teste *post hoc de Tukey* revelou que a incorporação de HPN aumentou significativamente o mTBS, H e EM, quando comparado com os outros grupos ($p < 0,006$). O grupo com GSE incorporado diminuiu significativamente mTBS, H e EM, quando comparado com os outros grupos ($p < 0,006$); enquanto o grupo com incorporação de CHX não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado ao grupo controle.

A incorporação de HPN no primer *Clearfil SE* teve uma influência positiva no mTBS imediato e nas propriedades mecânicas da interface ligada.

14. Xu et al., 2018.
Dental Materials Journal 2018;
37(2): 325–331.
In vitro

Verificou se o extrato de semente de uva (ESU) pode restaurar a resistência de união ao cisalhamento (SBS) do adesivo de ataque total ao esmalte imediatamente após o clareamento.

Imediatamente após o clareamento com gel *Beyond*, diferentes concentrações de ESU foram aplicadas na superfície do esmalte bovino por 1 min antes da colagem da resina composta com o adesivo *Adper single bond 2* ou All-Bond 3. Valores SBS e modos de descolagem foram registrados. A estrutura da interface de ligação e os elementos na superfície do esmalte foram analisados por microscopia eletrônica de varredura e espectroscopia de fotoelétrons de raios-X (XPS).

SBS foi encontrado para ser significativamente comprometido em 0 e 2,5% dos grupos ESU. ESU ($\geq 5\%$) pode restaurar o SBS ao nível de controle. A falha na junta adesiva sempre foi o principal modo de descolamento. Nenhuma diferença significativa foi encontrada pelo XPS.

ESU pode restaurar o SBS comprometido após o clareamento em 1 min se a concentração for $\geq 5\%$.

REFERÊNCIAS:

1. ALI A, AHMED S. A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery. *Int J Biol Macromol* 2018;109:273–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.078>.
2. BALALAIIE A, REZVANI MB, MOHAMMADI BASIR M. Dual function of proanthocyanidins as both MMP inhibitor and crosslinker in dentin biomodification: A literature review. *Dent Mater J* 2018;37:173–182.
3. BHARTI N, CHANDRA A, TIKKU AP, VERMA P, BHARTI R, SHAKYA VK, BAINS R. An ex vivo evaluation of effect of dentin pretreatment with various agentes for varying time intervals on the shear bond strength of resin. *J Conserv Dent* 2018;21:37–41.
4. CASTELLAN, C.S. BEDRAN-RUSSO, A.K. ANTUNES, A. PEREIRA, P.N. Effect of dentin biomodification using naturally derived collagen cross-linkers: one-year bond strength study. *Int. J. Dent.*, 2013; 2013:918010.
5. FRANÇA, S. Odontologia restauradora na era adesiva. *Revista Associação Paulista de Cirurgiõesdentistas*, São Paulo, v. 70, n. 3, p. 234-241, 2016.
6. 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;32:e41–53.
7. LEMPEL E, TOTH A, FABIAN T, KRAJCZAR K, & SZALMA J (2015) Retrospective evaluation of posterior direct composite restorations: 10-year findings *Dental Materials* 31(2) 115-122.
8. LIU, Y. DUSEVICH, V. WANG, Y. Addition of grape seed extract renders phosphoric acid a collagen-stabilizing etchant. *J. Dent. Res.*, 2014; 93:821–827.
9. NONATO, C.N. MUNOZ, F.A.F. DOMINGOS, P.A.S. DONATO, H.A.R. DINELLI, W. Diferentes materiais associados a sistemas adesivos: avaliação do efeito antimicrobiano. *Journal of Research in Dentistry* 2019, 7(2):30-37.
10. PAVAN S, XIE Q, HARA AT, BEDRAN-RUSSO AK. Biomimetic approach for root caries prevention using a proanthocyanidin-rich agent. *Caries Res* 2011; 45:443–447.
11. RAAFAT D, SAHL HG. Chitosan and its antimicrobial potential - a critical literature survey. *Microb Biotechnol* 2009;2:186–201. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2008.00080.x>.
12. RIBEIRO, J.S. LELLES, S.B.de DUTRA, A.L. PERALTA, S.L. LUND, R.G. Avaliação da estabilidade de união após dois anos e efeito antimicrobiano de um adesivo experimental contendo óleo de butiá. XXII Congresso de Iniciação Científica da Universidade Federal de Pelotas, 2013.
13. SILVA SOUSA AB, VIDAL CMP, LEME-KRAUS AA, PIRES-DE-SOUZA FCP, BEDRAN-RUSSO AK. Experimental primers containing synthetic and natural compounds reduce enzymatic activity at the dentin- dhesive interface under cyclic loading. *Dent Mater* 2016;32:1248–1255.
14. TEZVERGIL-MUTLUAY, A. MUTLUAY, M.M. SESEOGULLARI-DIRIHAN, R. AGEE, K.A.

