

Agentes de ligações cruzadas de origem natural e sua influência na longevidade da interface adesiva: Revisão de Literatura**Natural origin cross-linking agents and their influence on adhesive interface longevity: Literature Review**

DOI:10.34117/bjdv6n2-202

Recebimento dos originais: 30/12/2019

Aceitação para publicação: 18/02/2020

Lucas Lino de Oliveira

Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário Católica de Quixadá
Instituição: Centro Universitário Católica de Quixadá
Endereço: R. Juvêncio Alves, 660 - Centro, Quixadá, Ceará, Brasil.
E-mail: lucaslinodo@gmail.com

Eduardo da Cunha Queiroz

Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário Católica de Quixadá
Instituição: Centro Universitário Católica de Quixadá
Endereço: R. Juvêncio Alves, 660 - Centro, Quixadá, Ceará, Brasil.
E-mail: eduardocq2009@hotmail.com

Zidane Hurtado Rabelo

Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário Católica de Quixadá
Instituição: Centro Universitário Católica de Quixadá
Endereço: R. Juvêncio Alves, 660 - Centro, Quixadá, Ceará, Brasil.
E-mail: zidanerabelo@outlook.com

Nadine Pinheiro Linhares

Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário Católica de Quixadá
Instituição: Centro Universitário Católica de Quixadá
Endereço: R. Juvêncio Alves, 660 - Centro, Quixadá, Ceará, Brasil.
E-mail: nadinelinehars23@gmail.com

Lucas Dantas Rodrigues

Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário Católica de Quixadá
Instituição: Centro Universitário Católica de Quixadá
Endereço: R. Juvêncio Alves, 660 - Centro, Quixadá, Ceará, Brasil.
E-mail: lucasdantasr@hotmail.com

Maria Mikaela Mota Rodrigues

Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário Católica de Quixadá
Instituição: Centro Universitário Católica de Quixadá
Endereço: R. Juvêncio Alves, 660 - Centro, Quixadá, Ceará, Brasil.
E-mail: mikaellemota@gmail.com

Maria Clara Ayres Estelita

Graduando em Odontologia pelo Universidade Federal do Ceará
Instituição: Universidade Federal do Ceará
Endereço: R. Monsenhor Furtado s/n, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brasil.
E-mail: mclaraestelita@gmail.com

Samuel Chillavert Dias Pascoal

Graduando em Odontologia pelo Universidade Federal do Ceará
Instituição: Universidade Federal do Ceará
Endereço: R. Monsenhor Furtado s/n, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brasil.
E-mail: chillavertsamuel98@gmail.com

Talita Arrais Daniel Mendes

Mestra em Odontologia pelo Universidade Federal do Ceará
Instituição: Universidade Federal do Ceará
Endereço: R. Monsenhor Furtado s/n, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brasil.
E-mail: talita_arrais@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão de literatura acerca da influência do uso dos agentes de ligações cruzadas de origem naturais (ALC) na longevidade de restaurações adesivas. **Métodos:** realizou-se a busca na base de dados PubMed com os descritores: “*Cross-Linking Reagents*”, “*Dentin-Bonding Agents*” e “*Dental Bonding*”, conectados pelo operador booleano “AND”. Em uma busca geral, encontraram-se 263 estudos. Após a leitura criteriosa de títulos e resumos, foram selecionados 13 estudos. **Revisão Bibliográfica:** desses 13 estudos, 12 tratavam-se de laboratoriais *in vitro* e 01 ensaio clínico randomizado, onde foram relatados uma variedade de ALC de origem naturais, sendo o mais comum dentre eles a proantocianidina, derivada da semente de uva. **Conclusão:** a maioria dos estudos laboratoriais *in vitro* apontam a eficácia dos agentes de ligações cruzadas naturais em relação aos demais, no entanto o ensaio clínico vai de encontro a essas informações, não sendo elucidada a eficácia na prática odontológica .

Palavras-chave: Adesivos, Proantocianidina, Dentina.

