

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
Doutorado em Clínica Odontológica – Cariologia/Dentística

BIANCA TATSCH SILVEIRA

**MODIFICAÇÃO DE ADESIVOS DENTÁRIOS COM FIBRAS POLIMÉRICAS –
EFEITO NA RESISTÊNCIA DE UNIÃO À DENTINA E NA ESTABILIDADE DA
ADESÃO**

Porto Alegre

2024

BIANCA TATSCH SILVEIRA

**MODIFICAÇÃO DE ADESIVOS DENTÁRIOS COM FIBRAS POLIMÉRICAS –
EFEITO NA RESISTÊNCIA DE UNIÃO À DENTINA E NA ESTABILIDADE DA
ADESÃO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Odontologia, Área de Concentração em Clínica Odontológica – Cariologia-Dentística

Linha de Pesquisa: Biomateriais e Técnicas Terapêuticas em Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Aldrighi Münchow

Porto Alegre

2024

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, em primeiro lugar, pois sem **Ele** não teria forças para seguir em frente e concluir o doutorado.

Ao meu **Professor Doutor e Orientador Eliseu Aldrighi Münchow**, por ter aceitado orientar o meu trabalho. O qual tenho muito orgulho em dizer que é meu orientador. Pelo seu trabalho incansável em me ajudar, pela paciência, disponibilidade, retidão em todos os momentos. Exemplo de pesquisador e professor, que me inspira diariamente. Fica minha eterna gratidão e amizade que levarei para toda vida.

Aos meus colegas da Pós-graduação em Dentística / Cariologia, especialmente o meu amigo **Luís Felipe Caye**, pela amizade de anos e companheirismo ao longo de todas as atividades do doutorado.

Ao **laboratório Labim**, juntamente com a **Luísa**, que sempre esteve pronta a nos ajudar e apoiar na pesquisa. Ao **laboratório da Engenharia de Materiais**, onde foi possível realizar alguns testes da pesquisa.

Aos professores da área de Cariologia / Dentística por todo aprendizado adquirido. À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, pela estrutura física e programa de excelência que possui, com corpo docente qualificado.

Aos meus chefes da **Policlínica Militar de Porto Alegre** e, em especial aos meus colegas de trabalho, **Samantha, Jerusa, Bárbara e Álvaro**, por me ouvirem, me apoiarem e me ajudarem no dia a dia e nos momentos que mais precisei.

Aos meus pais **Miriam e Antonio**, por sempre acreditarem em mim e por serem meus exemplos de vida e meu Norte.

E finalmente, ao meu filho **Guilherme**, por sempre entender meus momentos de ausência e por me apoiar a seguir estudando. É por ti que busco ser uma pessoa melhor todos os dias. Te amo!

RESUMO

Apesar da existência de vários materiais capazes de promover adesão aos substratos dentários, a degradação hidrolítica da camada de adesivo é um problema possível, reduzindo a retenção de restaurações ao longo do tempo, principalmente no caso de adesivos simplificados em que o primer e o adesivo de cobertura estão misturados em um mesmo frasco. Além disso, a ação colagenolítica de enzimas mais conhecidas como metaloproteinases (MMPs) também pode desencadear a degradação da camada híbrida, comprometendo a durabilidade da adesão entre resina composta e os tecidos dentários. Dentre as estratégias possíveis para se aumentar a resistência à degradação adesiva, tem-se a utilização de inibidores de MMP, como no caso da doxiciclina (DOX). Neste contexto, a utilização de fibras poliméricas com ou sem DOX (agente terapêutico) tem sido proposta como uma estratégia atual para a modificação de adesivos dentários mais resistentes à hidrólise e à ação de MMPs, embora pouco se sabe quanto ao seu efeito nas propriedades gerais e adesivas de sistemas adesivos. Portanto, a presente tese se propôs a investigar o potencial adesivo de diferentes sistemas adesivos modificados com partículas fibrosas contendo ou não DOX. A tese foi dividida em duas partes, sendo a primeira com foco em modificar um sistema adesivo convencional de dois passos (One-Step; Bisco), e a segunda com foco em modificar um sistema adesivo universal (Ambar Universal; FGM]. Em ambos os estudos, dois tipos de fibras poliméricas foram sintetizados pelo método da eletrofiliação, sendo um contendo apenas polímero (policaprolactona/PCL) e o outro contendo PCL e DOX na concentração de 25% em peso. As fibras foram então processadas em partículas fibrosas contendo apenas PCL ou PCL e DOX, as quais foram caracterizadas com análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV), análise química (FTIR), e potencial antibacteriano contra *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus*. Para o primeiro estudo, o adesivo One-Step foi dividido em três alíquotas: Controle – sem incorporação de partículas fibrosas; PCL – com a adição de 20% em peso de partículas de PCL; e DOX – com a adição de 20% em peso de partículas de DOX. Os adesivos foram caracterizados com as seguintes análises: propriedades ópticas (parâmetros de cor L^* , a^* e b^* , diferença de cor (ΔE_{00}), parâmetro de translucidez, e índice de refração), propriedades físicas (grau de conversão e molhabilidade superficial), propriedades adesivas (resistência de união à microtração imediata e após 12 meses de imersão em água destilada), e confiabilidade estrutural (análise de Weibull). Para o segundo estudo, o adesivo Ambar Universal foi dividido em cinco alíquotas: Controle – sem incorporação de partículas fibrosas; PCL5% – com a adição de 5% em peso de partículas de PCL; PCL10% – com a adição de 10% em peso de partículas de PCL; DOX5% – com a adição de 5% em peso de partículas de DOX; e DOX10% – com a adição de 10% em peso de partículas de DOX. Os adesivos foram caracterizados com as seguintes análises: propriedades ópticas (parâmetros de cor L^* , a^* e b^* , diferença de cor (ΔE_{00}), parâmetro de translucidez, e índice de refração), propriedades físicas (grau de conversão, ângulo de contato formado com a água, e sorção e solubilidade em água), propriedades adesivas (resistência de união à microtração imediata e após envelhecimento simulado em solução de hipoclorito de sódio/NaOCl a 10%), propriedades mecânicas (trabalho de fratura imediata e após envelhecimento em NaOCl), e confiabilidade estrutural (análise de Weibull). Os dados foram estatisticamente analisados usando testes de ANOVA e Kruskal-Wallis com $\alpha=0,05$. A morfologia das partículas de PCL e DOX demonstraram uma distribuição de diâmetro não uniforme, mas similar entre si. As partículas de PCL não resultaram em atividade antibacteriana, ao passo que as partículas de DOX resultaram em halos de inibição superior ao da clorexidina (controle positivo). A incorporação das partículas no adesivo convencional de dois passos alterou a cor do adesivo; a translucidez do material reduziu suavemente no caso da modificação com as partículas de PCL; e o índice de refração do adesivo não mudou com a adição das partículas. O grau de conversão do adesivo não mudou independente da incorporação das partículas, porém a molhabilidade superficial do adesivo com a dentina melhorou, principalmente para o adesivo modificado com as partículas de DOX. A resistência de união obtida com os adesivos foi

