



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Tiago do Nascimento Fernandes Borges

**Estratégias atuais para diminuir a nanoinfiltração:  
Uma Revisão Sistemática**

Monografia apresentada na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, com vista a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Porto, 2020



**U. PORTO**



FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **Estratégias atuais para diminuir a nanoinfiltração: Uma Revisão Sistemática**

Área Científica: Dentisteria Operatória

Autor: Tiago do Nascimento Fernandes Borges

Número de estudante: 201506589

Contacto: [tnfborges@gmail.com](mailto:tnfborges@gmail.com) / [up201506589@fmd.up.pt](mailto:up201506589@fmd.up.pt)

Orientador: Prof. Doutor João Ricardo Cardoso Ferreira  
Professor Auxiliar Convidado na Faculdade de Medicina Dentária da  
Universidade do Porto

Porto, 2020



## AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, Prof. Doutor João Cardoso Ferreira, pela coragem com que aceitou orientar esta monografia. Pela disponibilidade, apoio, incentivo e profissionalismo no decorrer de todo o trabalho. Pela referência que se tornou desde cedo na área da Dentisteria e por todo o conhecimento partilhado. Obrigado.

À Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, a todos os professores e funcionários que marcaram o meu percurso académico. É um privilégio ser estudante desta instituição, fazer parte da sua história e viver o seu ambiente académico. Será sempre um até já, FMDUP.

À Associação de Estudantes da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, por ser uma escola da democracia e da luta pelos interesses dos seus estudantes. Pelos ensinamentos e aprendizagens para a vida e pelas amizades. Em particular, ao Tomás e à Cláudia, os meus pais do Associativismo, por serem os responsáveis pelo início de uma aventura louca que dura há 4 anos, pelo tempo e apoio. Ao Daniel por ser um Professor e o irmão mais velho que nunca tive, pelo exemplo de liderança e pela amizade.

À Associação Nacional de Estudantes de Medicina Dentária e a todos aqueles que acreditaram na união dos estudantes de Medicina Dentária em Portugal e participam neste projeto. Pelo vosso contributo e por acreditarem que o Associativismo assenta em valores e ação. Por defenderem os vossos colegas de forma voluntária, integra e livre de outros interesses. Obrigado a todos aqueles que aceitaram o desafio de integrar uma equipa que constrói a cada dia parte do futuro da Medicina Dentária. Em particular, ao Diogo, pelo exemplo de resiliência, coragem e abnegação, pela amizade inabalável e porque juntos soubemos ultrapassar momentos difíceis e únicos na construção de algo muito maior que nós. Deixarás uma eterna saudade, ANEMD.

Ao Fórum Nacional de Estudantes de Saúde, pelo ambiente multidisciplinar e de partilha de experiências que enriquecem o percurso de qualquer estudante de Saúde. Pelas amizades construídas e momentos de discussão inigualáveis.

Aos meus amigos, do secundário, do futebol, dos Bravos, de praxe e todos os mais recentes da faculdade e não só, porque estiveram mais presentes para mim do que eu pude estar para eles, por fazerem parte desta grande caminhada de felicidade e crescimento. Pelas discussões, momentos de partilha e crescimento mútuo. Pelos momentos que recordaremos com grande saudade. Sem vocês não teria sido possível.

Ao Engaço, por me ter mostrado que a vida deve ser levada com calma, mas que deve ser feita de momentos vividos intensamente com aqueles que gostamos.

À Sofia, por ser uma binómia fantástica, pela sua paciência, por ter sido um apoio essencial durante os últimos dois anos deste percurso e por nunca dizer não a um desafio.

À minha família pelo exemplo de trabalho e pelos valores ensinados que levarei comigo para sempre.

À Carina, pelo amor e apoio incondicional, pela paciência e compreensão infinitas, por me ajudar a ser melhor pessoa todos os dias. Pelo presente que construímos a pensar no futuro.

A todos estes e àqueles que não particularizei, mas estão sempre no pensamento, obrigado.



*"Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow. The important thing is not to stop questioning."*

**Albert Einstein**





## RESUMO

**Introdução:** Se a adesão ao esmalte é considerada estável, no que diz respeito à dentina, por ser um substrato mais complexo possuindo uma estrutura tubular com a presença de matéria orgânica e água, a adesão é mais difícil e imprevisível. A camada híbrida e a sua qualidade são a chave para adesão dentária estável ao longo do tempo, sendo a degradação da camada híbrida um dos maiores problemas das restaurações a resina composta atualmente. A nanoinfiltração é um dos parâmetros que mede a qualidade da camada híbrida e a potencial longevidade da mesma por ser um dos fatores que levam à sua degradação.

**Objetivos:** Realizar uma revisão sistemática da literatura de forma a avaliar o estado da arte das diferentes abordagens, meios ou técnicas, aplicáveis pelos médicos dentistas em meio clínico, que permitam prevenir ou diminuir a nanoinfiltração.

**Materiais e métodos:** A pesquisa da literatura foi efetuada nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library* e *Web of Science*, usando como estratégia de pesquisa o PICO.

**Resultados:** Foram incluídos 38 artigos nesta revisão sistemática. As abordagens foram divididas em seis grupos principais: inibição das matriz metaloproteinasas e proteases, agentes de ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio, comparação entre adesivos e gerações dos mesmos, meios e técnicas de aplicação dos adesivos, condicionamento da dentina e adição de nanopartículas aos adesivos.

**Desenvolvimento:** Grande parte das abordagens dos artigos triados mostrou diminuir de forma significativa a nanoinfiltração, mostrando que existem formas e técnicas simples que permitem a manutenção de uma camada híbrida mais duradoura no tempo, como, por exemplo, a aplicação ativa do adesivo ou uso de constituintes promotores da diminuição da nanoinfiltração nos materiais dentários já rotineiramente usados.

**Conclusões:** São necessários estudos que comparem entre si o desempenho das várias abordagens e que avaliem o seu comportamento quando usadas simultaneamente, assim como, a realização de estudos clínicos randomizados que comprovem a eficácia clínica.

**Palavras-chave:** nanoinfiltração; camada híbrida; dentina; adesão; adesivos dentários.



## ABSTRACT

**Introduction:** If the adhesion to enamel is considered stable, with respect to dentin, for being a more complex substrate, having a tubular structure with the presence of organic matrix and water, adhesion is more difficult and unpredictable. The hybrid layer and its quality are the key to a stable dental adhesion over time, being the degradation of the hybrid layer one of the biggest problems of restorations with composite resin today. Nanoleakage is one of the parameters that measures the quality of the hybrid layer and its potential longevity since it is one of the factors that lead to its degradation.

**Purpose:** Perform a systematic review of the literature to assess the state of the art of the different approaches, means or techniques, applicable by dentists in a clinical environment, which allow the prevention or reduction of nanoleakage.

**Methodology:** A literature research was performed on databases PubMed, Cochrane Library and Web of Science, using PICO as a research strategy.

**Results:** 38 articles were included in this systematic review. The approaches were divided into six main groups: inhibition of matrix metalloproteinases and proteases, collagen cross-linking agents, comparison between adhesives and its generations, means and techniques for applying adhesives, conditioning of dentin and addition of nanoparticles to adhesives.

**Discussion:** Most of the screened articles approaches showed a significant decrease in nanoleakage, showing that there are simple forms and techniques that maintain a long lasting hybrid layer, such as, for example, an active application of the adhesive or use of promoters that decrease the nanoleakage in dental materials already routinely used.

**Conclusions:** Studies are needed to compare the performance of the various approaches and to assess their behaviour when used simultaneously, as well as randomized clinical trials that prove clinical efficacy.

**Keywords:** nanoleakage; hybrid layer; dentin; adhesion; dental adhesives.



## LISTA DE ABREVIATURAS:

ADP: *Adper Prompt L-Pop* (3M ESPE, EUA)  
AM: *Ambar* (FGM, Brasil)  
AMF: ácido metafosfórico  
BAC: cloreto de benzalcónio  
BAI: baicaleína  
CPB: *Clearfil Protect Bond* (Kuraray Noritake, Japão)  
CSE: *Clearfil SE Bond* (Kuraray Noritake, Japão)  
CS3: *Clearfil S3 Bond* (Kuraray Noritake., Japão)  
diaCHX: diacetato de clorexidina  
digCHX: digluconato de clorexidina  
DMSO: dimetilsulfóxido  
EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida  
EGCG: epigallocatequina-3-galato  
EO: *Adper Easy One* (3M ESPE, EUA)  
EWB: *ethanol wet-bonding*  
FESEM: microscopia eletrónica de varrimento de alta resolução  
FN: *FuturaBond NR* (VOCO, Alemanha)  
FU: *Futurabond U* (VOCO, Alemanha)  
GD: glutaraldeído  
GO: *Go* (SDI Limited, Austrália)  
HEMA-P: fosfonoxetilmetilpropenoato  
H3PO4: ácido fosfórico  
ISO: *International Standards Organization*  
MDP: metacrilóiloxidecil dihidrogénio fosfato  
MDPB: metacrilóiloxidodecilpiridínio brometo  
metCHX: metacrilato de clorexidina  
MMPs: metaloproteinases da matriz  
NI: nanoinfiltração  
OB: *One-up Bond F* (Tokuyama, Japão)  
OC: *One Coat 7.0* (Coltène Whaledent AG, Suíça)  
PA: proantocianidina  
PB: *Prime & Bond NT* (Dentsply De Trey, Alemanha)  
PBA: *Prime&Bond Active* (Dentsply, EUA)  
PICO: *Problem, Intervention, Comparison, Outcome*  
QAS: silano de amónio quaternário  
SB: *Adper Single Bond* (3M ESPE, EUA)  
SB2: *Adper Single Bond 2* (3M ESPE, EUA)  
SB+: *Adper Single Bond Plus* (3M ESPE, EUA)  
SU: *Scotchbond Universal* (3M ESPE, EUA)  
SUx: *Scotchbond Universal* (3M ESPE, Alemanha, versão experimental EXL759)  
TEM: microscopia eletrónica de transmissão  
TN: *Tetric N-Bond* (Ivoclar Vivodent, Liechtenstein)  
VCP: copolímero *Vitrebond*  
WWB: *water wet-bonding*

XE: *Xeno III* (Dentsply, EUA)

XP: *XP Bond* (Dentsply, EUA)

ZnCl<sub>2</sub>: cloreto de zinco

10-MPD: 10-metacrilóiloxidecil dihidrogénio fosfato

## INDÍCE

I.	INTRODUÇÃO.....	3
1.1.	Dentina como substrato adesivo .....	3
1.2.	A camada híbrida e a sua importância.....	4
1.3.	Objetivo.....	5
II.	MATERIAIS E MÉTODOS .....	9
2.1.	Estratégia de pesquisa.....	9
2.2.	Critérios de inclusão e exclusão .....	10
III.	RESULTADOS .....	15
3.1.	Inibição das MMPs e proteases .....	30
3.2.	Agentes de ligação cruzada ( <i>cross-linking</i> ) do colagénio .....	30
3.3.	Comparação entre adesivos e gerações dos mesmos .....	30
3.4.	Meios e técnicas de aplicação dos adesivos .....	31
3.5.	Condicionamento da dentina .....	31
3.6.	Adição de nanopartículas aos adesivos.....	31
IV.	DESENVOLVIMENTO.....	35
4.1.	Inibição das MMPs e proteases .....	35
4.2.	Agentes de ligação cruzada ( <i>cross-linking</i> ) do colagénio .....	38
4.3.	Comparação entre adesivos e gerações dos mesmos .....	39
4.4.	Meios e técnicas de aplicação dos adesivos .....	40
4.5.	Condicionamento da dentina .....	41
4.6.	Adição de nanopartículas aos adesivos.....	42
V.	CONCLUSÃO.....	45
VI.	REFERÊNCIAS .....	49
VII.	ANEXOS .....	57
7.1.	Parecer do Orientador para entrega definitiva do trabalho apresentado	57
7.2.	Declaração de autoria do trabalho apresentado.....	58





## INDÍCE DE TABELAS

Tabela I. Estratégia de pesquisa PICO.....	9
Tabela II. Estratégia de pesquisa usada.....	9
Tabela III. Critérios de inclusão e exclusão.....	10
Tabela IV. Inibição das MMPs e proteases.....	16
Tabela V. Agentes de ligação cruzada (cross-linking) do colagénio.....	21
Tabela VI. Comparação entre adesivos e gerações dos mesmos. ....	23
Tabela VII. Meios e técnicas de aplicação dos adesivos.....	25
Tabela VIII. Condicionamento da dentina.....	28
Tabela IX. Adição de nanopartículas aos adesivos.....	29



## **INDÍCE DE FIGURAS**

Figura 1. Diagrama do trabalho de pesquisa e seleção. ....	15
--	----



# INTRODUÇÃO

---



## I. INTRODUÇÃO

A adesão e o desempenho dos adesivos dentários influenciaram sobremaneira a abordagem restauradora da dentisteria operatória no início deste século, permitindo a evolução do conceito de medicina dentária minimamente invasiva até aos dias de hoje<sup>(1)</sup>. Esta abordagem moderna consiste em efetuar o preparo cavitário mais conservador quanto possível, permitindo o acesso suficiente para a remoção do tecido cariado e a posterior adesão de materiais restauradores duradouros e estéticos, como as restaurações em resina composta<sup>(1, 2)</sup>.

A adesão é o processo que origina uma união adesiva, que consiste num substrato e num aderente. Os adesivos dentários são soluções compostas por monómeros hidrofílicos e hidrofóbicos que permitem a união do material restaurador ao substrato dentário (esmalte, dentina ou cimento), após a polimerização dos monómeros<sup>(3)</sup>. O derradeiro objetivo prende-se com a capacidade do material restaurador estabelecer uma perfeita adaptação ao substrato dentário, que seja estável e duradoura ao longo do tempo. Esta tarefa é difícil uma vez que o processo adesivo ao esmalte e à dentina é substancialmente diferente. Se a adesão ao esmalte é considerada estável, quanto à dentina, por ser um substrato mais complexo com a presença de matéria orgânica e água, a adesão é considerada mais difícil e imprevisível<sup>(3, 4)</sup>.

### 1.1. Dentina como substrato adesivo

Em 1955, Buonocore propôs a técnica de condicionamento ácido com ácido fosfórico para adesão de resina acrílica a esmalte, que se tornou num princípio básico que viria a modelar a adesão e a dentisteria operatória. Enquanto o esmalte é sobretudo composto por hidroxiapatite, a dentina possui na sua composição uma maior quantidade de água e material orgânico, acrescentando complexidade ao processo<sup>(5)</sup>.