ABSTRACT

Objective: To perform a literature review on the influence of the use of natural origin crosslinking agents (LAC) on the longevity of adhesive restorations. **Methods:** The search was performed in the PubMed database with the descriptors: “*Cross-Linking Reagents*”, “*Dentin-Bonding Agents*” and “*Dental Bonding*”, connected by the Boolean operator “AND”. In a general search, 263 studies were found. After careful reading of titles and abstracts, 13 studies were selected. **Bibliographic Review:** Of these 13 studies, 12 were *in vitro* laboratories and 01 randomized clinical trial, where a variety of natural origin CLAs were reported, the most

common being proanthocyanidin, derived from grape seed. Conclusion: Most in vitro laboratory studies show the effectiveness of natural crosslinking agents in relation to the others, however the clinical trial is in agreement with this information, and the effectiveness in dental practice is not elucidated.

Key words: Adhesives, Proanthocyanidin , Dentin.

1 INTRODUÇÃO

Um dos maiores problemas de odontologia restauradora, atualmente, em restaurações adesivas, é o seu curto período de longevidade. O insucesso dessas restaurações parece estar associado, em parte, à degradação da camada híbrida e deterioração das fibras colágenas, causando redução da resistência da união da interface adesiva, corroborando na afirmativa de que, hoje, a camada híbrida é a área mais fraca da odontologia adesiva (PASHLEY DH, et al., 2004).

Entretanto, para compreender tal fator, é necessário conhecer que nos dias atuais os sistemas adesivos podem ser classificados em convencionais (AC), em que se faz necessário o uso de um condicionamento ácido prévio a sua aplicação, e autocondicionantes (PASHLEY DH, et al., 2004). A camada híbrida formada pelos AC é bastante crítica, devido o ácido utilizado desmineralizar mais que o sistema adesivo consegue infiltrar. Dessa forma, nesse sítio ocorrem diversos tipos de degradações como por hidrólise, por enzimas Metaloproteinases de Matriz (MMP) e Cisteíno-Catepsinas (CTP), bem como a do próprio adesivo, polimérica. Então para solucionar esse problema, diversas estratégias têm sido relatadas, como o uso de inibidores de MMPs e CTPs, agentes de ligações cruzadas (ALC), técnica úmida etanólica e remineralização biomimética podem ser adotadas (BEDRAN-RUSSO AKB, et al., 2014).

Os ALCs formam ligações químicas entre as cadeias laterais de aminoácidos dentro da estrutura tripla hélice de colágeno. São formadas ligações a fim de estabilizar o arranjo tridimensional molecular das fibras de colágeno tipo I presentes na dentina, aumentando as suas propriedades mecânicas. Além disso, a biomodificação das matrizes de dentina foi proposta para aumentar a resistência contra a degradação enzimática por CTPs e MMPs (MAZZONI A, et al., 2012).

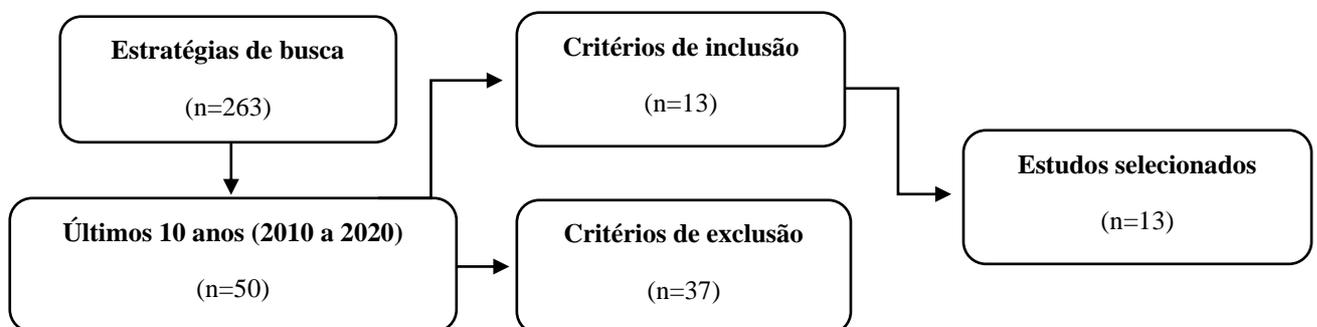
Estes, por sua vez, podem ser classificados em sintéticos e naturais. O ALC atribuído como padrão ouro é o Glutaraldeído (BEDRAN-RUSSO AKB, et al., 2010). No entanto, por

causa da sua citotoxicidade, torna-o menos viável para utilização clínica, enquanto agentes naturais, destacando-se os polifenóis, tem um maior potencial para a utilização clínica, devido a sua segurança biológica e custo-eficácia (BEDRAN-RUSSO AKB, et al., 2014).