semelhante no momento imediato, mas após envelhecimento em água, a adesão dentina-resina reduziu no controle e se manteve estável nos adesivos modificados com as partículas fibrosas. Quanto à modificação do adesivo universal, os materiais incorporados com as partículas contendo DOX apresentaram-se com uma coloração marrom e a translucidez dos adesivos não foi impactada. O grau de conversão variou de 72% no grupo PCL5% a 84,6% no grupo controle, com estes grupos respectivos diferindo entre si. Os adesivos demonstraram um comportamento hidrofílico, o qual aumentou com a presença das partículas. Os resultados de resistência de união foram semelhantes no momento imediato, porém após o envelhecimento em NaOCl, houve uma redução significativa da adesão nos grupos controle e DOX5%, com os adesivos modificados com 10% em peso das partículas de PCL e DOX apresentando resistência adesiva superior ao controle. O grupo controle apresentou uma maior quantidade de falhas prematuras após envelhecimento em NaOCl, demonstrando a menor confiabilidade estrutural; por sua vez, as interfaces adesivas obtidas com os adesivos modificados apresentaram-se com a melhor confiabilidade estrutural após envelhecimento. Conclui-se que a combinação entre eletrofiação e moagem criogênica permitiu sintetizar partículas fibrosas passíveis de incorporação em sistemas adesivos sem prejuízo às propriedades fundamentais do material. A presença de agente terapêutico (DOX) nas fibras resultou em partículas fibrosas com potencial antibacteriano, podendo contribuir para o desenvolvimento de adesivos antimicrobianos, uma propriedade que geralmente inexistente em sistemas adesivos. A adição de partículas fibrosas melhorou a capacidade de molhamento superficial da dentina, além de contribuir para a maior estabilidade adesiva e confiabilidade estrutural das interfaces de união entre resina composta e dente. De maneira geral, a concentração de partículas fibrosas adicionadas no adesivo parece influenciar o comportamento geral do material.

Palavras-chave: Sistemas adesivos; Eletrofiação; Moagem criogênica; Reforço com fibras; Partículas fibrosas; Resistência de união à dentina.