- KEY, W.O. SCHEFFEL, D.L. BRESCHI, L. MAZZONI, A. TJADERHANE, L. NISHITANI, Y. TAY, F.R. PASHLEY, D.H. Effect of phosphoric acid on the degradation of human dentin matrix. *Journal of Dental Research*, v.92, n.1, p.87-91, 2013.
15. VENGHAT S, HEGDE MN. Application of chitosan in dental health sciences: a review. *World J Pharmaceut Res* 2016;5:600–15. <https://doi.org/10.20959/wjpr20165-6171>.
16. ZHAO W, XIE Q, BEDRAN-RUSSO AK, PAN S, LING J, WU CD. The preventive effect of grape seed extract on artificial enamel caries progression in a microbial biofilm-induced caries model. *J Dent* 2014;42:1010–1018.
17. ZHENG P, CHEN H. Evaluate the effect of different mmeps inhibitors on adhesive physical properties of dental adhesives, bond strength and mmp substarte activity. *Sci Reports* 2017;7:4975.
18. DIAS, PG. SILVA, EM. CARVALHO, CM. MIRANDA, ME. PORTELA, MB. AMARAL, CM. Characterization and Antibacterial Effect of na Experimental Adhesive Containing Different Concentrations of Proanthocyanidin. *J Adhess Dent* 2020; 22: 139-147.
19. SHAFIEI, F. AGHAEI, T. JOWKAR, Z. Effect of proanthocyanidin mediated immediate and delayed dentin sealing on the strength of premolars restored with composite resin inlay. *Journal section: Operative Dentistry and Endodontics. J Clin Exp Dent.* 2020;12(3):e235-41.
20. DACOREGGIO, R. BRIDI, EC. BASTING, RT. TENUTI, JGB. FRANÇA, FMG. TURSSI, CP. AMARAL, FLB. BASTING, RT. Incorporation of chitosan into a universal adhesive system Physicochemical characteristics, gelatinolytic activity, bond strength and interface micromorphology analyses. *International Journal of Adhesion and Adhesives.* 2021; 106 – 102814.
21. FAWZY, A.S. PRIYADARSHINI, B.M. SELVAN, S.T. LU, T.B. NEO, J. Proanthocyanidins-Loaded Nanoparticles Enhance Dentin Degradation Resistance. *Journal of Dental Research* 2017, Vol. 96(7) 780–789.
22. SIQUEIRA, FSF. HILGEMBERG, B. ARAUJO, LCR. HASS, V. BANDECA, MC. REIS, A. GOMES, JC. CARDENAS, AFM. LOGUERCIO, AD. Effect of Phosphoric Acid Containing MMPInactivator on the Properties of Resin Bonding to Eroded Dentin. *J Adhes Dent* 2019; 21: 149-158.
23. ZIDAN, A. Effect of chitosan on resin-dentin interface durability: a 2 year in-vitro study. *EGYPTIAN DENTAL JOURNAL* 2019; Vol. 65, 2955:2965, July.
24. MOSALLAM, R. YOUNIS, N. FAROUK, H. MOSALLAM, O. Effect of green tea and two mulberry leaf extracts on micro-tensile bond strength to dentin. *Future Dental Journal* 4 2018; 150-155.
25. SOUSA, ABS. VIDAL, CMP. LEME-KRAUS, AA. SOUZA, FCPP. BEDRAN-RUSSO, AK. Experimental primers containing synthetic and natural compounds reduce enzymatic activity at the dentinadhesive interface under cyclic loading. *The Academy of Dental Materials ScienceDirect Journal*, 2016; 1248-1255.
26. VIVANCO, RG. TORRIERI, RT. SOUZA, ABS. OLIVEIRA, FM. PIRES-DE-SOUZA, FCP. Effect of natural primer associated to bioactive glass-ceramic on adhesive-dentin interface. *Journal of dentistry* 106. 2021; 103585.

27. BANDEIRA, MFCL. FREITAS, AL. MENEZES MSC. SILVA, JS. SOMBRA, GAD. ARAUJO, EAM. TODA, C. MORESCHI, ARC. CONDE, NCO. Adhesive resistance of a copaiba oil-based dentin biomodifier. *Original Search Cariology. Braz. Oral Res.* 2020;34:e001.
28. CARVALHO, C. FERNANDES, FP. FREITAS, VP. FRANÇA, FMG. BASTING, RT. TURSSI, CP. AMARAL, FLB. Effect of green tea extract on bonding durability of an etch-and-rinse adhesive system to cariesaffected dentin. *J Appl Oral Sci*, 2016;24(3):211-7.
29. KIM, GE. LEME-KRAUS, AA. PHANSALKAR, R. G VIANA C Wu. CHEN, SN. PAULI, GF. BEDRAN-RUSSO, AKB. Effect of Bioactive Primers on Bacterial-Induced Secondary Caries at the ToothResin Interface. *Operative Dentistry*, 2017, 42-2, 196-202.
30. ISLAM, S. HIRAISHI, N. NASSAR, M. YIU, C. OTSUKI, M. TAGAMI, J. Effect of natural crosslinkers incorporation in a self-etching primer on dentine bond strength. *Journal of dentistry* 40, 2012; 10521059.
31. XU, Y. ZHOU, J. TAN, J. Use of grape seed extract for improving the shear bond strength of totaletching adhesive to bleached enamel. *Dental Materials Journal* 2018; 37(2): 325–331.