Sugere-se que agentes de ligações cruzadas naturais, especialmente os polifenóis, irão ter o seu grupamento hidroxila ligado a um anel benzênico, sendo responsável pela ligação ao colágeno (VIDAL CMP, et al., 2015; BEDRAN-RUSSO AKB, et al., 2014). Em decorrência dessa ligação altamente estável, nos últimos anos o uso de substâncias derivadas de produtos naturais ganhou crescente atenção, uma vez que demonstraram ter uma segurança biológica, serem renováveis e apresentarem um bom custo-benefício. Assim sendo, o objetivo desse estudo é revisar a literatura acerca da utilização de ALCs de origem natural na longevidade da interface adesiva.

2 MÉTODOS

Pesquisaram-se na base de dados PubMed com os seguintes descritores devidamente cadastrados no MeSH e DeCS: “*Cross-Linking Reagents*”, “*Dentin-Bonding Agents*” e “*Dental Bonding*”, conectados pelo operador booleano “AND”. Em uma busca geral, encontraram-se um total de 263 estudos, porém, quando filtrados para os últimos 10 anos (período entre os anos de 2010 a 2020), chegou-se ao número de 50 estudos. Após a leitura criteriosa de títulos e resumos, foram selecionados 13 artigos. Tratavam-se de 12 estudos laboratoriais *in vitro* e 01 ensaio clínico randomizado, na língua inglesa que avaliassem o efeito de pelo menos um agente biomodificador natural no procedimento adesivo em dentina, excluindo-se as revisões de literatura, os estudos indisponíveis ou que não abordavam o assunto e aqueles que avaliaram o efeito de agentes biomodificadores sintéticos ou no procedimento adesivo em esmalte.



Fonte: dados da pesquisa, 2019

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os resultados obtidos na busca bibliográfica estão compilados em forma de quadro (Quadro 01) a seguir.

Quadro 01: Resultados da busca bibliográfica.

AUTOR/ANO	GRUPOS	MÉTODOS	RESULTADOS
Li et al., 2018	Pré-tratamento: Baicaleína (BAI) à 0,1; 0,5; 2,5; 5,0 ug/mL. DMSO a 1%; Clorexidina a 2% e água destilada para avaliar a atividade gelanólítica. Incorporou-se ao adesivo: BAI a 2,5 ug/mL Glutaraldeído (GLD) 5% DMSO a 1% Água destilada – grupo controle	O grau de conversão foi avaliado por espectroscopia de infravermelho de Fourier. O efeito inibitório de metaloproteinasas de matriz (MMPs) foi avaliado por testes zimografia. A resistência de união e a interface de adesiva foram avaliados por testes de microtração, estereomicroscopia e microscopia eletrônica de varredura com 24 horas, 3 meses e 6 meses.	BAI a 2,5 ug/mL e Clorexidina a 2% foram satisfatórias quanto à inibição de enzimas. Quanto a resistência de união, a BAI 2,5 e o GLD a 5% foram superiores ao grupo controle em todos os períodos de avaliação. Na nanoinfiltração, a BAI apresentou resultados superiores, especialmente antes do envelhecimento, enquanto o GLD foi satisfatório antes e após envelhecimento.
Gré et al., 2018	- GLD 5% - Proantocianidinas (PA) 6,5% - Riboflavina-UVA 0,5% Água destilada – grupo controle Protocolo de aplicação por 1 minuto para cada uma	A resistência de união foi avaliada por testes de microtração imediatamente e após 6 meses armazenados em saliva artificial	Apenas as PA evidenciaram resultados satisfatórios aos testes de microtração imediatos e após 6 meses de envelhecimento. Todos os outros reticuladores tiveram seus resultados reduzidos após envelhecimento, e bastante semelhantes ao grupo controle.
Gré et al., 2018 Shafiei, F; Firouzmandi, M; Zamanpour, M, 2017.	- Carbodiimida (EDC) 0,3M - PA 6,5% - Água destilada (grupo controle)	Teste de cisalhamento para avaliar a resistência união imediata (24h) e após 6 meses.	EDC e PA não afetaram a resistência de união imediata. Após 6 meses, a resistência de união do grupo EDC foi significativamente menor que do grupo PA e controle, sendo que suas fraturas foram a maioria no adesivo, enquanto no grupo PA foram mistas.
Souza et al., 2018	- Controle Negativo (EX0): adesivo ExciTE F (Ivoclar Vivadent); - ExciTE F com Proantocianidina a 2% (EX2) - ExciTE F com Proantocianidina a 5% (EX5)	- Avaliação de retenção da restauração	As taxas de retenção foram de 98% para o EX0, 92% para o EX2; e 85% para o EX5 aos 6 M. Foi encontrada diferença significativa apenas para o EX5 aos 6 meses, quando comparado com o baseline e quando comparado com o EX0 e o EX2 às 6 M. Após 24 meses, as taxas de retenção eram de 98% para o EX0, 73% para o EX2 e 71% para o EX5. Somente o EX0 não resultou em diferença significativa na taxa de retenção a 24 M quando comparado