A dentina, que compõe a maioria da estrutura dentária, é constituída por aproximadamente 70% de matriz inorgânica, 20% de matriz orgânica e 10% de água. A componente inorgânica consiste em cristais de hidroxiapatite envolta na matriz orgânica composta por fibras de colagénio (maioritariamente do tipo I – cerca de 85%, mas também com pequenas quantidades do tipo III e V), proteínas da matriz não colageneas e por lípidos. Na estrutura da dentina podemos distinguir dois componentes básicos: a matriz mineralizada da dentina (composta pela dentina intertubular, peritubular e circumpulpar) e os túbulos dentinários (onde se encontram alojados os processos odontoblásticos)<sup>(6, 7)</sup>.

A dentina é um tecido hidratado e permeável penetrado pelos túbulos dentinários que estabelecem uma comunicação direta com a polpa dentária, onde ocorre uma contínua transudação de fluido dentinário devido à pressão intrapulpar. No entanto, esta permeabilidade não é uniforme ao longo do dente, e difere conforme a profundidade da dentina, a localização, assim como, em casos em que o dente sofra algum processo de cárie<sup>(5, 8)</sup>. A *smear layer* formada após as preparações dentárias oclui os túbulos dentinários, formando *smear plugs* e diminuindo a permeabilidade dentinária em 86%<sup>(8, 9)</sup>.

## 1.2. A camada híbrida e a sua importância

A adesão entre a resina e a dentina é uma forma única de engenharia de tecidos em que um biopolímero ultrafino, conhecido como camada híbrida, liga o compósito ao substrato dentinário<sup>(10)</sup>. Num sistema adesivo *etch-and-rinse*, o ataque ácido desmineraliza a superfície dentinária, expondo a rede de colagénio. Esta rede de colagénio é depois infiltrada ou hibridizada pela penetração do adesivo nos nanoespaços interfibrilares, formando a camada híbrida. Num sistema adesivo *self-etch*, uma vez que este é composto por monómeros acídicos e não necessita de um condicionamento ácido prévio à dentina, a exposição da rede de colagénio e a infiltração do adesivo acontece simultaneamente, resultando numa menor exposição da rede de colagénio e incorporando a *smear layer* na camada híbrida<sup>(8, 11, 12)</sup>. Existem ainda os sistemas adesivos universais ou *multi-mode* que podem ser usados na estratégia adesiva *etch-and-rinse*, *self-etch* ou *selective enamel-etch*<sup>(13)</sup>.

A camada híbrida e a sua qualidade são a chave para adesão dentária estável e sustentável ao longo do tempo, sendo a degradação da camada híbrida um dos maiores problemas das restaurações a resina composta atualmente<sup>(1, 14)</sup>.

A degradação da camada híbrida acontece de duas formas. A primeira está relacionada com degradação hidrolítica das estruturas adesivas poliméricas. A hidrólise é um processo químico que quebra as ligações covalentes entre os polímeros através da adição de água às ligações éster, contribuindo para a redução das forças adesivas. Assim, a degradação da resina está intimamente ligada à presença de água, à hidrofiliabilidade do adesivo e à sorção de água. Independentemente das estratégias *etch-and-rinse* ou *self-etch*, a interface adesiva tem a ausência de uma camada hidrofóbica de resina sem solvente, ou seja, não hidrofílica. Isto permite a criação de camadas híbridas que se comportam como membranas semipermeáveis, possibilitando a circulação de água mesmo após a polimerização do adesivo<sup>(12)</sup>. A segunda forma de degradação da camada híbrida está relacionada com a degradação das fibras de colagénio expostas, devido à fraca infiltração dos monómeros do adesivo na dentina desmineralizada, ficando as fibras de colagénio expostas a processos de colagenólise de enzimas endógenas ativadas pelo ácido fosfórico ou pelos monómeros acídicos do adesivo: as metaloproteinases da matriz (MMPs) e as cisteínas catepsinas, derivadas do hospedeiro. A degradação combinada das estruturas poliméricas e das fibras de colagénio pode aumentar o conteúdo de água já presente na interface adesiva, conduzindo a maior degradação afetando as qualidades da camada híbrida<sup>(12, 15)</sup>.

A circulação de água na camada híbrida foi descoberta durante o estudo da permeabilidade da interface adesiva usando um marcador detetável por microscopia eletrónica de transmissão (TEM) ou de varrimento de alta resolução (FESEM), o nitrato de prata amoniacal. O peso molecular do marcador de nitrato de prata é semelhante ao da água, ocupando os espaços que a água ocupa na camada híbrida, denominados de nanoinfiltração (NI). Assim, a nanoinfiltração é um dos parâmetros que mede a qualidade da camada híbrida e a potencial longevidade da mesma por ser um dos fatores que levam à sua degradação<sup>(12, 16)</sup>.



### **1.3. Objetivo**

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura de forma a avaliar o estado da arte das diferentes abordagens, meios ou técnicas, aplicáveis pelos médicos dentistas em meio clínico, que permitam prevenir e diminuir a nanoinfiltração.



# MATERIAIS E MÉTODOS

---



## II. MATERIAIS E MÉTODOS

A estratégia de pesquisa desta revisão sistemática foi elaborada de acordo com o PICO (*Problem, Intervention, Comparison, Outcome*), como demonstrado na Tabela I.

Tabela I. Estratégia de pesquisa PICO.

<b>P (Problem)</b>	Dentes permanentes a precisar de restauração.
<b>I (Intervention)</b>	Restauração direta em compósito.
<b>C (Comparison)</b>	Diferentes abordagens que possam diminuir a nanoinfiltração.
<b>O (Outcome)</b>	Capacidade de diminuir/prevenir a nanoinfiltração. Relação custo/benefício. Facilidade de aplicação clínica.

### 2.1. Estratégia de pesquisa

Uma pesquisa de literatura foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library* e *Web of Science*. As fórmulas de pesquisa estão descritas na Tabela II. Apenas artigos na língua inglesa e portuguesa, publicados até abril de 2020 foram incluídos.

Tabela II. Estratégia de pesquisa usada.

Base de dados	Estratégia de pesquisa
<i>PubMed</i>	("dental leakage[MeSH]" OR "nanoleakage") AND ("bonding interface" OR "dental adhesives" OR "dentin-bonding agents" OR "bonding agents" OR "dental bonding*" OR "Dentin*/chemistry[MeSH]" OR "dental prevention" OR "adhesive system" OR "long-term stability" OR "dental resin" OR "dental primer" OR "dental materials [Mesh]" OR "acid etching, Dental [Mesh]" OR "matrix metalloproteinases" OR "hybrid layer")
<i>Cochrane Library</i>	("dental leakage" OR "nanoleakage") AND ("bonding interface" OR "dental adhesives" OR "dentin-bonding agents" OR "bonding agents" OR "dental bonding" OR "dental prevention" OR "adhesive system" OR "long-term stability" OR "dental resin" OR "dental primer" OR "dental materials" OR "acid etching" OR "matrix metalloproteinases" OR "hybrid layer")
<i>Web of Science</i>	TS = ("dental leakage" OR "nanoleakage") AND TS = ("bonding interface" OR "dental adhesives" OR "dentin-bonding agents" OR "bonding agents" OR "dental

---

bonding" OR "adhesive system" OR "long-term stability"  
OR "dental resin" OR "dental primer" OR "acid etching"  
OR "matrix metalloproteinases" OR "hybrid layer")

---

## 2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão para seleção dos artigos para este trabalho estão descritos na Tabela III.

Tabela III. Critérios de inclusão e exclusão.

<b>Critérios de inclusão</b>	Estudos em dentes permanentes
	Restaurações diretas
	Adesivos dentários
	Interface adesiva
	Dentina
	Textos obtidos na forma integral
<b>Critérios de exclusão</b>	Estudos em dentes decíduos
	Dentes de origem animal
	Restaurações indiretas
	Microinfiltração, infiltração apical
	Cimentos dentários
	Adesão a ligas metálicas, cerâmicas, espigões
	Dentina desproteïnizada
	Materiais de restaurações provisórias

Com base nos critérios de inclusão e exclusão determinados, todos os títulos e resumos foram analisados com o intuito de encontrar os estudos relevantes e que cumpriam os critérios previamente estabelecidos. De seguida, foram analisados e escrutinados os textos completos dos artigos relevantes, selecionando os estudos que se enquadravam com a estratégia PICO.

Para estabelecer possíveis comparações entre os diferentes grupos testados dentro de cada artigo, e porventura entre artigos, foram excluídos quaisquer artigos que não avaliassem de uma forma comparativa e estatística, fosse por métodos quantitativos ou percentuais, a expressão da nanoinfiltração. Os estudos que não comparassem a nova abordagem com a comumente realizada nesse âmbito, também não foram incluídos pelas mesmas razões. Por fim, uma vez que a nanoinfiltração é um processo que se dá no tempo, foram apenas incluídos estudos com períodos de teste iguais ou superiores a 3 meses e estudos com técnicas de envelhecimento artificial (Ex: termociclagem) que cumprissem as normas ISO (*International Standards Organization*).

O programa *Endnote X9* versão 3.3 (*Clarivate Analytics*, Pensilvânia, Estados Unidos da América) foi responsável pela gestão das referências e serviu de base de armazenamento para os artigos e os seus textos completos. A extração de dados dos artigos finais foi feita no *Microsoft Office Word 365* (*Microsoft Corporation*, Washington, Estados Unidos da América), através do seguinte protocolo: o autor categorizou informação similar em grupos de acordo com a abordagem proposta. Assim, para cada artigo foi extraído: autores, ano de publicação, grupos de controlo e teste, resultados e comentários relevantes.

Dadas as metodologias díspares dos artigos, não foi possível realizar uma avaliação quantitativa, ou seja, uma meta-análise.





# RESULTADOS





### III. RESULTADOS

A pesquisa inicial resultou em 1481 artigos: 533 da *PubMed*, 567 da *Cochrane Library* e 381 da *Web of Science*.

Após o escrutínio dos títulos e resumos dos artigos, obtiveram-se 203 estudos relevantes. A análise dos textos completos desses artigos levou à inclusão de 38 artigos nesta revisão sistemática, como demonstrado na Figura 1.

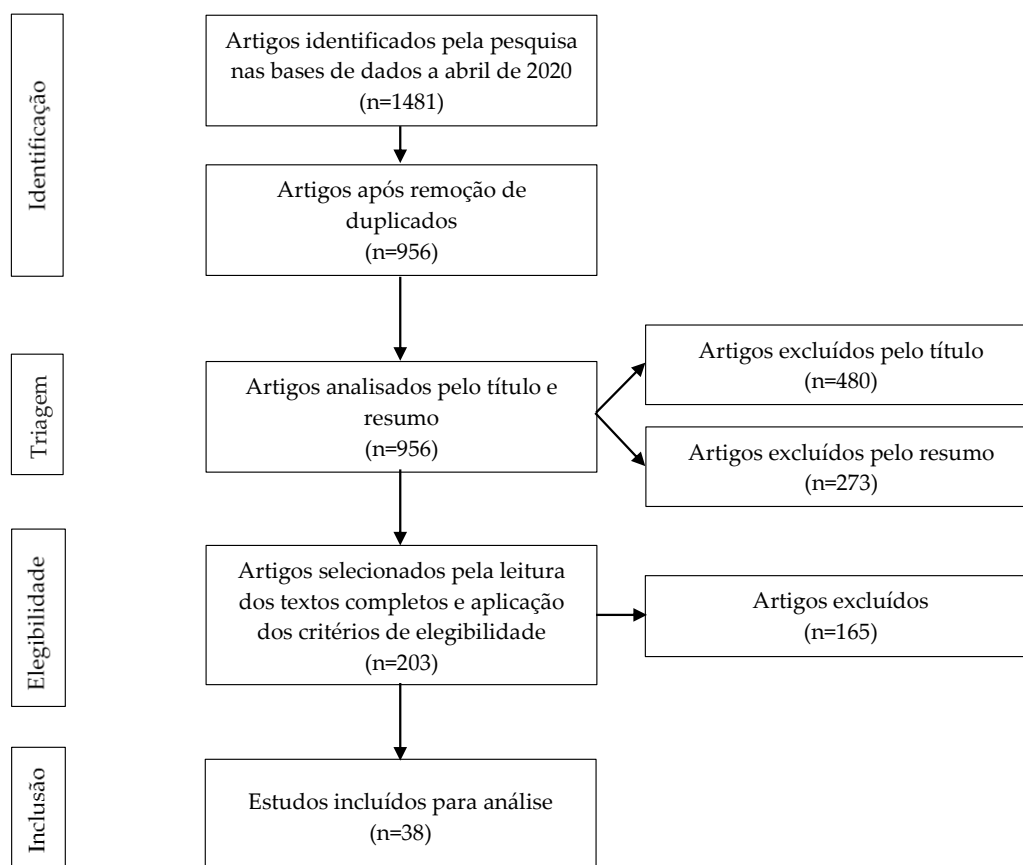


Figura 1. Diagrama do trabalho de pesquisa e seleção.