ABSTRACT

Despite the existence of several materials capable of promoting adhesion to dental substrates, hydrolytic degradation of the adhesive layer is a possible problem, reducing the retention of restorations over time, especially in the case of simplified adhesives in which the primer and adhesive coating are mixed in the same bottle. Furthermore, the collagenolytic action of enzymes well known as metalloproteinases (MMPs) can also trigger the degradation of the hybrid layer, compromising the durability of the adhesion between composite resin and dental tissues. Among the possible strategies to increase resistance to adhesive degradation, there is the use of MMP inhibitors, as in the case of doxycycline (DOX). In this context, the use of polymeric fibers with or without DOX (therapeutic agent) has been proposed as a current strategy for the modification of dental adhesives that are more resistant to hydrolysis and the action of MMPs, although little is known about their effect on varying properties and different types of adhesive systems. Thus, the present thesis aimed to investigate the bonding potential of different adhesive systems modified with fibrous particles containing or not DOX. The thesis was divided into two parts, the first focusing on modifying a conventional two-step adhesive system (One-Step; Bisco), and the second focusing on modifying a universal adhesive system (Ambar Universal; FGMJ). In both studies, two types of polymeric fibers were synthesized by the electrospinning method, one containing only polymer (polycaprolactone/PCL) and the other containing PCL and DOX at a concentration of 25 wt.%. The fibers were then processed into fibrous particles containing only PCL or PCL and DOX, which were characterized with scanning electron microscopy (SEM), chemical analysis (FTIR), and antibacterial potential against *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus*. For the first study, the One-Step adhesive was divided into three aliquots: Control – without incorporation of fibrous particles; PCL – with the addition of 20 wt.% of PCL particles; and DOX – with the addition of 20 wt.% of DOX particles. The adhesives were characterized with the following analyses: optical properties (L^* , a^* and b^* color parameters, color difference (ΔE_{00}), translucency parameter, and refractive index), physical properties (degree of conversion and surface wettability), bonding properties (immediate microtensile bond strength and after 12 months of immersion in distilled water), and structural reliability (Weibull analysis). For the second study, the Ambar Universal adhesive was divided into five aliquots: Control – without incorporation of fibrous particles; PCL5% – with the addition of 5 wt.% of PCL particles; PCL10% – with the addition of 10 wt.% of PCL particles; DOX5% – with the addition of 5 wt.% of DOX particles; and DOX10% – with the addition of 10 wt.% of DOX particles. The adhesives were characterized with the following analyses: optical properties (L^* , a^* and b^* color parameters, color difference (ΔE_{00}), translucency parameter, and refractive index), physical properties (degree of conversion, water contact angle, and water sorption and solubility), bonding properties (immediate microtensile bond strength and after simulated aging in a 10% sodium hypochlorite/NaOCl solution), mechanical properties (immediate work of fracture and after aging in NaOCl), and structural reliability (Weibull analysis). Data were statistically analyzed using ANOVA and Kruskal-Wallis tests with $\alpha=0.05$. The morphology of PCL and DOX particles demonstrated a non-uniform diameter distribution, but similar to each other. PCL particles did not result in antibacterial activity, whereas DOX particles resulted in inhibition halos greater than that of chlorhexidine (positive control). The incorporation of the particles into the conventional two-step adhesive changed the color of the material; the translucency of the adhesive reduced slightly in the case of modification with PCL particles; and the refractive index of the adhesive did not change with the addition of the particles. The degree of conversion of the adhesive did not change regardless of the incorporation of the particles, although the surface wettability of the adhesive with dentin improved, especially for the adhesive modified with DOX particles. The immediate bond strength obtained with the adhesives was similar between each other, but after water aging, the dentin-resin bonds reduced in the control and remained stable in the groups modified with fibrous particles. Regarding the modification of the universal adhesive, the materials incorporated with the DOX-containing particles presented a brown color and the

translucency of the adhesives was not impacted. The degree of conversion varied from 72% in the PCL5% group to 84.6% in the control group, with these respective groups differing from each other. The adhesives demonstrated hydrophilic behavior, which increased with the presence of the particles. The immediate bond strength results were similar, but after aging in NaOCl, there was a significant reduction in adhesion in the control and DOX5% groups, with the adhesives modified with 10 wt.% of PCL and DOX particles showing greater bond strength than the control. The control group showed a greater number of premature failures after aging in NaOCl, demonstrating the lowest structural reliability; in turn, the adhesive interfaces obtained with the modified adhesives presented the best structural reliability after aging. It is concluded that the combination of electrospinning and cryomilling allowed the synthesis of fibrous particles that can be incorporated into adhesive systems without compromising the fundamental properties of the material. The presence of a therapeutic agent (DOX) in the fibers resulted in fibrous particles with antibacterial potential, which could contribute to the development of antimicrobial adhesives, a property that generally does not exist in adhesive systems. The addition of fibrous particles improved the surface wetting capacity of dentin, in addition to contributing to greater adhesive stability and structural reliability of the resin-dentin interfaces. Overall, the concentration of fibrous particles added to the adhesive appears to influence the general behavior of the material.

Keywords: Adhesive systems; Electrospinning; Cryomilling; Fiber reinforcement; Fibrous particles; Bond strength to dentin.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo Geral	13
2.2	Objetivos Específicos	13
3	HIPÓTESES	14
4	ARTIGOS	15
5	ARTIGO 1	16
6	ARTIGO 2	40
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
8	REFERÊNCIAS	67

1 INTRODUÇÃO

Quando um dente com pouca a moderada perda de estrutura dental necessita ser restaurado com um material restaurador, a primeira opção recai sobre as resinas compostas, seja devido ao seu bom desempenho físico-mecânico como também às ótimas propriedades estéticas do material (ex., opacidade, translucidez, e retenção de brilho superficial), as quais reproduzem satisfatoriamente o esmalte e a dentina humanos (Kim, Cho et al. 2017, Almeida, Piva et al. 2019, Rodriguez, Kriven et al. 2019). Contudo, o procedimento restaurador com resinas compostas baseia-se na efetividade da adesão entre restauração e dente, já que a grande maioria dos produtos disponíveis ainda não é passível de se auto aderir aos substratos dentários sem a aplicação prévia de agentes adesivos. Assim, um sistema adesivo representa um conjunto de substâncias ou ingredientes que preparam a dentina e o esmalte para receber o material restaurador propriamente dito, favorecendo a união química e micro-mecânica entre ambas as partes (Pashley, Tay et al. 2011, Van Meerbeek, Yoshihara et al. 2011).