			com ao baseline, mas mostrou uma taxa de retenção significativamente maior quando comparado com os outros grupos
Leme-Kraus et al., 2017	-PA 6,5% - PA 15% - PA 30% - nenhum tratamento (grupo controle)	A solubilização do colágeno por proteases endógenas foi avaliada por quantificação de hidroxipolina. A resistência de união foi avaliada por microtração por 1 hora, 3 meses, 6 meses e 1 ano, enquanto a micropermeabilidade da interface adesiva foi avaliada por microscopia confocal de varredura.	Todas as concentrações de PA mostraram-se eficazes na resistência de união à dentina, embora a concentração de 6,5% tenha demonstrado resultados superiores.
Sinha et al., 2016	Grupo 1: Nenhum tratamento (grupo controle) Grupo 2: Clorexidina (CHX) a 2% Grupo 3: Aloe Barbadensis Miller (Aloe Vera).	A resistência de união foi avaliada utilizando o teste de cisalhamento. Após o teste, os modos de fratura foram avaliados em estereomicroscópio (Olympus, tipo Zoom) e classificados de acordo com o modo predominante de fratura como fratura adesiva na interface dentina cimento-resina, fratura coesiva no cimento resinoso, fratura coesiva em dentina ou fratura adesiva e coesiva mista no cimento resinoso.	Notou-se que a CHX e a Aloe Vera apresentam resultados semelhantes e foram estatisticamente superiores ao grupo controle aos testes de resistência ao cisalhamento.
Zhou et al., 2016	* PA 5% em diferentes solventes - 5% de etanol e 95% de água - Água - Etanol * Grupo controle: nenhum tratamento	A solubilização do colágeno por proteases endógenas foi avaliada por quantificação de hidroxipolina. A resistência de união foi avaliada por microtração.	Após o condicionamento da dentina com ácido fosfórico a 37%, percebeu-se que as PA 5% em 5% de etanol e 95% de água aplicadas por 1 minuto foram satisfatórias aos testes de microtração e resistentes à solubilização do colágeno, indicando um tratamento eficaz em casos que a dentina foi completamente seca ao ar, uma vez que não diminuiu a força de adesão.
Hass et al., 2016a	Pré-tratamentos de dentina com: - PA 6,5% - Riboflavina-UVA 0,1% - GLD 5% - Água destilada	Foi avaliada a microdureza pelo teste de Knoop, assim como a resistência de união pelo teste de microtração e a nanoinfiltração. Todos avaliados	Apenas as PA e o GLD apresentaram resultados satisfatórios, sendo os das PA ainda superiores, uma vez que reteve os maiores resultados de microdureza e, aos testes de microtração e nanoinfiltração, obteve resultados semelhantes imediatamente e após 14 dias.