As abordagens para prevenir ou diminuir a nanoinfiltração foram divididas em grupos principais:

- Inibição das MMPs e proteases (Tabela IV. Inibição das MMPs e proteases. Tabela IV);
- Agentes de ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio (Tabela V);
- Comparação entre adesivos e gerações dos mesmos (Tabela VI);
- Meios e técnicas de aplicação dos adesivos (Tabela VII);
- Condicionamento da dentina (Tabela VIII);
- Adição de nanopartículas aos adesivos (Tabela IX);

Tabela IV. Inibição das MMPs e proteases.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Loguercio et al, 2016 <sup>(17)</sup>	C1: 0% digCHX + PB C2: 0% digCHX + SB T1: 2% digCHX como <i>primer</i> + PB T2: 2% digCHX como <i>primer</i> + SB T3: 2% digCHX no ácido + PB T4: 2% digCHX no ácido + SB	Avaliação imediata: T3*A=T1*A=C1*A T4*a=T2*a=C2*a  Avaliação após 5 ano, armazenados em água: T3*B=T1*B<C1*C T4*b=T2*b=C2*c	digCHX: digluconato de clorexidina PB: <i>Prime &amp; Bond NT</i> (Dentsply De Trey, Alemanha) SB: <i>Adper Single Bond 2</i> (3M ESPE, EUA)  (Para cada adesivo, as letras minúsculas ou maiúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
Stanislawczuk et al, 2009 <sup>(18)</sup>	C1: procedimento adesivo convencional c/ PB C2: procedimento adesivo convencional c/ SB T1: H3PO4 + digCHX 2% c/ PB T2: H3PO4 + digCHX 2% c/ SB T3: reidratação após ataque ácido com solução aquosa digCHX 2% c/ PB T4: reidratação pós ataque ácido com solução aquosa digCHX 2% c/ SB	Avaliação imediata: T1*A<T3*A<C1*C T4*a<T2*a<C2*b  Avaliação após 6 meses, armazenados em água destilada: T1*C=T3*C<C1*D T2*a<T4*b<C2*c	digCHX: digluconato de clorexidina PB: <i>Prime &amp; Bond NT</i> (Dentsply De Trey, Alemanha) SB: <i>Adper Single Bond 2</i> (3M ESPE, EUA)  (Para cada adesivo, as letras minúsculas ou maiúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
Abu Nawareg et al, 2016 <sup>(19)</sup>	C: sem tratamento T1: <i>primer</i> solução aquosa 2% digCHX T2: <i>primer</i> solução de etanol 2% metCHX  (tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido)	Avaliação após 24 horas, armazenados em água destilada: T2*a=C*a=T1*a  Avaliação após 6 meses, armazenados em água destilada: T2*a=T1*a=C*a  Avaliação após 12 meses, armazenados em água destilada: T2*a<T1*b=C*b	digCHX: digluconato de clorexidina metCHX: metacrilato de clorexidina  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)

Tabela IV. Cont.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Stanislawczuk et al, 2014 <sup>(20)</sup>	C1: 0% diaCHX + AM C2: 0% diaCHX + XP T1: 0,01% diaCHX + AM T2: 0,01% diaCHX + XP T3: 0,05% diaCHX + AM T4: 0,05% diaCHX + XP T5: 0,1% diaCHX + AM T6: 0,1% diaCHX + XP T7: 0,2% diaCHX + AM T8: 0,2% diaCHX + XP	Avaliação imediata: T7*A=T5*A=T3*A=T1*A=C1*A T8*a=T2*a=T6*a=T4*a=C2*a	AM: Ambar (FGM, Brasil) diaCHX: diacetato de clorexidina XP: XP Bond (Dentsply, EUA)
	(diaCHX adicionada aos adesivos)	Avaliação após 1 ano, armazenados em água destilada: T7*A,B=T3*A,B=T5*A,B=T1*A,B<C1*B T4*b=T6*b=T8*b<T2*c,d<C2*d	(Para cada adesivo, as letras minúsculas ou maiúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
Ekambaram et al, 2014 <sup>(21)</sup>	Em dentina sã e dentina afetada por cárie:	Em dentina sã, avaliação após 24 horas, armazenados em saliva artificial: T1*a=T2*a<T3*c=T4*c	
	T1: EWB (100% etanol, 60s) T2: EWB (100% etanol, 60s) + diaCHX 2% T3: WWB T4: WWB + diaCHX 2%	Em dentina sã, avaliação após 12 meses, armazenados em saliva artificial: T2*a<T1*c<T3*d=T4*d	diaCHX: diacetato de clorexidina WWB: <i>water wet-bonding</i> EWB: <i>ethanol wet-bonding</i>
	(tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido)	Em dentina afetada por cárie, avaliação após 24 horas, armazenados em saliva artificial: T1*b=T2*b<T3*d=T4*d	(As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
		Em dentina afetada por cárie, avaliação após 12 meses, armazenados em saliva artificial: T2*b<T1*c<T3*d=T4*d	

Tabela IV. Cont.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Simmer et al, 2019 <sup>(22)</sup>	C: adesivo na fórmula comercial ( <i>Adper Single Bond 2</i> ) T1: adesivo + <i>Batimastat</i> 0,0002%/m/m T2: adesivo + <i>GM1489</i> 0,0002%/m/m T3: adesivo + diaCHX 2%/m/m	Não existiu diferença significativa entre as profundidades de dentina. No imediato, todos os grupos apresentavam níveis de NI semelhantes.  Em dentina superficial, avaliação após 12 meses, armazenados em água destilada: $T2^*a = T1^*a < T3^*b = C^*b$  Em dentina profunda, avaliação após 12 meses, armazenados em água destilada: $T2^*a < T3^*b = T1^*b = C^*b$	diaCHX: diacetato de clorexidina  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
Sabatini et al, 2015 <sup>(23)</sup>	C: H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> + adesivo convencional T1: H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> + 2,0% digCHX + adesivo convencional T2: (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> + 1,0% BAC) + adesivo convencional T3: H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> + (adesivo + 0,5% BAC) T4: H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> + (adesivo + 1,0% BAC)	Avaliação após 24 horas, armazenados em fluido corporal simulado: $T3^*aA = T1^*aA = T4^*aA = C^*aA = T2^*aA$  Avaliação após 1 ano, armazenados em fluido corporal simulado: $T3^*aB < T1^*abB = T4^*abB < T2^*bcB < C^*cB$	BAC: cloreto de benzalcónio digCHX: digluconato de clorexidina H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> : ácido fosfórico  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI entre os grupos em cada avaliação temporal. As letras maiúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI dentro de cada grupo no tempo)
Loguercio et al, 2017 <sup>(24)</sup>	C: H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 37% convencional T1: H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 37% + digCHX 2% T2: H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 37% + BAC 1% T3: H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 10% + etanol 20% + PA  (4 formulações de ácido fosfórico testadas)	Avaliação após 24 horas, armazenados em água destilada: $T1^*a = T2^*a = T3^*a = C^*a$  Avaliação após 1 ano, armazenados em água destilada: $T1^*a = T2^*a = T3^*a < C^*b$	BAC: cloreto de benzalcónio digCHX: digluconato de clorexidina H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> : ácido fosfórico PA: proantocianidinas  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)

Tabela IV. Cont.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Daood et al, 2017 <sup>(25)</sup>	C1: água desionizada + PB C2: água desionizada + SB T1: 2% digCHX + PB T2: 2% digCHX + SB T3: 2% QAS + PB T4: 2% QAS + SB T5: 5% QAS + PB T6: 5% QAS + SB T7: 10% QAS + PB T8: 10% QAS + SB  (tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido)	Nos grupos PB, apenas em T3 não houve uma diferença significativa da NI entre a avaliação imediata e a 12 meses, armazenados em saliva artificial.  Nos grupos SB, apenas em T4 e T8 não houve uma diferença significativa da NI entre a avaliação imediata e a 12 meses, armazenados em saliva artificial.  Após 12 meses, a NI mostrou-se ser mais elevada em C1, C2, T5 e T6.	digCHX: digluconato de clorexidina QAS: silano de amônio quaternário PB: <i>Prime &amp; Bond NT (Dentsply De Trey, Alemanha)</i> SB: <i>Adper Single Bond 2 (3M ESPE, EUA)</i>
Loguercio et al, 2016 <sup>(26)</sup>	C1: água destilada + PB C2: água destilada + SB T1: 2% minociclina + PB T2: 2% minociclina + SB T3: 2% digCHX + PB T4: 2% digCHX + SB  (tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido)	Avaliação imediata: $T4^*a=T2^*a=T3^*a<T1^*ab<C2^*b<C1^*bc$  Avaliação após 24 meses, armazenados em água destilada: $T2^*ab<T4^*b<T1^*c=T3^*c=C2^*c<C1^*d$	digCHX: digluconato de clorexidina PB: <i>Prime &amp; Bond NT (Dentsply De Trey, Alemanha)</i> SB: <i>Adper Single Bond 2 (3M ESPE, EUA)</i>  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
Fialho et al, 2019 <sup>(27)</sup>	C: sem tratamento T1: 0,02% EGCG T2: 0,2% EGCG T3: 0,5% EGCG T4: 2% digCHX  (tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido)	Avaliação após 24 horas, armazenados em água destilada: $T4<T1<T3<T2<C$  Avaliação após 12 meses, armazenados em água destilada: $T4<T1<T3<T2<C$  Média de cada grupo no tempo: $T4^*a<T1^*ab<T3^*ab<T2^*b<C^*c$	digCHX: digluconato de clorexidina EGCG: epigallocatequina-3-galato  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)

Tabela IV. Cont.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Yang et al, 2016 <sup>(28)</sup>	T1: WWB T2: WWB + 0,02% <i>m/v</i> EGCG T3: WWB + 0,1% <i>m/v</i> EGCG T4: EWB T5: EWB + 0,02% <i>m/v</i> EGCG T6: EWB + 0,1% <i>m/v</i> EGCG  (tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido)	Avaliação imediata: T4*a=T2*a<T6*ab=T5*ab<T1*b=T3*b  Avaliação após 10000 ciclos de termociclagem: T5*ab<T4*b<T6*bc=T2*bc<T3*c=T1*c	EGCG: epigallocatequina-3-galato WWB: <i>water wet-bonding</i> EWB: <i>ethanol wet-bonding</i>  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
Li et al, 2018 <sup>(29)</sup>	C: água destilada T1: 1% DMSO T2: 5% GD T3: 2,5 ug/mL BAI, em DMSO  (tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido)	Avaliação no imediato: T3*a<T1*b<T2*bc<C*c  Avaliação após 3 meses, armazenados em saliva artificial: T3*a<T2*ab<T1*b<C*c  Avaliação após 6 meses, armazenados em saliva artificial: T2*a=T3*a<T1*b<C*c	BAI: baicaleína DMSO: dimetilsulfóxido GD: glutaraldeído  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI, dentro de cada avaliação temporal)
Yi et al, 2019 <sup>(30)</sup>	C: 100% etanol T1: 0,01% <i>m/v</i> BAI em solução de etanol T2: 0,05% <i>m/v</i> BAI em solução de etanol T3: 0,1% <i>m/v</i> BAI em solução de etanol	Avaliação imediata: T3*a<T2*b<T1*cde<C*de  Avaliação após 1 mês, armazenados em solução de collagenase: T3*bc=T2*bc<T1*ef<C*f  Avaliação após 10000 ciclos de termociclagem: T3*cd<T2*cde<T1*f=C*f	BAI: baicaleína  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
El Gezawi et al, 2018 <sup>(31)</sup>	C: sem inibidores, <i>etch-and-rinse</i> T1: <i>self-etch</i> com MDPB T2: <i>etch-and-rinse</i> com BAC no ácido  (duas abordagens no uso de dois inibidores de MMPs)	Avaliação imediata: T1*a=T2*a=C*a  Avaliação após 6 meses, armazenados em água: T2*b<T1*c=C*c	BAC: cloreto de benzalcónio MDPB: metacriloiloxidodecilmiridínio brometo  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)

C: grupo controlo; T: grupo de teste.



Tabela V. Agentes de ligação cruzada (cross-linking) do colagénio.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários	
Hass et al, 2016 <sup>(32)</sup>	C: H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 35% T1: 2% PA + 10% ácido  (2 soluções de ácido condicionante)	Avaliação imediata: C*a=T1*a  Avaliação após 6 meses, armazenados em água destilada: T1*a<C*b	H3PO4: ácido fosfórico PA: proantocianidinas  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)	
	Cova et al, 2011 <sup>(33)</sup>	C: sem tratamento T1: 0,1% 5'-fosfato de riboflavina em solução aquosa, ativado por luz ultravioleta A  (tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido)	Avaliação imediata: T1*a=C*a  Avaliação após 6 meses, armazenados em saliva artificial: T1*b=C*b  Avaliação após 12 meses, armazenados em saliva artificial: T1*c<C*d	(As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
Epasinghe et al, 2015 <sup>(34)</sup>		C: adesivo sem PA T1: 1% PA incorporado no adesivo T2: 2% PA incorporado no adesivo T3: 3% PA incorporado no adesivo	Avaliação após 24 horas (exposição indireta a saliva artificial): C*aA<T1*abA=T2*abA<T3*bA  Avaliação após 6 meses (exposição indireta a saliva artificial): C*aB<T1*abB=T2*abB<T3*bB  Avaliação após 6 meses (exposição direta a saliva artificial): T1*aB=C*aB<T2*abB<T3*bB	PA: proantocianidinas  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI entre os grupos em cada avaliação temporal. As letras maiúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI dentro de cada grupo no tempo)

Tabela V. Cont.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Abunawareg et al, 2017 <sup>(35)</sup>	C: Sem pré-tratamento da dentina	Avaliação após 24 horas, armazenados em água destilada: T3*aA=C*aA=T1*aA=T2*aA	EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
	T1: EDC, solução aquosa 0,5M	Avaliação após 6 meses, armazenados em água destilada: T1*aA=T3*aAB=T2*aAB=C*aA	(As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI entre os grupos em cada avaliação temporal. As letras maiúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI dentro de cada grupo no tempo)
	T2: Riboflavina 1%/m ativada por luz azul	Avaliação após 12 meses, armazenados em água destilada: T1*aA=T3*aB=T2*aB<C*bB	
T3: Riboflavina 1%/m ativada por luz ultravioleta			
Hass et al, 2016 <sup>(36)</sup>	C1: água destilada + SB+	Avaliação imediata: T3*aA=T1*aA=T5*aA=C1*aA T2*dF=T4*dF<T6*eF<C2*fF	GD: glutaraldeído
	C2: água destilada + TN		PA: proantocianidinas
	T1: 6,5%/m PA + SB+	Avaliação após 18 meses, armazenados em água: T1*aA=T3*aB<T5*bB=T6*bB T2*cG<T4*dG<T6*eG=C2*eG	SB+: <i>Adper Single Bond Plus (3M ESPE, EUA)</i>
	T2: 6,5%/m PA + TN		TN: <i>Tetric N-Bond (Ivoclar Vivodent, Leichtenstein)</i>
	T3: 0,1%/m riboflavina ativada com ultravioleta + SB+		(Comparações são só possíveis no mesmo adesivo. As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI entre os grupos em cada avaliação temporal. As letras maiúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI dentro de cada grupo no tempo)
	T4: 0,1%/m riboflavina ativada com ultravioleta + TN		
T5: 5%/m GD + SB+			
T6: 5%/m GD + TN			
	(tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido)		

C: grupo controlo; T: grupo de teste.