Embora estudos demonstrem uma durabilidade superior a 20 anos para restaurações de resina composta (Da Rosa Rodolpho, Donassollo et al. 2011, Collares, Opdam et al. 2017), sabe-se que o procedimento restaurador é operador-sensível e dependente da qualidade dos materiais utilizados (Demarco, Correa et al. 2012). Portanto, a principal falha clínica de restaurações de resina composta se relaciona com a ocorrência de cárie secundária (Demarco, Collares et al. 2017), a qual pode acontecer devido a desadaptação ou perda da integridade adesiva ao longo do uso clínico da restauração (Gaengler, Hoyer et al. 2004, Opdam, Loomans et al. 2004). Anualmente, estima-se que 800 milhões de restaurações de resina composta são realizadas, sendo esta uma das intervenções médicas mais prevalentes no corpo humano (Heintze, Ilie et al. 2017). Por consequência, a obtenção de uma adesão satisfatória se torna fundamental para prolongar a longevidade clínica das restaurações (Munchow and Bottino 2017).

De maneira geral, o mecanismo de adesão ao esmalte e à dentina é essencialmente baseado em um processo de troca, isto é, um processo em que os minerais oriundos do substrato dental são seletivamente removidos e dissolvidos, gerando espaços (microporosidades) que serão posteriormente preenchidos por monômeros resinosos, e, que quando polimerizados em íntimo contato com o dente, formarão uma camada híbrida tendo parte conteúdo dental, parte conteúdo resinoso (Van Meerbeek, De Munck et al. 2003, Pashley, Tay et al. 2011, Van Meerbeek, Yoshihara et al. 2011). A adesão entre resina composta e dentina é geralmente menos durável do que a adesão resina-esmalte, principalmente devido às características peculiares do tecido dentinário quando comparado ao esmalte (De Munck, Van Landuyt et al. 2005). Na verdade, enquanto o esmalte é um

substrato basicamente constituído de fase mineral na forma de cristais de hidroxiapatita, a dentina é um substrato mais heterogêneo, seja na sua composição química contendo mineral, água e matéria orgânica (colágeno), seja na sua morfologia estrutural caracterizada por zonas contendo túbulos dentinários e zonas constituídas de matriz dentinária que varia conforme a região do dente (Carvalho, Manso et al. 2012). Como mencionado, a dentina contém água na sua composição (~10% em peso) e esta natureza mais hidrófila desfavorece a adesão com resinas compostas, já que estas últimas são caracteristicamente mais hidrofóbicas. Assim, sistemas adesivos indicados para atuar em dentina têm a função primordial de favorecer a união químico-mecânica entre uma fase hidrófila (dentina) e uma fase hidrófoba (material resinoso), sendo este processo nem sempre previsível (Perdigao 2010).

Atualmente, existem três classes de sistemas adesivos presentes no mercado odontológico, isso considerando-se a estratégia de adesão ao dente (Munchow and Bottino 2017): (1) adesivos convencionais ou também conhecidos por condicione-e-lave (do inglês, *etch-and-rinse* – ER), (2) adesivos autocondicionantes (do inglês, *self-etching* – SE), e, mais recentemente, (3) adesivos universais ou multi-modo (do inglês, *multi-mode*). Basicamente, quando uma cavidade dentária é preparada para receber um procedimento adesivo-restaurador, a mesma se apresenta com uma camada de detritos orgânicos e inorgânicos comumente denominada de *smear layer* (lama dentinária) (De Munck, Van Landuyt et al. 2005). A *smear layer* é nada mais nada menos do que os restos de tecido dentário misturados com saliva, fluidos orais e microorganismos que se aderem ao substrato dental, criando uma camada densa e pouco permeável à ação de componentes resinosos. Sendo assim, a melhor maneira de se remover ou modificar a *smear layer*, permitindo assim a formação de uma adesão adequada entre dente e resina composta, é através da utilização de algum agente ácido, o qual tem capacidade de dissolver ou penetrar esta estrutura (Pashley, Tay et al. 2011, Van Meerbeek, Yoshihara et al. 2011). Neste caso, dependendo de como o ingrediente ácido é aplicado, a sua capacidade de interagir com a *smear layer* pode variar, gerando os diferentes tipos de sistemas adesivos.