		imediatamente e após 14 dias em um dispositivo intraoral palatal que foi colocado na boca de 10 voluntários.	Indica-se, portanto, a sua aplicação clínica no lugar do GLD, tendo em vista o perfil de citotoxicidade deste último.
Hass et al., 2016b	- PA 6,5% - Riboflavina-UVA 0,1% - GLD 5% - Água destilada	Testes de microtração, nanoinfiltração, espectroscopia micro-Raman para avaliar o grau de conversão, microscopia confocal para a atividade enzimática na camada híbrida e ensaio de MTT e cula de cultura para avaliar a citotoxicidade transdental. Todos no período imediato e após 18 meses.	O grau de conversão não foi afetado. A nanoinfiltração aumentou em todos os grupos, exceto o das PA. Todos os agentes reduziram a atividade de MMPs, sendo essa inibição nas PA mais pronunciada. PA e GLD foram satisfatórios aos testes de microtração. Apenas o GLD reduziu significativamente a viabilidade celular após os ensaios de citotoxicidade.
Venigalla et al., 2016	- Grupo 1: água destilada - Grupo 2 e 6: Riboflavina 0,1% pela técnica água e pela técnica do etanol - Grupo 3 e 7: EDC 1M pela técnica água e pela técnica do etanol Grupo 4 e 8: PA 6,5% pela técnica água e pela técnica do etanol Grupo 5: etanol Protocolo de aplicação por 2 minutos para cada solução em dentina.	Foram realizados testes de microtração para avaliar a resistência de união imediata (24horas) e após 6 meses armazenados em saliva artificial.	Todos os grupos com <i>cross-link</i> mostraram-se efetivos aos testes de microtração, tanto na lavagem com água como com etanol. Ademais, o grupo apenas com etanol também mostrou resultados positivos, porém inferiores aos grupos com reticuladores. Entre todos os testados, os reticuladores com lavagem com etanol mostraram-se superiores em 24h e após 6 meses em comparação a todos os outros grupos, evidenciando as proantocianidinas como o melhor <i>cross-link</i> , uma vez que seus resultados foram os melhores na técnica com etanol e na técnica com a água.
Liu et al., 2014	G1 a G3: Extrato de Semente de Uva a 2%, 20% de etanol, e 20% (GSE20), 10% (GSE10) e 5% (GSE5) de ácido fosfórico. G4 a G6: Glutaraldeído a 2,5%, 20% de etanol, e 20% (GA20), 10% (GA10) e 5% (GA5) de ácido fosfórico.	Espectroscopia de infravermelho transformado por Fourier (FTIR) e ensaio por espectrometria de massa por dessorção / ionização a laser assistida por matriz (MALDI). microscopia. Condicionamento de dentina e proteção de colágeno pelo GSE através de espectroscopia micro-Raman e microscopia eletrônica de varredura	Os grupos G4, G5 e G6, quando comparado aos grupos com a presença de extrato de semente de uva (G1, G2 e G3), não apresentaram alterações significativas em dentina, além de baixa formação de ligações cruzadas de colágeno dentinário.