Tabela VI. Comparação entre adesivos e gerações dos mesmos.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Marchesi et al, 2014 <sup>(37)</sup>	T1: SUx em modo <i>self-etch</i> T2: SUx em modo <i>etch-and-rinse</i> , seguindo a técnica <i>wet-bonding</i> T3: SUx em modo <i>etch-and-rinse</i> , seguindo a técnica <i>dry-bonding</i> T4: PB em modo <i>etch-and-rinse</i> , seguindo a técnica <i>wet-bonding</i>	Avaliação imediata: $T1^*a < T3^*b < T2^*c < T4^*d$  Avaliação após 6 meses, armazenados em saliva artificial: $T1^*c = T3^*c < T2^*d < T4^*e$  Avaliação após 1 ano, armazenados em saliva artificial: $T1^*d < T3^*e = T2^*e = T4^*e$	PB: <i>Prime &amp; Bond NT</i> (Dentsply De Trey, Alemanha) SUx: <i>Scotchbond Universal</i> (3M ESPE, Alemanha, versão experimental EXL759)  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
	(Adesivo universal (SU) usado em diferentes modos)		
Makishi et al, 2016 <sup>(38)</sup>	T1: <i>All-Bond Universal</i> (BISCO, EUA) T2: <i>Scotchbond Universal</i> (3M ESPE, EUA) T3: <i>Clearfil SE Bond (self-etch)</i> (Kuraray Noritake, Japão)	Avaliação após 10000 ciclos de termociclagem: $T3^*a = T1^*a = T2^*a$	(As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
	T1: <i>Clearfil Tri-S Bond</i> (Kuraray Noritake, Japão) T2: <i>iBond</i> (Heraeus-Kulzer, Alemanha) T3: <i>Adper Prompt L-Pop</i> (3M ESPE, EUA)  (3 adesivos <i>self-etch</i> de um passo)	Avaliação após 24 horas, armazenados em água: $T3^*a < T1^*ab < T2^*bB$  Avaliação após 2 meses, armazenados em água: $T1^*aB < T2^*bB < T3^*cB$  Avaliação após 3 meses, armazenados em água: $T1^*aB < T2^*bB = T3^*bB$	(As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI entre os grupos em cada avaliação temporal. As letras maiúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI dentro de cada grupo no tempo)
Certana et al, 2019 <sup>(40)</sup>	T1: FU em modo <i>etch-and-rinse</i> T2: FU em modo <i>self-etch</i> T3: PBA em modo <i>etch-and-rinse</i> T4: PBA em modo <i>self-etch</i> T5: SU em modo <i>etch-and-rinse</i> T6: SU em modo <i>self-etch</i>	A estratégia <i>etch-and-rinse</i> apresentou NI significativamente mais elevada em comparação a estratégia <i>self-etch</i> . Grupos armazenados em água destilada por 3 meses.  Não existiram diferenças significativas entre os adesivos e a estratégia de adesão.	FU: <i>Futurabond U</i> (VOCO, Alemanha) PBA: <i>Prime&amp;Bond Active</i> (Dentsply, EUA) SU: <i>Scotchbond Universal</i> (3M ESPE, EUA)
	(vários adesivos universais na vertente <i>etch-and-rinse</i> e <i>self-etch</i> )		

Tabela VI. Cont.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Reis et al, 2007 <sup>(41)</sup>	<p>T1: CPB (<i>self-etch</i> 2 passos, com monómero antibacteriano e fluoretado)                      T2: CSE (<i>self-etch</i> 2 passos)                      T3: OB (<i>self-etch</i> 1 passo)                      T4: PB (<i>etch-and-rinse</i>, à base de acetona)                      T5: SB (<i>etch-and-rinse</i>, à base de água e etanol)</p>	<p>Avaliação após 24 horas, armazenados em água:  <math>T1^*aA=T4^*aA=T2^*aA=T5^*bA&lt;T3^*bB</math></p> <p>Avaliação após 3 meses, armazenado em água:  <math>T1^*aA=T4^*aA=T2^*aA&lt;T5^*bB=T3^*bC</math></p> <p>Avaliação após 6 meses, armazenado em água:  <math>T1^*aA=T2^*aA=T4^*aA&lt;T5^*bB=T3^*bBC</math></p> <p>Apenas T3, aquando armazenado em óleo (3 meses e 6 meses) apresentou algum nível de NI.</p>	<p>CPB: <i>Clearfil Protect Bond</i> (Kuraray Noritake, Japão)                      CSE: <i>Clearfil SE Bond</i> (Kuraray Noritake, Japão)                      OB: <i>One-up Bond F</i> (Tokuyama, Japão)                      PB: <i>Prime&amp;Bond NT</i> (Dentsply De Trey, Alemanha)                      SB: <i>Adper Single Bond</i> (3M ESPE, EUA)</p> <p>(As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI entre os grupos em cada avaliação temporal. As letras maiúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI dentro de cada grupo no tempo)</p>
Sezinando et al, 2017 <sup>(42)</sup>	<p>T1: CSE                      T2: SB                      T3: SB sem VCP                      T4: SU, modo <i>etch-and-rinse</i>                      T5: SU sem VCP, modo <i>etch-and-rinse</i>                      T6: SU, modo <i>self-etch</i>                      T7: SU sem VCP, modo <i>self-etch</i></p> <p>(Diferentes grupos de forma a testar o copolímero de ácido polialcenóico, incluído pela primeira vez pela 3M ESPE (EUA))</p>	<p>Avaliação após 24 horas, armazenados em água:  <math>T7^*a1=T6^*a1=T1^*a1&lt;T5^*b1=T4^*b1=T3^*b1=T2^*b1</math></p> <p>Avaliação após 6 meses, armazenados em água:  <math>T7^*A2&lt;T6^*AB1=T1^*AB1&lt;T2^*BC1&lt;T5^*C1=T4^*C1=T3^*C1</math></p>	<p>CSE: <i>Clearfil SE Bond</i> (Kuraray Noritake, Japão)                      SB: <i>Adper Single Bond</i> (3M ESPE, EUA)                      SU: <i>Scotchbond Universal</i> (3M ESPE, EUA)                      VCP: copolímero <i>Vitrebond</i></p> <p>(As letras denotam diferenças estatisticamente significativas em NI entre os grupos em cada avaliação temporal. Os números denotam diferenças estatisticamente significativas em NI dentro de cada grupo no tempo)</p>

C: grupo controlo; T: grupo de teste.

Tabela VII. Meios e técnicas de aplicação dos adesivos.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Stape et al, 2016 <sup>(43)</sup>	C1: SBMP C2: CSE T1: SBMP + solução aquosa de DMSO a 50%v/v T2: CSE + solução aquosa de DMSO a 50%v/v	A avaliação às 24 horas, armazenados em solução artificial: $T2^*A < C2^*AB < T1^*BC < C1^*C$  Avaliação aos 2 anos, armazenados em solução artificial: $T2^*a = C2^*a < T1^*b < C1^*c$	CSE: <i>Clearfil SE Bond</i> (Kuraray Noritake, Japão) DMSO: dimetilsulfóxido SBMP: <i>Adper Scotchbond Multi-Purpose</i> (3M ESPE, EUA)  (As letras denotam diferenças estatisticamente significativas em NI, dentro de cada avaliação temporal)
Guo et al, 2017 <sup>(44)</sup>	C: WWW T1: EWB T2: DMSO <i>wet-bonding</i> (50%)	Avaliação após 24 horas: $T1^*a = T2^*a < C^*ab$  Avaliação após 10000 ciclos de termociclagem: $T2^*bc < T1^*c < C^*d$	DMSO: dimetilsulfóxido EWB: <i>ethanol wet-bonding</i> WWW: <i>water wet-bonding</i>  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
Loguercio et al, 2011 <sup>(45)</sup>	C1: aplicação inativa + ADP C2: aplicação inativa + XE C3: aplicação inativa + CS3 T1: aplicação ativa + ADP T2: aplicação ativa + XE T3: aplicação ativa + CS3  (Adesivos <i>self-etch</i> um passo)	Avaliação imediata, armazenados em água destilada: $T3 < T2 < C3 < C2 < T1 < C1$  Avaliação após 3 anos, armazenados em água destilada: $T3 < T2 < C3 < C2 < C1 < T1$  Um ↑ significativo da NI foi observado após 3 anos de armazenamento, contudo foi menos pronunciado nos grupos em que a aplicação do adesivo foi ativa.  Os grupos com aplicação ativa apresentaram de forma significativa menor NI do que os grupos com aplicação inativa.	ADP: <i>Adper Prompt L-Pop</i> (3M ESPE, EUA) CS3: <i>Clearfil S3 Bond</i> (Kuraray Noritake, Japão) XE: <i>Xeno III</i> (Dentsply, EUA)

Tabela VII. Cont.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Mena-Serrano et al, 2014 <sup>(46)</sup>	C1: aplicação manual + OC C2: aplicação manual + CS3 C3: aplicação manual + FN T1: aplicação sónica + OC T2: aplicação sónica + CS3 T3: aplicação sónica + FN  (Adesivos <i>self-etch</i> um passo)	Avaliação imediata: T1*bA<C1*aA T2*ab<C2*aA T3*bA<C3*aA  Avaliação após 6 meses, armazenados em água destilada: T1*bB<C1*aB T2*bA<C2*aA T3*bB<C3*aB	CS3: <i>Clearfil S3 Bond</i> (Kuraray Noritake, Japão) FN: <i>FuturaBond NR</i> (VOCO, Alemanha) OC: <i>One Coat 7.0</i> (Coltène Whaledent AG, Suíça)  (Comparações são só possíveis no mesmo adesivo. As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI entre os grupos em cada avaliação temporal. As letras maiúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI dentro de cada grupo no tempo)
Sadek et al, 2010 <sup>(47)</sup>	C: WWB T1: 7 Aplicações, cada de 30 segundos, com 50%, 70%, 80%, 95% e 3x 100% concentração de etanol (EWB), total 210seg T2: 7 Aplicações, cada de 15 segundos, com 50%, 70%, 80%, 95% e 3x 100% concentração de etanol (EWB), total 135seg T3: 7 aplicações, cada de 30 segundos, com 100% de concentração etanol (EWB), total 210seg T4: 3 aplicações, cada de 30 segundos, de 100% etanol (EWB), total 90seg T5: 1 aplicação de 100% etanol (EWB) durante 30seg	Avaliação após 24 horas, armazenados em saliva artificial: T2*a=T1*a<C*ab<T3*b<T4*c=T5*c  Avaliação após 6 meses, armazenados em saliva artificial: T2*a=T1*a<C*ab<T3*b<T4*c=T5*c	EWB: <i>ethanol wet-bonding</i> WWW: <i>water wet-bonding</i>  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)

Tabela VII. Cont.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Hass et al, 2012 <sup>(48)</sup>	Grupos em teste: T1: EO T2: CS3 T3: GO	Interação adesivo vs. tempo de armazenamento: -Avaliação imediata: T2*A<T1*AB<T3*C -Avaliação após 6 meses, armazenados em água destilada: T2*BC=T3*BC<T1*C	CS3: <i>Clearfil S3 Bond</i> (Kuraray Noritake, Japão) EO: <i>Adper Easy One</i> (3M ESPE, EUA) GO: <i>Go</i> (SDI Limited, Austrália)
	Tempo de exposição, como fator principal: E1: 10 seg E2: 20 seg E3: 40 seg	Tempo de exposição apenas, como fator principal: E2*a=E3*a<E1*b	(As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI, assim como para as letras maiúsculas)
Al-Ani et al, 2018 <sup>(49)</sup>	C: 0% DMSO T1: 0,001% DMSO T2: 0,01% DMSO T3: 0,1% DMSO T4: 1% DMSO T5: 5% DMSO T6: 10% DMSO T7: 20% DMSO	Avaliação imediata: T5*A=T6*A<T4*AB=T7*AB=T2*AB=T3*AB<T1*B=C*B  Avaliação após 6 meses, armazenados em saliva artificial: T5*a=T4*a<T6*ab=T7*ab<T3*b=T2*b<T1*c=C*c	DMSO: dimetilsulfóxido  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI, dentro de cada avaliação temporal)
	(DMSO <i>wet-bonding</i> )		

C: grupo controle; E: tempo de exposição; T: grupo de teste.

Tabela VIII. Condicionamento da dentina.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Foscaldo et al, 2016 <sup>(50)</sup>	T1: HEMA-P T2: 37% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Avaliação após 24 horas, armazenados em saliva artificial: T1*a<T2*b  Avaliação após 3 meses, armazenados em saliva artificial: T1*a<T2*b	HEMA-P: Fosfonoxetilmetilpropenoato H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> : ácido fosfórico (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
Cardenas et al, 2018 <sup>(51)</sup>	C: 37% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , pH<0,5 T1: 40% AMF, pH=0,5 T2: 40% AMF, pH=1 T3: 40% AMF, pH=2  (Com diferentes tempos de aplicação)	Tempo de aplicação 7s: -Avaliação imediata: T1*aA=T2*aA=T3*aA<C*bA -Avaliação após 6 meses, armazenados em água: T1*aA=T2*aA=T3*aA<C*bB  Tempo de aplicação 15s: -Avaliação imediata: T1*aA=T3*aA=T2*aA<C*bB -Avaliação 6 meses, armazenados em água: T1*aA=T3*aA=T2*aA<C*bC  Tempo de aplicação 30s: -Avaliação imediata: T3*aA=T1*aA=T2*aA<C*bB -Avaliação após 6 meses, armazenados em água: T1*aA=T3*aA=T2*aA<C*bB	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> : ácido fosfórico AMF: ácido metafosfórico  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI entre os grupos em cada avaliação temporal. As letras maiúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI dentro de cada grupo no tempo)

C: grupo controlo; T: grupo de teste.



Tabela IX. Adição de nanopartículas aos adesivos.