Os sistemas adesivos convencionais (técnica do condicionamento ácido total) são aqueles em que um gel de ácido fosfórico com concentração variando de 30% a 40% é aplicado sobre o substrato dentário separadamente dos demais componentes adesivos. Por consequência, este ácido age diretamente sobre a *smear layer*, e, após atuar por um tempo aproximado de 30 s em esmalte e 15 s em dentina, o mesmo é lavado da cavidade dentária, resultando na eliminação completa da *smear layer*. Este processo favorece o aumento da permeabilidade dentária bem como o aumento do potencial de desmineralização do dente, criando microporosidades mais bem definidas e profundas (Van Meerbeek, De Munck et al. 2003, Pashley, Tay et al. 2011, Munchow and Bottino 2017). Em esmalte, este processo de

condicionamento total é desejável, pois quanto maior o embricamento entre resina adesiva e dente, melhor a adesão formada. Porém, em dentina, uma desmineralização mais profunda resulta geralmente em infiltração resinosa deficiente, deixando zonas expostas de fibras colágenas, as quais tendem a intensificar processos de degradação hidrolítica da camada adesiva em curto espaço de tempo (Pashley, Tay et al. 2011, Moreira, Bertassoni et al. 2021).

Quanto aos sistemas adesivos autocondicionantes, os mesmos não envolvem a aplicação prévia e separada do agente ácido, já que este ingrediente está incorporado à composição química do adesivo propriamente dito. De fato, adesivos autocondicionantes possuem monômeros funcionais acídicos que atuam na modificação da *smear layer*, sem no entanto resultarem na remoção completa desta estrutura (Van Meerbeek, Yoshihara et al. 2011, Munchow and Bottino 2017). Consequentemente, a profundidade de desmineralização é menor, assim como a ocorrência de zonas pouco infiltradas por resina, já que a infiltração ocorre simultaneamente à desmineralização. Assim sendo, a *smear layer* se torna parte da camada híbrida entre resina composta e tecido dental (Van Landuyt, Mine et al. 2009). Apesar de contribuir para a obtenção de restaurações com adequada taxa de retenção (Peumans, Wouters et al. 2018), sistemas adesivos autocondicionantes são geralmente mais hidrófilos do que os adesivos convencionais, muito por conta da presença de maior quantidade de solventes e monômeros acídicos, resultando em soluções adesivas mais suscetíveis à degradação hidrolítica (Inoue, Vargas et al. 2001, De Munck, Van Landuyt et al. 2005, Van Meerbeek, Yoshihara et al. 2011). Portanto, o refinamento dos sistemas adesivos e obtenção de materiais menos suscetíveis à degradação ainda se faz necessário.

Por sua vez, os sistemas adesivos universais surgiram há poucos anos no mercado odontológico, tendo a promessa de serem universais quanto ao seu modo de aplicação. Teoricamente, estes sistemas possuem uma composição química similar aos sistemas adesivos autocondicionantes, embora outros ingredientes possam também estar presentes, como agentes derivados do silano, do copolímero do ácido acrílico, bem como partículas inorgânicas diversas (Siqueira, Cardenas et al. 2018, Cuevas-Suarez, Ramos et al. 2019). Levando-se em consideração a menor efetividade adesiva da estratégia autocondicionante em substratos mais mineralizados a exemplo do esmalte, os sistemas universais podem ser aplicados no modo de condicionamento total caso uma substância ácida (ex., o gel de ácido fosfórico a 30-40%) seja aplicada previamente, melhorando a sua capacidade adesiva nestas situações clínicas; ou no modo autocondicionante, em caso do material ser aplicado sem tratamento ácido prévio do dente (Bedran-Russo, Leme-Kraus et al. 2017). Ambos os modos de aplicação supracitados oferecem um bom desempenho adesivo para restaurações aderidas com adesivos universais (Lawson, Robles et al. 2015), embora ainda se faça necessário estudos com maior tempo de avaliação clínica.

Sabendo-se que o uso de sistemas adesivos simplificados como os adesivos de dois passos convencional, de passo único autocondicionante, e adesivos universais está cada vez mais popular na odontologia restauradora, e, considerando-se que estes materiais possuem uma composição heterogênea e hidrofílica, a possibilidade de perda de retenção com o seu uso é provável, aumentando a chance de acontecerem eventos como infiltração marginal e desenvolvimento de cárie secundária, comprometendo assim a durabilidade do tratamento restaurador. Nesse sentido, dentre várias formas de se aumentar a estabilidade adesiva de restaurações de resina composta, pode-se sugerir duas em especial (Munchow and Bottino 2017): (1) modificação do protocolo adesivo por meio de algo que torne a camada híbrida menos suscetível à degradação; ou (2) modificação do agente adesivo propriamente dito através da adição de ingredientes que aumentem a sua capacidade adesiva e resistência à hidrólise. Além disso, vale salientar que além da degradação do agente adesivo que ocorre muito em função da sua natureza polimérica (orgânica), outro grande motivo para a degradação da camada híbrida e perda de retenção de restaurações resinosas é a ativação de enzimas proteolíticas, mais conhecidas como metaloproteinases (MMPs), as quais representam uma família de enzimas com capacidade de degradar colágeno (Brackett, Tay et al. 2007, Carrilho, Geraldini et al. 2007, Bedran-Russo, Leme-Kraus et al. 2017). Isto se torna mais relevante no caso da adesão à dentina, já que este substrato possui colágeno na sua composição, bem como a presença de MMPs em forma latente (Munchow and Bottino 2017), e, por isso, estudos vêm demonstrando efeitos positivos na estabilização adesiva quando o agente adesivo ou o protocolo adesivo são modificados com a utilização de inibidores de MMPs (Pashley, Tay et al. 2011, Van Meerbeek, Yoshihara et al. 2011, Feitosa, Palasuk et al. 2014, Li, Li et al. 2015, Silva Sousa, Vidal et al. 2016, Munchow and Bottino 2017, Munchow, da Silva et al. 2020).