		e transmissão (SEM e TEM).	
Chiang et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Riboflavina-5-fosfato a 0,1%, - Riboflavina-5-fosfato a 1%, - Glutaraldeído a 5% (GA); - GA 0,5% - água destilada (Controle negativo). Grupos irradiação UVA: 0,1% seguido por 1 min de irradiação com UVA, R0,1U1; Tratamento com RF a 0,1% seguido por 2 min de irradiação, R0,1U2; e tratamento com RF a 1% seguido por 1 min de irradiação, R1U1.	Reticuação de colágeno por eletroforese em gel de dodecil sulfato de sódio-poliacrilamida. Avaliação da resistência de união [μ TBS] através do teste de microtração após 24 h, e a outra metade após 5000 termociclos. Teste de Nanoinfiltração TEM.	O glutaraldeído induziu forte gelificação de colágeno, enquanto RF / UVA gerou reticulação mais suave do colágeno. O glutaraldeído, 0,1% RF / 2-min-UVA e 1% RF / 1-minUV mostrou maior rigidez em comparação com os não tratados e 0,1% RF / 1-minUV em condição úmida. O tratamento com RF / 2-minUVA a 0,1% manteve o TBS alto após os termociclos. S. 0,1% RF / 2- minUVA mostrou a menor taxa de nanoinfiltração.
Fawsy et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> - Riboflavina a 0,1% (RF) fotoativada por UVA; - RF a 0,1% ativada por luz azul visível (BL) - Riboflavina a 1% (RF) fotoativada por UVA; - RF a 1% ativada por luz azul visível (BL); - Controle Negativo. 	Desafio à colagenase bacteriana, UTS e Avaliação da resistência de união [μ TBS].	Melhoria na resistência à UTS e ao o desafio da colagenase nos grupos de riboflavina fotoativada com UVA ou BL. UVA mostrou melhora mais significativa em comparação ao BL. Após 4 meses, os métodos de fotoativação em duas etapas UV e BL preservaram significativamente os valores mais altos do TBS em comparação com o grupo controle não reticulado, onde o UVA mostrou um TBS significativamente maior que o BL.

Fonte: dados da pesquisa, 2019

4 DISCUSSÃO

Embora os sistemas adesivos (SA) tenham sido amplamente utilizados nos últimos anos, problemas associados à interface formada pelo adesivo e dentina ainda não foram completamente solucionados (SOUSA et al., 2016). A partir da realização de procedimentos adesivos dentinários irá ocorrer a formação da camada híbrida (CH), que é a zona de interdifusão de monômeros resinosos e substrato dental, com o intuito de obter uma união micromecânica associada à matriz de colágeno que foi desmineralizada pelo ácido fosfórico. No entanto, sabe-se que essa é o elo mais frágil da restauração ao dente (FRASSETO A, et al., 2016).

Segundo Vidal CMP et al. (2014), a infiltração do SA através da CH diminui significativamente de acordo com a profundidade que ele penetra. Como resultado, a matriz de colágeno na porção mais profunda é deixada exposta e vulnerável aos vários mecanismos

de degradação. No entanto, foi demonstrado que a utilização dos ALC é capaz de promover um aumento da resistência da união e durabilidade através do aperfeiçoamento da estabilidade biomecânica CH.

A capacidade de reagir com a matriz de dentina e o consequente impacto na estabilidade do colágeno e vulnerabilidade das interfaces adesivas é determinada pelas características químicas e estruturais de cada ALC (SCHEFFEL DL, et al., 2014). O glutaraldeído, por exemplo, é uma molécula alifática de cinco carbonos tendo um grupo aldeído em cada extremidade da cadeia, tornando-o bifuncional. O aldeído interage quimicamente com os grupos amino de colágeno. Com isso, espera-se que as ligações químicas formadas aumentem a resistência das fibras de colágeno, o que, por sua vez, deve reforçar toda a interface adesiva (HASS V, et al., 2016).

Entretanto, os resultados do estudo de Gré et al., 2018, sugerem que a presença de ligações cruzadas induzidas pelo glutaraldeído parece não ser suficiente para melhorar as propriedades mecânicas da matriz dentinária, uma vez que a redução da tenacidade à fratura mini-interfacial não foi impedida após 6 meses de armazenamento em saliva artificial. Isso pode ser justificado pelo fato de que a reticulação tecidual é induzida pelo glutaraldeído na superfície, impedindo uma maior difusão nas camadas mais profundas (VENIGALLA BS, et al., 2016). Isso pode explicar a ausência de diferenças significativas entre os grupos tratados com glutaraldeído e os grupos controle, testados imediatamente ou em armazenamento de 6 meses. Além disso, também deve ser levado em consideração o processo de despolimerização que este agente pode sofrer, liberando resíduos não reagidos e torna o glutaraldeído mais tóxico do que a proantocianidina (HAN B, et al., 2003).