Autor, Ano	Grupos	Resultados	Comentários
Gutierrez et al, 2017 <sup>(52)</sup>	C: 0% nanopartículas de cobre T1: 0,0075% nanopartículas de cobre T2: 0,015% nanopartículas de cobre T3: 0,060% nanopartículas de cobre T4: 0,1% nanopartículas de cobre T5: 0,5% nanopartículas de cobre T6: 1% nanopartículas de cobre	Avaliação imediata: $T5^*a=T6^*a<T4^*ab<T3^*abc=T2^*abc=T1^*abc<C^*c$  Avaliação após 1 ano, armazenados em água destilada: $T5^*a<T6^*ab=T4^*ab<T3^*bc=T2^*bc=T1^*bc<C^*d$	(As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)
Almeida et al, 2017 <sup>(53)</sup>	C: 0% ZnCl <sub>2</sub> T1: 2% ZnCl <sub>2</sub> T2: 3,5% ZnCl <sub>2</sub> T3: 5% ZnCl <sub>2</sub> T4: Adper Single Bond 2 (3M ESPE, EUA)	Avaliação após 24 horas, armazenados em água destilada: $T4^*aA=T1^*aA<T2^*abA=T3^*abA<C^*bA$  Avaliação após 12 meses, armazenados em água destilada: $T1^*aA=T2^*aA=T4^*aB<T3^*bB<C^*cB$	ZnCl <sub>2</sub> : cloreto de zinco  (As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI entre os grupos em cada avaliação temporal. As letras maiúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI dentro de cada grupo no tempo)
Gutierrez et al, 2017 <sup>(54)</sup>	C: 0% nanopartículas de cobre T1: 0,0075% nanopartículas de cobre T2: 0,015% nanopartículas de cobre T3: 0,060% nanopartículas de cobre T4: 0,1% nanopartículas de cobre T5: 0,5% nanopartículas de cobre T6: 1% nanopartículas de cobre	Avaliação imediata: $T6^*a=T5^*a<T2^*ab=T4^*ab<T3^*abc=T1^*abc<C^*c$  Avaliação após 2 anos, armazenados em água destilada: $T6^*ab=T5^*ab=T4^*ab<T2^*bc=T1^*bc=T3^*bc<C^*d$	(As letras minúsculas denotam diferenças estatisticamente significativas em NI)

C: grupo controlo; T: grupo de teste.

### 3.1. Inibição das MMPs e proteases

Este foi o grupo que reuniu o maior número de trabalhos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, num total de 15 artigos<sup>(17-31)</sup>. Apesar de vários artigos se poderem incluir em diversos grupos, por razões de organização, foram atribuídos ao grupo para qual estavam direcionados ou se aproximavam mais. As abordagens com o intuito de diminuir a nanoinfiltração foram várias: a aplicação de diferentes fórmulas de clorexidina (digCHX (digluconato de clorexidina), diaCHX (diacetato de clorexidina) e metCHX (metacrilato de clorexidina)) através de diferentes formas, desde o tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido, à inclusão em adesivos ou fórmulas do ácido para condicionamento da dentina<sup>(17-27)</sup>; a inclusão de diversos inibidores de MMPs na composição dos adesivos, como, o *Batimastat*<sup>(22)</sup>, o *GM1489*<sup>(22)</sup>, o BAC (cloreto de benzalcónio)<sup>(23)</sup> ou o MDPB (metacriloiloxidodecilmiridínio brometo)<sup>(31)</sup>; a incorporação de diversos inibidores nas fórmulas do ácido para condicionamento da dentina, dos quais, o BAC<sup>(23, 24, 31)</sup>, o extrato de uva<sup>(24)</sup> ou o QAS (silano de amónio quaternário)<sup>(25)</sup>; por fim, o tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido, através de soluções compostas por EGCG (epigalocatequina-3-galato)<sup>(27, 28)</sup>, BAI (baicaleína)<sup>(29)</sup>, GD (glutaraldeído)<sup>(29)</sup> ou minociclina<sup>(26)</sup>. Os resultados estão resumidos na Tabela IV.

### 3.2. Agentes de ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio

Quanto às abordagens relacionadas com os agentes de ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio foram encontrados 5 artigos<sup>(32-36)</sup>. As abordagens foram várias e com diferentes compostos: a inclusão de PA (proantocianidina) na fórmula do ácido para condicionamento da dentina<sup>(32)</sup> ou na composição do adesivo<sup>(34)</sup>, o tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido com riboflavina<sup>(33, 35, 36)</sup>, com EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida)<sup>(35)</sup> ou com GD<sup>(35)</sup>. Os resultados estão resumidos na Tabela V.

### 3.3. Comparação entre adesivos e gerações dos mesmos

O adesivo e a sua composição comercial parecem desempenhar um papel na diminuição da nanoinfiltração, assim sendo, foram encontrados neste campo 6 artigos<sup>(37-42)</sup>. Os artigos analisaram o desempenho de diversos adesivos universais sob diferentes estratégias de aplicação<sup>(40)</sup>, também comparando com adesivos *self-etch*<sup>(37, 38)</sup>, e analisaram o desempenho de adesivos *self-etch* de um passo<sup>(39)</sup>. Juntamente foram examinadas diferentes gerações de adesivos, com diversos monómeros de relevo<sup>(41)</sup> ou a avaliação da inclusão do VCP (copolímero *Vitrebond*) nos adesivos<sup>(42)</sup>. Os resultados estão resumidos na Tabela VI.

### 3.4. Meios e técnicas de aplicação dos adesivos

Quanto aos meios e técnicas de aplicação de adesivos que possam prevenir ou diminuir a nanoinfiltração, foram encontrados 7 artigos<sup>(43-49)</sup>. Alguns dos artigos testam a aplicação da técnica de DMSO (dimetilsulfóxido) *wet-bonding*<sup>(43, 44, 49)</sup> ou da técnica de EWB (*ethanol wet-bonding*)<sup>(44, 47)</sup>. Outros artigos abordam se a aplicação sónica do adesivo<sup>(46)</sup> ou a aplicação ativa do adesivo<sup>(45)</sup> tem algum efeito na diminuição da nanoinfiltração no tempo. Por fim, também foi avaliado o efeito do tempo de exposição de adesivos *self-etch* no substrato dentinário<sup>(48)</sup>. Os resultados estão resumidos na Tabela VII.

### 3.5. Condicionamento da dentina

O condicionador da dentina foi também uma das abordagens encontrada em 2 artigos<sup>(50, 51)</sup>. Foram testados dois novos condicionadores, o HEMA-P (fosfonoxetilmetilpropenoato)<sup>(50)</sup> e o AMF (ácido metafosfórico)<sup>(51)</sup>. Os resultados estão resumidos na Tabela VIII.

### 3.6. Adição de nanopartículas aos adesivos

Quanto à adição de nanopartículas aos adesivos foram encontrados 3 artigos<sup>(52-54)</sup>. As nanopartículas de cobre<sup>(52, 54)</sup> e as nanopartículas de ZnCl<sub>2</sub> (cloreto de zinco)<sup>(53)</sup> foram as nanopartículas adicionadas aos adesivos para avaliação do seu desempenho. Os resultados estão resumidos na Tabela IX.



# DESENVOLVIMENTO

Two horizontal lines are positioned to the right of the word 'DESENVOLVIMENTO'. The top line is yellow and the bottom line is orange. Both lines extend to the right edge of the page.



## IV. DESENVOLVIMENTO

A estabilidade a longo prazo de uma restauração a compósito depende das propriedades da interface adesiva entre os materiais restauradores e os tecidos dentários. Sendo a adesão ao esmalte considerada estável, nos dias de hoje a procura de novas soluções na dentina prendem-se com a manutenção da qualidade da camada híbrida, onde a nanoinfiltração desempenha um papel de extrema importância<sup>(55)</sup>. A nanoinfiltração foi descrita pela primeira vez por Sano et al em 1995<sup>(56)</sup>.

### 4.1. Inibição das MMPs e proteases

A clorexidina é o inibidor não seletivo de MMPs e cisteínas catepsinas mais comumente utilizado e investigado<sup>(22, 23)</sup> e existem vários relatos da sua eficácia na redução da degradação da interface adesiva: usado como tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido<sup>(57)</sup>, adicionado experimentalmente<sup>(58)</sup> ou comercialmente<sup>(59)</sup> a sistemas adesivos e ainda reduzindo a atividade de colagenólise das MMPs<sup>(60)</sup>. A clorexidina atua como um inibidor não específico das MMPs alterando a conformação tridimensional da sua estrutura e removendo íons metálicos necessários à função das MMPs. A clorexidina conta também com uma vantagem que é a sua grande substantividade<sup>(11)</sup>. As abordagens para a utilização da clorexidina são múltiplas. No entanto, entre o seu uso como *primer* de tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido e o seu uso aquando incluído no condicionador de dentina, dois estudos, usando os mesmos dois adesivos nos grupos teste, mostram que o uso de 2% digCHX no ácido condicionador apresenta resultados significativamente melhores ou iguais na redução da nanoinfiltração em comparação com o uso de 2% digCHX como *primer*. Esta abordagem torna-se extremamente interessante, uma vez que não há a necessidade de um passo extra no procedimento adesivo. Apesar de removido por água, após o condicionamento da dentina, a substantividade e ação inibitória do digCHX parecem apresentar um papel essencial na eficácia desta abordagem, não comprometendo as qualidades físicas e mecânicas da interface adesiva<sup>(17, 18)</sup>.

O metCHX apresenta-se como alternativa ao digCHX enquanto tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido, pela sua hipotética capacidade de poder copolimerizar com o adesivo aplicado, prolongando a ação da clorexidina no tempo. Abu Nawareg et al, foram assim os primeiros a comprovar a eficácia do metCHX, não só pela diminuição significativa da nanoinfiltração em comparação com o digCHX mas, também, por impedir a diminuição das forças adesivas no tempo<sup>(19)</sup>.

O digCHX só se apresenta sob a forma de solução aquosa, pelo que quando adicionado a adesivos pode levar à diminuição do desempenho do adesivo pela adição de água, algo que não acontece com o diaCHX, uma vez que se encontra sob a forma de pó. Assim, Stanislawczuk et al pretenderam avaliar o desempenho do diaCHX aquando adicionado a um adesivo, não aumentando o número de passos do protocolo adesivo. Concluiu-se que a incorporação de concentrações entre 0,01% e 0,2% de diaCHX apresentavam reduções significativas da nanoinfiltração, sem comprometer as qualidades adesivas da restauração<sup>(20)</sup>. A utilização de diaCHX também se mostra útil aquando utilizado como tratamento de superfície dentinária pós condicionamento ácido

usando a estratégia de EWB, ao invés de WWB (*water wet-bonding*), onde se encontra diferenças estatisticamente significativas entre as estratégias, quer na utilização em dentina sã e dentina cariada<sup>(21)</sup>. Isto deve-se ao facto do etanol promover uma maior ligação da clorexidina à dentina desmineralizada, uma vez que os monómeros dissolvidos no etanol degradam menos a ligação da clorexidina à dentina mineralizada ou desmineralizada, do que na presença de água<sup>(61)</sup>.

No entanto, no campo dos inibidores de MMPs e das cisteínas catépsinas, vários são os materiais testados, usando quase todos eles como comparação a clorexidina<sup>(22-27)</sup>. O *Bastimastat* é um péptido sintético de baixo peso molecular análogo ao substrato de colagénio usado como inibidor das MMPs em tratamentos de cancro devido à sua capacidade de inibir o crescimento tumoral<sup>(62)</sup>. O *GM 1489* é um potente inibidor das MMPs que possui grupos funcionais com capacidade de combinar com locais específicos das MMPs<sup>(58)</sup>. Ambos os compostos são ainda pouco estudados, no entanto, aquando aplicados no adesivo, após 12 meses de armazenamento em água destilada, os resultados em dentina superficial para os dois compostos mostraram-se significativamente melhores que o diaCHX, enquanto em dentina profunda apenas o *GM1489* mostrou reduzir de forma significativa a nanoinfiltração. A utilização dos dois compostos não comprometeu a força de resistência adesiva ao microcisalhamento ( $\mu$ SBS), ao contrário da adição do diaCHX ao adesivo<sup>(22)</sup>.

O BAC é uma mistura de cloretos de alquil dimetil benzil amónio de diferentes comprimentos das cadeias alquil, sendo um agente de ação catiónica superficial que contem um grupo quaternário de amónio e se liga ao colagénio da dentina apenas de forma eletrostática, o que levanta preocupações sobre a possibilidade de ser removido, após lavagem com água da superfície dentinária, não podendo desempenhar as suas propriedades antimicrobianas<sup>(23, 24)</sup>. Entre a utilização do BAC no condicionador de dentina ou incorporado na composição de um adesivo, apenas a incorporação de BAC no adesivo se mostrou eficaz na redução da nanoinfiltração, apresentando dados semelhantes ao tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido com 2% digCHX, sendo este tratamento da superfície um passo adicional no protocolo adesivo<sup>(23)</sup>. Aquando a adição de BAC no condicionador de dentina, em comparação com testes grupo em que também foram adicionados outros compostos, como o digCHX ou proantocianidinas, não houve diferença significativa entre os grupos teste, apresentando igual diminuição significativa da nanoinfiltração em comparação com o grupo controlo (fórmula convencional)<sup>(24)</sup>. Todavia, a incorporação de BAC no condicionador de dentina (abordagem *etch-and-rinse*) apresenta diminuição estatisticamente significativa da nanoinfiltração em comparação com a utilização de um sistema adesivo *self-etch* que contenha MDPB, tendo o grupo teste com MDPB apresentado resultados similares ao grupo controlo, que não continha quaisquer inibidores de proteases. O MDPB e o BAC são ambos compostos de amónio quaternário<sup>(31)</sup>.

O cloreto de dimetiloctadecil [3- (trimetoxisilil) propil] amónio, um composto de amónio quaternário, é comumente aplicado em superfícies de dispositivos médicos devido às suas propriedades antimicrobianas, uma vez que possui uma toxicidade baixa e pela sua capacidade de ligar covalentemente a superfícies que contenham alcossilanos ou silano, estabelecendo pontes estáveis de siloxano<sup>(25)</sup>. Uma derivação deste composto, o QAS, que pode copolimerizar com resinas de epoxy ou metacrilato, mostra-se prometedora na área médico-dentária como antimicrobiano<sup>(25, 63)</sup>. Assim, usado como tratamento da superfície pós condicionamento dentinário, as soluções com



2% QAS foram as únicas que mostraram significativa redução da nanoinfiltração passado o período de 1 ano, armazenado em saliva artificial, em comparação com as soluções de 2% digCHX ou outras concentrações de QAS. Acrescenta-se o facto do QAS preservar a viabilidade das células da polpa dentária, comparado com a solução de 2% digCHX<sup>(25)</sup>.