Dentre os inibidores de MMP mais frequentemente aplicados na Odontologia para fins de estabilizar a adesão resina-dente tem-se o digluconato de clorexidina e a doxiciclina (Feitosa, Palasuk et al. 2014, Li, Li et al. 2015, Silva Sousa, Vidal et al. 2016). Ambos compostos atuam prevenindo a ligação de íons Zn^{+2} e Ca^{+2} à estrutura das MMPs, inibindo a sua atividade catalítica (Munchow and Bottino 2017). Embora estes inibidores já tenham sido utilizados em diferentes momentos de aplicação de um sistema adesivo (ex., após o condicionamento ácido do substrato ou durante a aplicação dos agentes adesivos em si), a incorporação direta destes componentes como ingrediente do adesivo pode influenciar as propriedades físicas e higroscópicas do material (Freitas, Andre et al. 2021). Segundo um estudo recente (Munchow, da Silva et al. 2020), adesivos modificados com doxiciclina resultaram em interfaces adesivas estáveis ao longo do tempo, provavelmente devido à redução dos fenômenos de degradação. Neste estudo em particular, os autores combinaram

duas técnicas de processamento: a eletrofiação (do inglês, *electrospinning*) e a moagem criogênica (do inglês, *cryomilling*). Primeiramente, fibras poliméricas contendo doxiciclina foram fabricadas por eletrofiação e posteriormente processadas em micropartículas pela técnica de moagem criogênica, para então serem adicionadas como ingrediente de um sistema adesivo convencional de dois passos – como resultado, as interfaces adesivas permaneceram estáveis mesmo após 12 meses de imersão em meio úmido.

A utilização de fibras poliméricas como reforço da camada híbrida dentinária ainda é pouco investigado na literatura, porém apresenta um potencial que merece avaliação. Fibras são estruturas com características elásticas e de resistência intrínseca, podendo contribuir para um comportamento mecânico diferenciado ao procedimento adesivo com resinas compostas. Assim, a modificação de adesivos odontológicos simplificados com fibras contendo ou não agentes terapêuticos para fins de aumentar a resistência adesiva à hidrólise deve ser analisada.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O presente estudo visa investigar o efeito de partículas fibrosas contendo apenas polímero ou combinando-se polímero e agente terapêutico (doxiciclina) na capacidade adesiva à dentina de sistemas adesivos odontológicos simplificados, além de avaliar o efeito das fibras na estabilidade de união à dentina a longo prazo.

2.2 Objetivos Específicos

- Modificar um sistema adesivo convencional de dois passos com as partículas fibrosas, avaliando diversas propriedades do material;
- Modificar um sistema adesivo universal com as partículas fibrosas, avaliando diversas propriedades do material;
- Avaliar o potencial adesivo imediato e após envelhecimento simulado dos sistemas adesivos modificados com fibras;
- Avaliar o padrão de falha das interfaces adesivas testadas no estudo;
- Avaliar a confiabilidade estrutural das interfaces adesivas confeccionadas com adesivos modificados por fibras em comparação com aqueles materiais não modificados.

3 HIPÓTESES

O presente estudo testará a hipótese nula de que a incorporação de partículas fibrosas em sistemas adesivos simplificados resultará em propriedades e potencial adesivo similar ao obtido com materiais não modificados por fibras.

4 ARTIGOS

A presente tese é composta por dois artigos científicos, os quais avaliaram o desempenho físico-mecânico e adesivo à dentina de sistemas adesivos incorporados com partículas fibrosas. O primeiro artigo teve como foco a modificação de um sistema adesivo convencional de dois passos, enquanto o segundo artigo avaliou o efeito da modificação com fibras em um sistema adesivo universal.

5 ARTIGO 1

O artigo 1 foi preparado conforme as normas do periódico *Dental Materials*, o qual já se encontra submetido e em revisão pelo corpo editorial.

6 ARTIGO 2

O artigo 2 foi preparado conforme as normas do periódico *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, o qual ainda não se encontra submetido ao corpo editorial.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, existem diversos sistemas adesivos no mercado odontológico, variando principalmente quanto à estratégia adesiva e ao número de passos operatórios necessários para aplicação clínica. Apesar dessas diferenças operacionais, a maioria dos adesivos contribui para a criação de restaurações adesivas duráveis, sendo cada vez mais unânime considerar que não é o tipo de produto em si, mas sim uma técnica adesiva bem executada, que parece ser o fator chave para uma adesão de qualidade entre os tecidos dentários e um material restaurador resinoso. Contudo, sabe-se que a taxa de retenção de restaurações adesivas nem sempre é ideal, variando muito em função de aspectos relacionados ao dente a ser restaurado (tipo e qualidade do tecido dentário), ao protocolo clínico utilizado (livre ou não de umidade e contaminação), e ao cuidado pós-restauração pelo indivíduo (qualidade da higiene bucal e hábitos do paciente).