A Riboflavina (RF) ou também chamada de vitamina B2 está relacionada com alto índices de energia UVA, gerando radicais livres de oxigênio. Deste modo, o oxigênio reativo pode induzir a formação de ligações covalentes no colágeno, através da ligação com os grupos funcionais da RF com a prolina e/ou lisina. Considerando os fatores citados, a RF pode ser considerada um agente de ligação cruzada natural, tornando a camada híbrida mais resistente e estável (HASS V, et al., 2016).

Assim, Chiang YS et al. (2013) avaliaram os reticuladores de colágeno, como o 0,5% e 5% de glutaraldeído e a Riboflavina-Ultravioleta-A (RF/UVA) nas concentrações de 0,1% RF/1-minUV e 0,1% RF/2-minUV, para verificar a reticulação com o colágeno. Assim, foram analisados inicialmente por eletroforese, onde nos grupos de GA grande parte do colágeno permaneceu insolúvel, diferentemente dos grupos de RF que apresentaram maior reticulação

do colágeno. O glutaraldeído, 0,1% RF/2minUVA e 1% RF/1minUV apresentaram maior nanodureza comparado com os sem tratamento e 0,1% RF/1-minUV com a dentina úmida. Posteriormente, no teste de resistência à microtração, todos os agentes reticuladores demonstraram maior resistência de união em relação ao grupo controle. Todos os cross-linkers apresentaram resistência adesiva melhor, comparada com o grupo controle. No entanto, após os termociclos o 0,1% RF/2minUVA foi o único grupo que se manteve com boa resistência à microtração.

Fawasy AS et al. (2012), por outro lado, avaliaram a ação da RF 0,1% e 1% ativada por luz UVA e por luz visível (BL) na na resistência e taxa de biodegradação da matriz dentinária desmineralizada pelo teste de resistência à tração final (UTS) e hidroxiprolina (HYP) e obtiveram que a RF ativada pela luz UVA se mostrou mais eficaz quando comparada a RF ativada pela luz visível. Isso pode ocorrer tanto devido à própria riboflavina quanto por causa do sistema fotoiniciador no agente adesivo dentinário que vai competir no momento de absorção do BL. No entanto, a segurança do uso de UVA para ativar a riboflavina é uma preocupação ao considerar sua aplicabilidade clínica. Como alternativa ao uso de UVA, pode-se lançar mão luz azul visível emitida por tungstênio / halogênio, que são usadas regularmente em clínicas dentárias. Isso é possível pois a riboflavina absorve uma ampla faixa espectral da radiação UV.

Corroborando com os autores, Gré CP et al. (2018) analisaram 0,5% de RF/2minUVA e PA 6,5%, onde demonstraram através do teste de 4 pontos que a tenacidade à fatura mini-interfacial com a RF foi menor após 6 meses, exceto a PA, demonstrando sua capacidade de inibir a degradação da ligação. Ainda, foram observadas fraturas no interior da camada híbrida com RF.

Já Haas V et al. (2016), verificaram a eficácia de 0,1% de RF/2minUVA e PA 6,5% e glutaraldeído 5%, os grupos PA e glutaraldeído apresentaram maior microdureza, diferentemente do grupo de RF o qual, dispôs de uma redução significativa na resistência de união. Ainda não houve nenhuma nanoinfiltração no grupo de PA.

Liu Y et al. (2014) avaliaram a eficiência do extrato de semente de uva (GSE) e glutaraldeído incorporados a ácido fosfórico em diferentes concentrações através de espectroscopia de infravermelho transformado por Fourier (FTIR) e ensaio de digestão por espectrometria de massa por dessorção / ionização a laser assistida por matriz (MALDI). Observou-se que GSE tornou o ácido fosfórico um estabilizador de colágeno, mas é preferível

que a concentração de ácido fosfórico seja <20%, isso se justifica pelo fato de que ocorre uma penetração não sincronizada dos monômeros do ácido e dos de GSE.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos estudos laboratoriais *in vitro* apontam a eficácia dos agentes de ligações cruzadas naturais em relação aos demais, no entanto o ensaio clínico vai de encontro a essas informações, não sendo elucidada a eficácia na prática odontológica. Devido à grande variedade de ALC naturais, não se chegou ainda a um consenso de qual melhor a ser empregado dentro da odontologia adesiva, mas esses são bastante promissores.