A minociclina, uma tetraciclina quimicamente modificada, parece ter um potencial papel de importância na inibição das MMPs, à semelhança da restante família de tetraciclinas quimicamente modificadas, não sendo ainda conhecido realmente o seu mecanismo de ação<sup>(64)</sup>. Loguercio et al, constataram que a aplicação de minociclina como tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido diminuiu de forma significativa a nanoinfiltração, em comparação com o digCHX, e este último, por sua vez, com o grupo de controlo sem inibidores de MMPs. Ambos os inibidores em teste, mostraram não comprometer as forças de adesão das restaurações<sup>(26)</sup>.

A EGCG é um polifenol, princípio ativo encontrado na planta *Camellia sinensis* (chá verde) sem efeitos secundários reportados, devido à sua origem natural<sup>(65)</sup>, sendo um inibidor natural das MMPs com capacidade de se ligar às colagenases através de pontes de hidrogénio e interações hidrofóbicas. É também um agente de ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio<sup>(27, 28)</sup>. No entanto, usada como tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido, não se mostrou mais eficaz que a utilização de 2% digCHX, tendo mesmo o grupo de 0,2% EGCG mostrado resultados significativamente inferiores na tentativa da diminuição da nanoinfiltração, só ultrapassada a sua ineficácia pelo grupo de controlo (sem inibidores de MMPs). Os autores apontam que são necessários mais estudos com a EGCG, assim como, testar a utilização de outros solventes que não água<sup>(27)</sup>. Yang et al testaram esta possibilidade, aplicando diferentes concentrações de EGCG em duas abordagens, a WWB e a EWB, tentando contornar as desvantagens da clorexidina. De facto, a junção de EWB e 0,02% EGCG demonstrou significativa diminuição da nanoinfiltração em comparação com os restantes grupos. O autor refere que não é só mais vantajosa a utilização de EGCG em etanol, como a adição de EGCG pode simplificar e diminuir o número de passos usados em alguns protocolos de EWB, exaltando ainda que a EGCG é menos tóxica que a clorexidina devido às suas características de um extrato natural<sup>(28)</sup>.

Alguns compostos por vezes mais ligados aos agentes de ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio, também possuem características de inibição das MMPs<sup>(29, 30)</sup>. A BAI é um importante flavonoide presente na planta *Scutellaria baicalensis*. A BAI tem a capacidade de inibir a atividade e expressão da MMP-2 e MMP-9 em vários tumores celulares, com excelente biocompatibilidade, bem como atividade antibacteriana e antioxidante<sup>(29, 30)</sup>. Num estudo que compara a BAI (dissolvida em DMSO), o GD e o DMSO, não existiram diferenças estatisticamente significativas entre a utilização de GD e BAI, contudo estes reduziram de forma significativa a nanoinfiltração em comparação com os restantes grupos<sup>(29)</sup>. A BAI possui baixa solubilidade em água pelo que tem de ser dissolvida em etanol, DMSO ou outros meios<sup>(29, 30)</sup>. Yi et al, mostraram com o seu estudo que a incorporação de BAI no método de EWB apresenta diferenças estatisticamente significativas na diminuição da nanoinfiltração em comparação com o método tradicional de EWB, onde os grupos de 0,05% BAI e 0,1% BAI mostraram um melhor comportamento que o grupo de 0,01% BAI<sup>(30)</sup>. A BAI apresenta ainda melhor biocompatibilidade que o GD ou a clorexidina<sup>(29, 30)</sup>.

## 4.2. Agentes de ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio

A utilização de técnicas de ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio também se tem tornado recorrente. Os agentes de ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio estabelecem ligações químicas com o colagénio, fortalecendo as fibras de colagénio desmineralizadas. Alguns dos agentes conseguem ainda inativar as MMPs endógenas através da ligação cruzada das cadeias peptídicas após o condicionamento ácido, permitindo uma menor mobilidade celular que é essencial às MMPs para desempenharem as suas funções<sup>(32, 34, 66)</sup>.

A PA, um extrato da semente de uva, é dos agentes de ligação cruzada (*cross-linking*) mais investigado. A sua baixa toxicidade e capacidade adicional de inibir a atividade das MMPs torna-a muito interessante<sup>(32, 34, 67)</sup>. Quando a PA é aplicada ao ácido fosfórico para atuar como condicionador ácido, demonstra-se uma diminuição significativa da nanoinfiltração em comparação com o condicionador convencional, sem ser necessário aumentar passos no protocolo adesivo<sup>(32)</sup>. A PA pode, também, ser incorporada em adesivos, permitindo um maior efeito ao longo de tempo uma vez que fica incorporada na camada híbrida. No entanto, o artigo de Epasinghe et al, com grupos de diferentes concentrações de PA e armazenados durante 6 meses com exposição direta ou indireta a saliva artificial, mostrou que a PA não conseguiu prevenir o aumento da nanoinfiltração no tempo, apresentando no máximo valores semelhantes ao grupo controlo. O autor aponta que o tamanho relativamente grande da molécula de PA poderá ter influenciado a sua incorporação e desempenho no adesivo<sup>(34)</sup>.

Existem duas abordagens quanto à ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio: um método químico, como o GD, o EDC e a PA, e um método físico ou foto-oxidativo através da exposição de luz, sobretudo ultravioleta. Para o método foto-oxidativo, o agente mais comumente usado é a riboflavina<sup>(33)</sup>. A riboflavina é usada com sucesso em tratamentos oftálmicos, devido à sua ausência de toxicidade e as características de ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio<sup>(33, 35)</sup>. A utilização de 0,1% de 5'-fosfato de riboflavina ativado por luz ultravioleta A, como tratamento da superfície dentinária pós condicionamento ácido, demonstrou diferenças estatisticamente significativas na diminuição da nanoinfiltração, em comparação com o grupo controlo. Os princípios da foto-oxidação são os mesmos da fotopolimerização, ou seja, a luz ultravioleta causa a libertação de espécies reativas de oxigénio que induzem a formação de ligações covalentes através da oxidação<sup>(33)</sup>.

O EDC é um agente de ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio que funciona pela ativação dos grupos carboxilo dos ácidos glutâmico e aspártico nas proteínas, que por sua vez reagem com os grupos amino livres das proteínas, formando ligações covalentes. Além disso, o EDC possui uma baixa citotoxicidade. Abunawareg et al compararam o desempenho do EDC, da riboflavina ativada por luz azul e da riboflavina ativada por luz ultravioleta. Os resultados mostraram que qualquer um dos grupos teste se comportaram de forma similar entre si, apresentando uma diferença estatisticamente significativa na diminuição da nanoinfiltração em comparação com o grupo controlo. Ao EDC sublinha-se a vantagem de ser um processo menos demorado em comparação com os restantes, e de ter apresentando o melhor resultado entre os grupos teste, apesar da diferença não ser estatisticamente significativa<sup>(35)</sup>. Por fim, o último artigo com foco nesta abordagem, visa comparar o desempenho da PA, do GD e da riboflavina sob o mesmo tempo de aplicação (60 segundos). De todos, os grupos que continham PA mostraram

de forma significativa a diminuição da nanoinfiltração em comparação com os restantes grupos, ficando logo a seguir os grupos que continham a riboflavina. A PA também foi a que mostrou maior eficácia na redução da atividade das MMPs. O autor recomenda evitar o uso de GD, uma vez que reduziu de forma significativa a viabilidade celular na componente do estudo que avaliava a citotoxicidade<sup>(36)</sup>.

### 4.3. Comparação entre adesivos e gerações dos mesmos

Os adesivos e os seus constituintes, assim como, a sua geração, também desempenham um papel importante na estabilidade da camada híbrida<sup>(37-42)</sup>. Os adesivos universais, pela sua versatilidade de utilização consoante as situações clínicas, têm recebido muita atenção por parte da comunidade científica médico-dentária. No entanto, a presença de misturas complexas de componentes hidrofóbicos e hidrofílicos num único frasco pode comprometer a qualidade da camada híbrida a longo prazo. A utilização no modo *etch-and-rinse* ou *self-etch* (ou até mesmo *enamel selective etching*) dos adesivos universais pode representar diferenças no desempenho dos mesmos<sup>(13)</sup>. Marchesi et al pretenderam avaliar se o modo de aplicação e se técnicas de *wet-bonding* ou *dry-bonding* desempenhavam um papel na qualidade da interface adesiva, usando o adesivo *Scotchbond Universal*<sup>TM</sup> como teste. O modo *self-etch* apresentou uma diferença significativa na diminuição da nanoinfiltração, em comparação com os restantes grupos. Isto pode-se dever ao facto dos adesivos que contêm 10-MDP (10-metacriloiloxidecil dihidrogénio fosfato), como o *Scotchbond Universal*<sup>TM</sup>, beneficiarem da presença residual de apatite nas fibras de colagénio, resultando numa adesão química adicional que poderá contribuir para longevidade da interface adesiva. É de realçar que a técnica de *wet-bonding* e de *dry-bonding* apresentaram o mesmo desempenho<sup>(37)</sup>. Outro artigo compara 3 adesivos universais (*Futurabond U*<sup>TM</sup>, *Prime&Bond Active*<sup>TM</sup> e *Scotchbond Universal*<sup>TM</sup>) nos modos *self-etch* e *etch-and-rinse*. O modo *etch-and-rinse* apresentou uma expressão de nanoinfiltração significativamente mais elevada em comparação com a estratégia *self-etch*. A autora justifica esta diferença pela discrepância entre a profundidade de desmineralização do ácido fosfórico e a profundidade de infiltração por resina na estratégia *etch-and-rinse*. De igual forma ao artigo anterior, o 10-MPD beneficia da presença residual de apatite no modo *self-etch*, sendo estabelecido um contacto mais íntimo entre o adesivo e a dentina. O adesivo *Futurabond U*<sup>TM</sup>, que não possui 10-MPD, apresenta maior percentagem de nanoinfiltração que os restantes adesivos<sup>(40)</sup>.

A comparação também se pode estabelecer entre adesivos de diferentes gerações. Makishi et al avaliaram o desempenho de 3 adesivos, sendo dois deles adesivos universais (*All-Bond Universal*<sup>TM</sup> e *Scotchbond Universal*<sup>TM</sup>) e o terceiro um adesivo *self-etch* de dois passos (*Clearfil SE Bond*<sup>TM</sup>), tendo todos em comum a incorporação de 10-MDP na sua constituição. Todavia, não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos<sup>(38)</sup>. Outro artigo realizou uma comparação entre diversos adesivos de várias gerações e características particulares: um *self-etch* 2 passos, com um monómero antibacteriano e fluoretado (*Clearfil Protect Bond*<sup>TM</sup>), um *self-etch* 2 passos (*Clearfil Protect Bond*<sup>TM</sup>), um *self-etch* 1 passo (*One-up Bond F*<sup>TM</sup>), um *etch-and-rinse* à base de acetona (*Prime&Bond NT*<sup>TM</sup>) e um *etch-and-rinse* à base de água e etanol (*Adper Single Bond*<sup>TM</sup>). Os grupos que apresentaram, de forma significativa, a menor expressão de

nanoinfiltração foram dos grupos teste *self-etch* e o *etch-and-rinse* à base de acetona. A incorporação de 10-MDP, de MDPB, o monómero com propriedades antibacterianas, e fluoreto de sódio parecem ser responsáveis pelo bom desempenho do *Clearfil Protect Bond*<sup>TM</sup>, especialmente em comparação com o *Clearfil SE Bond*<sup>TM</sup>, apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas. O *One-up Bond F*<sup>TM</sup> mostra que a incorporação complexa de diversos monómeros num só frasco ainda não é eficaz. Já entre os adesivos *etch-and-rinse*, a diferença não pode apenas ser atribuída aos solventes, uma vez que as suas composições são consideravelmente diferentes<sup>(41)</sup>. Reis et al pretendem avaliar o desempenho entre 3 adesivos *self-etch* de 1 passo: *Clearfil Tri-S Bond*<sup>TM</sup>, *iBond*<sup>TM</sup> e *Adper Prompt L-Pop*<sup>TM</sup>. O *Clearfil Tri-S Bond*<sup>TM</sup> foi o adesivo que apresenta significativa diminuição da nanoinfiltração em comparação com os restantes adesivos, na qual o 10-MDP desempenha um papel essencial, uma vez que é o único adesivo que o contém<sup>(39)</sup>. De facto, o 10-MDP tem mostrado bons desempenhos na prevenção do aumento da nanoinfiltração e na integridade da interface adesiva ao longo do tempo, tornando-se atualmente uma aposta segura para incluir na composição dos adesivos *self-etch*<sup>(68)</sup>.

Por fim, Sezinando et al pretendem avaliar se a inclusão do VCP, um copolímero de ácido polialquenoico, influencia o desempenho dos adesivos. Assim, foram testados os adesivos *Scotchbond Universal*<sup>TM</sup> e *Adper Single Bond*<sup>TM</sup>, com e sem o VCP, alterando entre os modos *etch-and-rinse* e *self-etch* no adesivo universal, assim como, foi testado o adesivo *Clearfil SE Bond*<sup>TM</sup>. O VCP tem a capacidade de aderir aos iões de cálcio da hidroxiapatite. Os grupos *Clearfil SE Bond*<sup>TM</sup> e o *Scotchbond Universal*<sup>TM</sup> em modo *self-etch* foram os que apresentaram de forma significativa diminuição da nanoinfiltração em comparação com os restantes grupos, mostrando a mais valia do 10-MDP. O VCP mostrou desempenhar um papel de diminuição da nanoinfiltração de forma significativa entre os vários grupos, à exceção do *Scotchbond Universal*<sup>TM</sup> em modo *self-etch*, que apresentaram resultados de nanoinfiltração aproximados<sup>(42)</sup>.