Nesse contexto, a presente tese se propôs a avaliar a resistência de união obtida entre dentina e resina composta quando do uso de uma estratégia de modificação adesiva ainda pouco investigada. Embora a utilização de inibidores de metaloproteinases seja um tema bastante discutido na literatura odontológica, sabe-se que o momento exato de aplicação desses agentes (antes ou durante ou após o condicionamento ácido ou aplicação do primer, do adesivo ou do primer/adesivo) bem como o veículo de carregamento (aplicação separada, aplicação combinada, ou aplicação via sistema de liberação controlada) nem sempre são fáceis de compreender. No presente caso, a combinação entre dois métodos processuais foi utilizada para a fabricação de um sistema contendo um inibidor de metaloproteinase comprovado: a doxiciclina. Primeiro, uma malha de fibras poliméricas foi obtida pela eletrofiação, para depois ser transformada em partículas de pequena dimensão via moagem criogênica, resultando em um pó microparticulado fino passível de adição em soluções adesivas.

Embora a aplicação de fibras eletrofiadas com foco em melhorar o potencial adesivo de procedimentos restauradores não seja uma novidade para a comunidade científica, ainda se sabe pouco dessa estratégia, o que justificou a realização dessa tese, para fins de aumentar o conhecimento no possível efeito da incorporação de fibras em adesivos de

variadas estratégias de aplicação. A incorporação de micropartículas fibrosas, e especialmente aquelas incorporadas com doxiciclina, parece ser uma alternativa tanto nos sistemas adesivos convencionais como nos sistemas adesivos universais aplicados no modo autocondicionante. Além disso, as partículas fibrosas contendo doxiciclina na concentração testada aqui inibiram o crescimento de bactérias cariogênicas, sugerindo o desenvolvimento de agentes adesivos antimicrobianos. Não menos importante, os adesivos modificados com fibras pareceram se beneficiar na maioria das propriedades avaliadas quando comparados aos adesivos controle que não foram modificados com fibras, e independente da presença de agente terapêutico. Isso revela um campo de pesquisa que deve ser mais bem analisado em estudos futuros, talvez variando-se a composição das fibras, o método de obtenção das partículas, e variações quanto à concentração e funcionalização das fibras adicionadas no material adesivo.

Sistemas adesivos universais aplicados no modo autocondicionante nem sempre resultam em um máximo potencial adesivo, e, por isso, são geralmente sistemas que resultam em perda de retenção da restauração. Nesse sentido, a modificação desses materiais com ingredientes que ofereçam reforço estrutural e propriedades biológicas é sempre desejável. Embora a coloração dos adesivos modificados com as partículas fibrosas contendo doxiciclina mudou se comparado aos adesivos não modificados, essa alteração não pareceu influenciar propriedades estruturais importantes como o grau de polimerização dos materiais e a capacidade de molhamento superficial do material à dentina. Além disso, a adesão imediata à dentina não foi afetada pela modificação dos adesivos com fibras em ambos os estudos realizados na tese, o que revela a obtenção de um sistema resinoso consideravelmente estável. Mais importante ainda, os dois estudos realizados demonstraram que a confiabilidade estrutural (via análise de Weibull) das camadas híbridas obtidas com os adesivos modificados por fibras melhorou em comparação aos grupos controle, parecendo ser uma estratégia de modificação composicional que merece atenção, sugerindo um efeito benéfico pela presença de fibras durante o processo de hibridização.

O mercado odontológico está em crescente expansão, e considerando-se que os processos de síntese e obtenção das micropartículas fibrosas testadas aqui não são de difícil aquisição, há um potencial uso dessa estratégia para o desenvolvimento de novos materiais.