REFERÊNCIAS

- BEDRAN-RUSSO AKB, et al. Long-term effect of carbodiimide on dentin matrix and resin-dentin bonds, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2010; 94:250-255.
- BEDRAN-RUSSO AKB, et al. Dentin biomodification: strategies, renewable resources and clinical applications, *Dental Materials*, 2014; 30:62-76.
- CHIANG YS, et al. Riboflavin-ultraviolet-A-induced collagen cross-linking treatments in improving dentin bonding. *Dental Materials*, 2013; 29:682-692.
- DE SOUZA LC, et al. Two-year clinical evaluation of proanthocyanidins added to a two-step etch-and-rinse adhesive. *Journal of dentistry*, 2019; 81:7-16.
- FAWZY AS, et al. Riboflavin as a dentin crosslinking agent: ultraviolet A versus blue light. *Dental Materials*, 2012; 12:1284-1291.
- FRASSETTO A, et al. Mechanisms of degradation of the hybrid layer in adhesive dentistry and therapeutic agents to improve bond durability—A literature review. *Dental Materials*, 2016; 32:41-53.
- GRÉ CP, et al. Do collagen cross-linkers improve dentin's bonding receptiveness?. *Dental Materials*, 2018; 34:1679-1689.
- HAN B, et al. Proanthocyanidin: a natural crosslinking reagent for stabilizing collagen matrices. *J Biomed Mater Res A*, 2003; 65:118-124.

HASS V, et al. Collagen cross-linkers on dentin bonding: stability of the adhesive interfaces, degree of conversion of the adhesive, cytotoxicity and in situ MMP inhibition. *Dental Materials*, 2016; 32:732-741.

HASS V, et al. Degradation of dentin-bonded interfaces treated with collagen cross-linking agents in a cariogenic oral environment: an in situ study. *Journal of dentistry*, 2016; 49:60-67.

LEME-KRAUS AA, et al. (2017). Biostability of the proanthocyanidins-dentin complex and adhesion studies. *Journal of dental research*, 2017; 96:406-412.

LI J, et al. Effect of Baicalein on Matrix Metalloproteinases and Durability of Resin-Dentin Bonding. *Operative dentistry*, 2018; 43:426-436.

LIU Y, et al. Addition of grape seed extract renders phosphoric acid a collagen-stabilizing etchant. *Journal of dental research*, 2014; 93:821-827.

MAZZONI A, et al. Carbodiimide inactivation of MMPs and effect on dentin bonding, *Journal of dental research*, 2014; 93:263-268.

PASHLEY DH, et al. Collagen degradation by host-derived enzymes during aging. *Journal of dental research*, 2004; 83:216-221.

SCHEFFEL DL, et al. Stabilization of dentin matrix after cross-linking treatments in vitro. *Dent Mater*, 2014; 30:227-233.

SHAFIEI F, et al. The effect of two cross-linking agents on dentin bond strength of resin-modified glass ionomer. *European journal of dentistry*, 2017; 11:486.

SINHA DJ, et al. Comparative evaluation of the effect of chlorhexidine and Aloe barbadensis Miller (Aloe vera) on dentin stabilization using shear bond testing. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 2016; 19:406.

SOUSA ABS, et al. Experimental primers containing synthetic and natural compounds reduce enzymatic activity at the dentin-adhesive interface under cyclic loading. *Dental Materials*, 2016; 32:1248-1255.

VENIGALLA BS, et al. Resin bond strength to water versus ethanol-saturated human dentin pretreated with three different cross-linking agents. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 2016; 19:555.

VIDAL CMP, et al. Abundance of MMPs and cysteine cathepsins in caries-affected dentin. *Journal of dental research*, 2014; 93:269-274.

VIDAL CMP, et al. Galloyl moieties enhance the dentin biomodification potential of plant-derived catechins, *Acta biomaterialia*, 2014; 10:3288-3294

ZHOU J, et al. Cross-linked dry bonding: A new etch-and-rinse technique. *Dental Materials*, 2016; 32:1124-1132.