#### 4.4. Meios e técnicas de aplicação dos adesivos

Além das características intrínsecas dos adesivos, os meios e técnicas usados para a aplicação dos mesmos desempenham um papel importante na qualidade da camada híbrida e da sua durabilidade<sup>(43-49)</sup>. O excesso de água na técnica de WWB causa uma insuficiente polimerização dos monómeros de resina infiltrados, além de que, a água não é o melhor solvente para os monómeros, devido à sua miscibilidade, resultando em separação de fase. O EWB e o DMSO *wet-bonding* mostram-se como possíveis soluções a este problema<sup>(14, 69)</sup>. O DMSO é um solvente aprótico polar que consegue dissolver completamente grande parte dos monómeros presentes nos adesivos dentários. A sua natureza anfifílica e aprótica dipolar fazem dele um excelente promotor de penetração para finalidades médicas<sup>(44, 49)</sup>. Numa avaliação após 10000 ciclos de termociclagem, em que foram usados grupos com três diferentes estratégias de *wet-binding*: WWB, EWB e DMSO *wet-bonding*, o grupo que apresentou diminuição significativa da nanoinfiltração em relação aos restantes foi o que usou a técnica DMSO *wet-bonding*, seguido do EWB, mostrando a sua mais valia em relação à técnica de WWB<sup>(44)</sup>. Um dos problemas da técnica de EWB é o tempo necessário para a execução do seu protocolo e a complexidade do mesmo, pelo tem surgido o interesse pela procura de protocolos mais simplificados. Numa comparação entre diversos protocolos, de várias aplicações e tempos de aplicação

diferentes, mostrou-se que a técnica de EWB é apenas eficaz com um protocolo mais tradicional de 10 aplicações, podendo o tempo de cada uma variar entre 15 ou 30 segundos, obtendo os mesmos resultados estatísticos. Todos os grupos mais simplificados apresentaram aumento significativo da nanoinfiltração em comparação com a técnica de WWB<sup>(47)</sup>. A concentração de DMSO mais eficaz também é algo que tem suscitado o interesse dos investigadores. Al-Ani et al avaliaram o desempenho no uso de diferentes concentrações de DMSO, de 0% a 20%. Após os 6 meses de armazenamento em saliva artificial, a avaliação da nanoinfiltração revela que as concentrações melhor sucedidas, de forma significativa, são a de 1% e 5% de DMSO, tendo os grupos com concentrações de 0,001% e 0 % de DMSO apresentado os piores resultados<sup>(49)</sup>. Stape et al decidiram avaliar se o tratamento prévio da dentina com DMSO a 50% v/v apresentava melhor desempenho do que os grupos controlo, utilizando um adesivo *self-etch* de dois passos (*Clearfil SE Bond*<sup>TM</sup>) e um adesivo *etch-and-rinse* de três passos (*Adper Scotchbond Multi-Purpose*<sup>TM</sup>). O estudo comprovou, de forma estatisticamente significativa, que a utilização da técnica de DMSO *wet-bonding* melhora a qualidade da interface adesiva e, por isso, uma diminuição da nanoinfiltração, quando usada com sistemas adesivos *etch-and-rinse* e *self-etch*<sup>(43)</sup>.

O modo de aplicação do adesivo, assim como o seu tempo de exposição com a dentina, pode influenciar a qualidade da camada híbrida<sup>(45, 46, 48)</sup>. A aplicação manual ativa de três diferentes adesivos *self-etch* (*Adper Prompt L-Pop*<sup>TM</sup>, *Clearfil S3 Bond*<sup>TM</sup> e *Xeno III*<sup>TM</sup>) mostrou diminuir de forma significativa a nanoinfiltração, em comparação com a aplicação inativa dos mesmos. Considera-se que a aplicação ativa levará a uma maior impregnação dos monómeros na dentina e na *smear layer*, uma vez que permitirá a constante renovação dos monómeros ácidos na base da *smear layer*, levando a uma maior desmineralização da mesma<sup>(45)</sup>. Mena-Serrano et al avaliaram se a aplicação sónica do adesivo poderia ser outra das abordagens por forma a melhorar a interface adesiva. A aplicação sónica de diferentes adesivos *self-etch* mostrou, em todos os adesivos e períodos de avaliação, diminuir de forma significativa a nanoinfiltração presente na camada híbrida, em comparação com a aplicação manual dos adesivos. A vibração sónica foi aplicada por um equipamento protótipo (à data do estudo, 2014, a ser lançado pela FGM Prod Odontológicos, Brasil) com uma oscilação vibratória de 10200 rotações por minuto (ou 170Hz) sob o *microbrush*, sendo necessário mais um passo no protocolo adesivo<sup>(46)</sup>.

Por fim, o tempo de exposição de três adesivos *self-etch* de um passo (*Clearfil S3 Bond*<sup>TM</sup>, *Adper Easy One*<sup>TM</sup> e *Go*<sup>TM</sup>), antes da sua fotopolimerização, foi avaliado com o intuito de perceber se o tempo de exposição influencia o grau de conversão e, assim, diminuir a permeabilidade da camada híbrida. Deste modo, foram testados três tempos de exposição: 10, 20 e 40 segundos. A exposição mais prolongada, 20 e 40 segundos, do adesivo no substrato dentinário mostrou diminuir de forma significativa a nanoinfiltração dos adesivos testados, confirmando a anterior teoria de que pode dar mais tempo para que a infiltração do adesivo seja mais completa<sup>(48)</sup>.

#### 4.5. Condicionamento da dentina

O condicionamento da dentina é considerado um passo essencial no que cabe à qualidade da interface adesiva, uma vez que leva à exposição das fibras de colagénio,

sendo a profundidade da exposição destas fibras um dos problemas na adesão à dentina<sup>(4, 50)</sup>. O HEMA-P é um monómero éster de ácido fosfórico que no seu estado não hidrolisado tem a capacidade de condicionar a dentina e expor em menor profundidade a rede de colagénio. Desta forma, foram testados em dois grupos o HEMA-P e o ácido fosfórico, tendo o HEMA-P apresentado diminuição significativa da nanoinfiltração em comparação com o ácido fosfórico<sup>(50)</sup>. Outra alternativa poderá ser o ácido metafosfórico devido à sua menor acidez e à sua constante de ionização, que podem contribuir para a uma menor profundidade de desmineralização. Assim, foram testados grupos de ácido metafosfórico com diferentes pH e com diferentes tempos de aplicação. Em todos os tempos de aplicação, os grupos que continham ácido metafosfórico, independentemente do seu pH, diminuíram de forma significativa a nanoinfiltração em comparação com o controlo, o ácido fosfórico a 37%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos teste. É de realçar que não houve diferença estatisticamente significativa entre a avaliação imediata e após 6 meses nos grupos teste, ao contrário do grupo controlo. Nos grupos em que o tempo de aplicação foi superior, apresentou-se uma maior força de adesão<sup>(51)</sup>.

#### 4.6. Adição de nanopartículas aos adesivos

As nanopartículas têm vindo a ganhar relevância pelas múltiplas vantagens que apresentam e pela versatilidade da sua utilização<sup>(70)</sup>. As nanopartículas de cobre e de zinco têm sido das mais investigadas devido às suas propriedades antimicrobianas que são amplamente conhecidas em diversas áreas da saúde<sup>(52-54)</sup>. Gutierrez et al, em dois artigos, avalia a adição de nanopartículas de cobre a adesivos, usando os mesmos grupos e as suas respetivas percentagens<sup>(52, 54)</sup>. Num dos estudos armazena as amostras durante um ano em água destilada, onde o grupo com 0,5% de nanopartículas de cobre mostrou ser o que mais diminuiu, de forma significativa em comparação com os restantes grupos, a nanoinfiltração. No entanto, todos os grupos testes mostraram diminuir de forma significativa a nanoinfiltração em comparação com o grupo controlo, tendo os grupos com 0,1% e 1% apresentando valores muito próximos do grupo com 0,5% de nanopartículas de cobre<sup>(52)</sup>. No estudo em que armazena as amostras durante dois anos, os resultados são muito semelhantes, tendo os grupos de 0,1%, 0,5% e 1% de nanopartículas de cobre apresentado os mesmos resultados na diminuição de forma significativa da nanoinfiltração em comparação com os restantes grupos<sup>(54)</sup>. O mecanismo de ação antibacteriano e inibidor das MMPs das nanopartículas de cobre é ainda desconhecido, contudo é conhecido que o cobre pode fortalecer a rede de colagénio devido a uma enzima de ligação cruzada (*cross-linking*) do colagénio que é dependente de cobre, afetando a sua ação de forma indireta<sup>(52, 54)</sup>. As nanopartículas de zinco através dos quatro locais de ligação de zinco presentes nas fibras de colagénio, locais em comum com os locais de clivagem das collagenases, atuam como um inibidor competitivo das MMPs, impedindo a sua ação. O zinco também tem capacidade de induzir a biomineralização das fibras de colagénio desprotegidas pelos monómeros do adesivo. Quando aplicadas nanopartículas de zinco a adesivos, mostra-se uma diminuição significativa da nanoinfiltração de forma significativa nos grupos com 2% e 3,5% de nanopartículas de zinco, em comparação com concentrações superiores de zinco ou o grupo controlo<sup>(53)</sup>.

# CONCLUSÃO

---

---





## V. CONCLUSÃO

As estratégias para prevenir e diminuir a nanoinfiltração têm vindo a ser desenvolvidas há já algum tempo, e faltava até ao momento, do que é conhecimento do autor, uma revisão sistemática que abordasse apenas a nanoinfiltração e as formas de a prevenir e diminuir, por forma a que os clínicos possam aplicar essas estratégias no seu quotidiano clínico.

Em forma de resumo, quanto a técnicas e abordagens com importante potencial de diminuição da nanoinfiltração, com este trabalho conclui-se o seguinte:

- as diferentes formas de apresentação da clorexidina apresentam melhores resultados em diferentes campos: o digCHX na sua adição ao condicionador ácido da dentina, o metCHX como *primer* e o diaCHX é o que apresenta melhores resultados aquando adicionado a adesivos;
- o *Batimastat*, o *GM 1489*, o *QAS* e a minociclina, enquanto *primers*, têm capacidades prometedoras de inibição de MMPs, apresentando resultados mais encorajadores que a clorexidina;
- o BAC apresenta maiores vantagens aquando adicionado a adesivos, permitindo não aumentar o número de passos do protocolo adesivo;
- a PA demonstra maior eficácia de ação aquando incorporado no condicionador ácido do que quando componente dos adesivos, e melhor desempenho, enquanto *primer*, que a riboflavina e o GD;
- a riboflavina ativada por luz ultravioleta e luz azul e o EDC apresentam resultados encorajadores, apresentando o EDC um protocolo de utilização mais simples para o dia-a-dia clínico;
- os adesivos universais apresentam melhores resultados quando usados no modo *self-etch*;
- o 10-MDP desempenha um papel essencial nos sistemas adesivos *self-etch* e universais. O VCP, MDPB e o fluoreto de sódio podem potenciar o desempenho destes adesivos;
- o DMSO *wet-bonding*, seguido do EWB, apresentam melhores resultados que o WWB;
- a aplicação manual ativa e a aplicação sónica do adesivo apresentam melhores resultados que uma aplicação manual. A aplicação manual ativa poderá ser mais interessante para o clínico por exigir menos material e tempo;
- o tempo de exposição do adesivo *self-etch* com o substrato dentário deve ser, pelo menos, igual ou superior a 20 segundos;
- o HEMA-P e o ácido metafosfórico apresentam melhores resultados enquanto condicionadores ácidos da dentina que o ácido fosfórico;
- a adição de nanopartículas de cobre e zinco aos adesivos apresenta resultados encorajadores, tais como, a diminuição da nanoinfiltração e aumento do desempenho noutras características;

Uma das limitações deste trabalho foi a impossibilidade de estabelecer comparações entre as várias abordagens, uma vez que as metodologias e abordagens são

demasiado diferentes e abrangentes, assim como as condições em que decorrem os estudos. Outra das limitações é o facto de neste trabalho não ser possível constatar se a utilização simultânea das diversas abordagens que se mostraram benéficas de forma individual, terão o mesmo comportamento quando usadas simultaneamente, se potenciarão os seus efeitos conjuntos ou se, por outro lado, poderão comprometer o seu sucesso. Por fim, estudos clínicos randomizados serão necessários para comprovar clinicamente a eficácia destas abordagens e técnicas.

No entanto, poderá este trabalho servir como ponto de partida para novas investigações que avaliem a nanoinfiltração a médio/longo prazo, classificando-a de forma quantitativa, permitindo assim uma melhor análise futura do estado da arte.

## REFERÊNCIAS

---

---



## VI. REFERÊNCIAS

1. Cardoso MV, de Almeida Neves A, Mine A, Coutinho E, Van Landuyt K, De Munck J, et al. Current aspects on bonding effectiveness and stability in adhesive dentistry. *Aust Dent J*. 2011;56 Suppl 1:31-44.
2. De Munck J, Van Landuyt K, Peumans M, Poitevin A, Lambrechts P, Braem M, et al. A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. *J Dent Res*. 2005;84(2):118-32.
3. Perdigão J. New developments in dental adhesion. *Dent Clin North Am*. 2007;51(2):333-57, viii.
4. Perdigão J, Frankenberger R, Rosa BT, Breschi L. New trends in dentin/enamel adhesion. *Am J Dent*. 2000;13(Spec No):25d-30d.
5. Perdigão J, Lopes M. Dentin bonding--state of the art 1999. *Compend Contin Educ Dent*. 1999;20(12):1151-8, 60-2; quiz 64.
6. Ferraris MEG, Muñoz AC. *Histologia Y Embriologia Bucodental: Histology and Embryology Implantology*. 2 ed: Editorial Medica Panamerica; 2002. 237-53 p.
7. Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology : Development, Structure, and Function*. 8 ed: Elsevier Mosby; 2012. 165-7 p.
8. Manuja N, Nagpal R, Pandit IK. Dental adhesion: mechanism, techniques and durability. *J Clin Pediatr Dent*. 2012;36(3):223-34.
9. Perdigão J, Lopes M. Dentin bonding--questions for the new millennium. *J Adhes Dent*. 1999;1(3):191-209.
10. Van Meerbeek B, Yoshihara K, Yoshida Y, Mine A, De Munck J, Van Landuyt KL. State of the art of self-etch adhesives. *Dent Mater*. 2011;27(1):17-28.
11. Strobel S, Hellwig E. The effects of matrix-metallo- proteinases and chlorhexidine on the adhesive bond. *Swiss Dent J*. 2015;125(2):134-45.
12. Breschi L, Mazzoni A, Ruggeri A, Cadenaro M, Di Lenarda R, De Stefano Dorigo E. Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface. *Dent Mater*. 2008;24(1):90-101.
13. Cuevas-Suárez CE, da Rosa WLO, Lund RG, da Silva AF, Piva E. Bonding Performance of Universal Adhesives: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Adhes Dent*. 2019;21(1):7-26.
14. Ayar MK. A review of ethanol wet-bonding: Principles and techniques. *Eur J Dent*. 2016;10(1):155-9.
15. Pashley DH, Tay FR, Yiu C, Hashimoto M, Breschi L, Carvalho RM, et al. Collagen degradation by host-derived enzymes during aging. *J Dent Res*. 2004;83(3):216-21.
16. Tay FR, Pashley DH, Yoshiyama M. Two modes of nanoleakage expression in single-step adhesives. *J Dent Res*. 2002;81(7):472-6.
17. Loguercio AD, Hass V, Gutierrez MF, Luque-Martinez IV, Szezs A, Stanislawczuk R, et al. Five-year Effects of Chlorhexidine on the In Vitro Durability of Resin/Dentin Interfaces. *J Adhes Dent*. 2016;18(1):35-42.
18. Stanislawczuk R, Amaral RC, Zander-Grande C, Gagler D, Reis A, Loguercio AD. Chlorhexidine-containing Acid Conditioner Preserves the Longevity of Resin-dentin Bonds. *Oper Dent*. 2009;34(4):481-90.

19. Abu Nawareg M, Elkassas D, Zidand A, Abuelenain D, Abu Haimed T, Hassan AH, et al. Is chlorhexidine-methacrylate as effective as chlorhexidine digluconate in preserving resin dentin interfaces? *J Dent*. 2016;45:7-13.
20. Stanislawczuk R, Pereira F, Munoz MA, Luque I, Farago PV, Reis A, et al. Effects of chlorhexidine-containing adhesives on the durability of resin-dentine interfaces. *J Dent*. 2014;42(1):39-47.
21. Ekambaram M, Yiu CKY, Matinlinna JP, King NM, Tay FR. Adjunctive application of chlorhexidine and ethanol-wet bonding on durability of bonds to sound and caries-affected dentine. *J Dent*. 2014;42(6):709-19.
22. Simmer FS, da Silva EM, Bezerra RDG, Miranda M, Noronha JD, Amaral CM. Bond stability of conventional adhesive system with MMP inhibitors to superficial and deep dentin. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2019;100:9.
23. Sabatini C, Ortiz PA, Pashley DH. Preservation of resin-dentin interfaces treated with benzalkonium chloride adhesive blends. *Eur J Oral Sci*. 2015;123(2):108-15.
24. Loguercio AD, Malaquias P, dos Santos FP, Hass V, Stanislawczuk R, Lima SNL, et al. Acid Etching with Modified Phosphoric Acid to Increase the Longevity of the Bonded Interface. *J Adhes Dent*. 2017;19(3):195-201.
25. Daood D, Yiu CKY, Burrow MF, Niu LN, Tay FR. Effect of a novel quaternary ammonium silane cavity disinfectant on durability of resin-dentine bond. *J Dent*. 2017;60:77-86.
26. Loguercio AD, Stanislawczuk R, Malaquias P, Gutierrez MF, Bauer J, Reis A. Effect of Minocycline on the Durability of Dentin Bonding Produced with Etch-and-Rinse Adhesives. *Oper Dent*. 2016;41(5):511-9.
27. Fialho MPN, Hass V, Nogueira RP, Franca FMG, Turssi CP, Basting RT, et al. Effect of epigallocatechin-3-gallate solutions on bond durability at the adhesive interface in caries-affected dentin. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2019;91:398-405.
28. Yang H, Guo J, Deng D, Chen Z, Huang C. Effect of adjunctive application of epigallocatechin-3-gallate and ethanol-wet bonding on adhesive-dentin bonds. *J Dent*. 2016;44:44-9.
29. Li J, Chen B, Hong N, Wu S, Li Y. Effect of Baicalein on Matrix Metalloproteinases and Durability of Resin-Dentin Bonding. *Oper Dent*. 2018;43(4):426-36.
30. Yi LY, Yu J, Han L, Li TT, Yang HY, Huang C. Combination of baicalein and ethanol-wet-bonding improves dentin bonding durability. *J Dent*. 2019;90:10.
31. El Gezawi M, Haridy R, Elazm EA, Al-Harbi F, Zouch M, Kaisarly D. Microtensile bond strength, 4-point bending and nanoleakage of resin-dentin interfaces: Effects of two matrix metalloproteinase inhibitors. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018;78:206-13.
32. Hass V, Luque-Martinez I, Munoz MA, Reyes MFG, Abuna G, Sinhoreti MAC, et al. The effect of proanthocyanidin-containing 10% phosphoric acid on bonding properties and MMP inhibition. *Dent Mater*. 2016;32(3):468-75.
33. Cova A, Breschi L, Nato F, Ruggeri A, Carrilho M, Tjaderhane L, et al. Effect of UVA-activated Riboflavin on Dentin Bonding. *J Dent Res*. 2011;90(12):1439-45.
34. Epasinghe DJ, Yiu CKY, Burrow MF. Effect of proanthocyanidin incorporation into dental adhesive on durability of resin-dentin bond. *Int J Adhes Adhes*. 2015;63:145-51.

35. Abunawareg M, Abuelenain DA, Elkassas D, Abu Haimed T, Al-Dharrab A, Zidan A, et al. Role of dentin cross-linking agents in optimizing dentin bond durability. *Int J Adhes Adhes.* 2017;78:83-8.
36. Hass V, Luque-Martinez IV, Gutierrez MF, Moreira CG, Gotti VB, Feitosa VP, 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. *Dent Mater.* 2016;32(6):732-41.
37. Marchesi G, Frassetto A, Mazzoni A, Apolonio F, Diolosa M, Cadenaro M, et al. Adhesive performance of a multi-mode adhesive system: 1-Year in vitro study. *J Dent.* 2014;42(5):603-12.
38. Makishi P, Andre CB, Ayres APA, Martins AL, Giannini M. Effect of Storage Time on Bond Strength and Nanoleakage Expression of Universal Adhesives Bonded to Dentin and Etched Enamel. *Oper Dent.* 2016;41(3):305-17.
39. Reis AF, Bedran-Russo AKB, Giannini M, Pereira PNR. Interfacial ultramorphology of single-step adhesives: nanoleakage as a function of time. *J Oral Rehabil.* 2007;34(3):213-21.
40. Certana M, Polido M, Brito J, Azul AC. SEM-EDS nanoleakage evaluation of universal-adhesive-systems with etch-and-rinse and self-etch approach. *Ann Med.* 2019;51:S97-.
41. Reis AF, Giannini M, Pereira PN. Long-term TEM analysis of the nanoleakage patterns in resin-dentin interfaces produced by different bonding strategies. *Dent Mater.* 2007;23(9):1164-72.
42. Sezinando A, Perdigao J, Ceballos L. Long-term In Vitro Adhesion of Polyalkenoate-based Adhesives to Dentin. *J Adhes Dent.* 2017;19(4):305-16.
43. Stape THS, Tjaderhane L, Tezvergil-Mutluay A, Yanikian CRF, Szesz AL, Loguercio AD, et al. Dentin bond optimization using the dimethyl sulfoxide-wet bonding strategy: A 2-year in vitro study. *Dent Mater.* 2016;32(12):1472-81.
44. Guo JM, Lei WL, Yang HY, Zhang Y, Zhao SK, Huang C. Dimethyl Sulfoxide Wet-bonding Technique May Improve the Quality of Dentin Bonding. *J Adhes Dent.* 2017;19(3):229-37.
45. Loguercio AD, Stanislawczuk R, Mena-Serrano A, Reis A. Effect of 3-year water storage on the performance of one-step self-etch adhesives applied actively on dentine. *J Dent.* 2011;39(8):578-87.
46. Mena-Serrano A, Garcia EJ, Loguercio AD, Reis A. Effect of sonic application mode on the resin-dentin bond strength and nanoleakage of simplified self-etch adhesive. *Clin Oral Investig.* 2014;18(3):729-36.
47. Sadek FT, Mazzoni A, Breschi L, Tay FR, Braga RR. Six-month evaluation of adhesives interface created by a hydrophobic adhesive to acid-etched ethanol-wet bonded dentine with simplified dehydration protocols. *J Dent.* 2010;38(4):276-83.
48. Hass V, Luque-Martinez I, Sabino NB, Loguercio AD, Reis A. Prolonged exposure times of one-step self-etch adhesives on adhesive properties and durability of dentine bonds. *J Dent.* 2012;40(12):1090-102.
49. Al-Ani AAS, Mutluay M, Stape THS, Tjaderhane L, Tezvergil-Mutluay A. Effect of various dimethyl sulfoxide concentrations on the durability of dentin bonding and hybrid layer quality. *Dent Mater J.* 2018;37(3):501-5.

50. Foscaldo T, dos Santos GB, Miragaya LM, Garcia M, Hass V, da Silva EM. Effect of HEMA Phosphate as an Alternative to Phosphoric Acid for Dentin Treatment Prior to Hybridization with Etch-and-Rinse Adhesive Systems. *J Adhes Dent*. 2016;18(5):425-34.
51. Cardenas AFM, Siqueira FSF, Bandeca MC, Costa SO, Lemos MVS, Feitora VP, et al. Impact of pH and application time of meta-phosphoric acid on resin-enamel and resin-dentin bonding. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018;78:352-61.
52. Gutierrez MF, Malaquias P, Matos P, Szesz A, Souza S, Bermudez J, et al. Mechanical and microbiological properties and drug release modeling of an etch-and-rinse adhesive containing copper nanoparticles. *Dent Mater*. 2017;33(3):309-20.
53. Almeida GS, da Silva EM, Guimaraes JGA, da Silva RNL, dos Santos GB, Poskus LT. ZnCl<sub>2</sub> Incorporated into Experimental Adhesives: Selected Physicochemical Properties and Resin-Dentin Bonding Stability. *Biomed Res Int*. 2017:8.
54. Gutierrez MF, Malaquias P, Hass V, Matos TP, Lourenco L, Reis A, et al. The role of copper nanoparticles in an etch-and-rinse adhesive on antimicrobial activity, mechanical properties and the durability of resindentine interfaces. *J Dent*. 2017;61:12-20.
55. Pioch T, Staehle HJ, Duschner H, García-Godoy F. Nanoleakage at the composite-dentin interface: a review. *Am J Dent*. 2001;14(4):252-8.
56. Sano H, Takatsu T, Ciucchi B, Horner JA, Matthews WG, Pashley DH. Nanoleakage: leakage within the hybrid layer. *Oper Dent*. 1995;20(1):18-25.
57. Brackett MG, Tay FR, Brackett WW, Dib A, Dipp FA, Mai S, et al. In vivo chlorhexidine stabilization of hybrid layers of an acetone-based dentin adhesive. *Oper Dent*. 2009;34(4):379-83.
58. Da Silva EM, De Sá Rodrigues CUF, De Oliveira Matos MP, De Carvalho TR, Dos Santos GB, Amaral CM. Experimental etch-and-rinse adhesive systems containing MMP-inhibitors: Physicochemical characterization and resin-dentin bonding stability. *J Dent*. 2015;43(12):1491-7.
59. Zhou J, Tan J, Chen L, Li D, Tan Y. The incorporation of chlorhexidine in a two-step self-etching adhesive preserves dentin bond in vitro. *J Dent*. 2009;37(10):807-12.
60. Breschi L, Mazzoni A, Nato F, Carrilho M, Visintini E, Tjäderhane L, et al. Chlorhexidine stabilizes the adhesive interface: A 2-year in vitro study. *Dent Mater*. 2010;26(4):320-5.
61. Kim J, Uchiyama T, Carrilho M, Agee KA, Mazzoni A, Breschi L, et al. Chlorhexidine binding to mineralized versus demineralized dentin powder. *Dent Mater*. 2010;26(8):771-8.
62. Almahdy A, Koller G, Sauro S, Bartsch JW, Sherriff M, Watson TF, et al. Effects of MMP inhibitors incorporated within dental adhesives. *J Dent Res*. 2012;91(6):605-11.
63. Thompson V, Craig RG, Curro FA, Green WS, Ship JA. Treatment of deep carious lesions by complete excavation or partial removal: a critical review. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(6):705-12.
64. Perdigão J, Reis A, Loguercio AD. Dentin adhesion and MMPs: a comprehensive review. *J Esthet Restor Dent*. 2013;25(4):219-41.
65. Chow HH, Cai Y, Hakim IA, Crowell JA, Shahi F, Brooks CA, et al. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res*. 2003;9(9):3312-9.



66. Pashley DH, Tay FR, Breschi L, Tjäderhane L, Carvalho RM, Carrilho M, et al. State of the art etch-and-rinse adhesives. *Dent Mater.* 2011;27(1):1-16.
67. Silva AC, Melo P, Ferreira J, Oliveira S, Gutknecht N. Influence of grape seed extract in adhesion on dentin surfaces conditioned with Er,Cr:YSGG laser. *Lasers Med Sci.* 2019;34(7):1493-501.
68. Carrilho E, Cardoso M, Marques Ferreira M, Marto CM, Paula A, Coelho AS. 10-MDP Based Dental Adhesives: Adhesive Interface Characterization and Adhesive Stability-A Systematic Review. *Materials.* 2019;12(5).
69. Stape THS, Tjäderhane L, Abuna G, Sinhoreti MAC, Martins LRM, Tezvergil-Mutluay A. Optimization of the etch-and-rinse technique: New perspectives to improve resin-dentin bonding and hybrid layer integrity by reducing residual water using dimethyl sulfoxide pretreatments. *Dent Mater.* 2018;34(7):967-77.
70. Zhang K, Zhang N, Weir MD, Reynolds MA, Bai Y, Xu HHK. Bioactive Dental Composites and Bonding Agents Having Remineralizing and Antibacterial Characteristics. *Dent Clin North Am.* 2017;61(4):669-87.



# ANEXOS





## VII. ANEXOS

### 7.1. Parecer do Orientador para entrega definitiva do trabalho apresentado



#### PARECER

(Entrega do trabalho final de Monografia)

Informo que o Trabalho final de Monografia desenvolvido pelo estudante Tiago do Nascimento Fernandes Borges, com o título: "Estratégias atuais para diminuir a nanoinfiltração: Uma Revisão Sistemática" está de acordo com as regras estipuladas na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

Porto, 1 de Julho de 2020

A handwritten signature in blue ink is written over a horizontal line. The signature appears to be 'M. S. Costa Cabrita'.

(O orientador)

## 7.2. Declaração de autoria do trabalho apresentado

### DECLARAÇÃO

#### Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

03.07.2020

Teresa do Nascimento Bernardes Borges  
O/R investigador(a)