8 REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, C. M., et al. et al. **Physico-mechanical characterization and fracture reliability of dental resin composites for enamel restoration.** Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering, 41(398): 1-10, 2019.
- BEDRAN-RUSSO, A., et al. et al. **An overview of dental adhesive systems and the dynamic tooth-adhesive interface.** Dent Clin North Am, 61(4): 713-731, 2017.
- BRACKETT, W. W., et al. et al. **The effect of chlorhexidine on dentin hybrid layers in vivo.** Oper Dent, 32(2): 107-111, 2007.
- CARRILHO, M. R., et al. et al. **In vivo preservation of the hybrid layer by chlorhexidine.** J Dent Res, 86(6): 529-533, 2007.
- CARVALHO, R. M., et al. et al. **Durability of bonds and clinical success of adhesive restorations.** Dent Mater, 28(1): 72-86, 2012.
- COLLARES, K., et al. et al. **Longevity of anterior composite restorations in a general dental practice-based network.** J Dent Res, 96(10): 1092-1099, 2017.
- CUEVAS-SUAREZ, C. E., et al. et al. **Impact of shelf-life simulation on bonding performance of universal adhesive systems.** Dent Mater, 35(9): e204-e219, 2019.
- DA ROSA RODOLPHO, P. A., et al. et al. **22-year clinical evaluation of the performance of two posterior composites with different filler characteristics.** Dent Mater, 27(10): 955-963, 2011.
- DE MUNCK, J., et al. et al. **A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: Methods and results.** J Dent Res, 84(2): 118-132, 2005.
- DEMARCO, F. F., et al. et al. **Should my composite restorations last forever? Why are they failing?** Braz Oral Res, 31(suppl 1): e56, 2017.
- DEMARCO, F. F., et al. et al. **Longevity of posterior composite restorations: Not only a matter of materials.** Dent Mater, 28(1): 87-101, 2012.
- FEITOSA, S. A., et al. et al. **Doxycycline-encapsulated nanotube-modified dentin adhesives.** J Dent Res, 93(12): 1270-1276, 2014.
- FREITAS, P. H., et al. et al. **Physicochemical properties, metalloproteinases inhibition, and antibiofilm activity of doxycycline-doped dental adhesive.** J Dent, 104: 103550, 2021.
- GAENGLER, P., et al. et al. **Micromorphological evaluation of posterior composite restorations - a 10-year report.** J Oral Rehabil, 31(10): 991-1000, 2004.
- HAMILTON, M. F., et al. et al. **Physicomechanical and antibacterial properties of experimental resin-based dental sealants modified with nylon-6 and chitosan nanofibers.** J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 103(8): 1560-1568, 2015.

- HEINTZE, S. D., et al. et al. **Laboratory mechanical parameters of composite resins and their relation to fractures and wear in clinical trials-a systematic review.** Dent Mater, 33(3): e101-e114, 2017.
- INOUE, S., et al. et al. **Microtensile bond strength of eleven contemporary adhesives to dentin.** J Adhes Dent, 3(3): 237-245, 2001.
- KIM, J. H., et al. et al. **The survival of class v composite restorations and analysis of marginal discoloration.** Oper Dent, 42(3): E93-E101, 2017.
- LAWSON, N. C., et al. et al. **Two-year clinical trial of a universal adhesive in total-etch and self-etch mode in non-carious cervical lesions.** J Dent, 43(10): 1229-1234, 2015.
- LEINDECKER, G. C. (2013). Síntese por *electrospinning* de fibras de nb₂o₅ e caracterização microestrutural e de propriedades ópticas. Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- LI, H., et al. et al. **Morphological effects of mmmps inhibitors on the dentin bonding.** Int J Clin Exp Med, 8(7): 10793-10803, 2015.
- MOREIRA, K., et al. et al. **Impact of biomineralization on resin/biomineralized dentin bond longevity in a minimally invasive approach: An "in vitro" 18-month follow-up.** Dent Mater, 2021.
- MUNCHOW, E. A., et al. et al. **Development and characterization of novel zno-loaded electrospun membranes for periodontal regeneration.** Dent Mater, 31(9): 1038-1051, 2015.
- MUNCHOW, E. A. E BOTTINO, M. C. et al. **Recent advances in adhesive bonding - the role of biomolecules, nanocompounds, and bonding strategies in enhancing resin bonding to dental substrates.** Curr Oral Health Rep, 4(3): 215-227, 2017.
- MUNCHOW, E. A., et al. et al. **Development of an antibacterial and anti-metalloproteinase dental adhesive for long-lasting resin composite restorations.** J Mater Chem B, 8(47): 10797-10811, 2020.
- OPDAM, N. J., et al. et al. **Five-year clinical performance of posterior resin composite restorations placed by dental students.** J Dent, 32(5): 379-383, 2004.
- PASHLEY, D. H., et al. et al. **State of the art etch-and-rinse adhesives.** Dent Mater, 27(1): 1-16, 2011.
- PERDIGAO, J. et al. **Dentin bonding-variables related to the clinical situation and the substrate treatment.** Dent Mater, 26(2): e24-37, 2010.
- PEUMANS, M., et al. et al. **Nine-year clinical performance of a hema-free one-step self-etch adhesive in noncarious cervical lesions.** J Adhes Dent, 20(3): 195-203, 2018.

RODRIGUEZ, H. A., et al. et al. **Development of mechanical properties in dental resin composite: Effect of filler size and filler aggregation state.** Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 101: 274-282, 2019.

ROSSIN, A. R. S., et al. et al. **Terapia fotodinâmica em eletrofiação: Revisão de técnicas e aplicações.** Química Nova, 43(5): 613-622, 2020.

SILVA SOUSA, A. B., et al. et al. **Experimental primers containing synthetic and natural compounds reduce enzymatic activity at the dentin-adhesive interface under cyclic loading.** Dent Mater, 32(10): 1248-1255, 2016.

SIQUEIRA, F. S. F., et al. et al. **Bonding performance of universal adhesives to eroded dentin.** J Adhes Dent, 20(2): 121-132, 2018.

VAN LANDUYT, K. L., et al. et al. **Are one-step adhesives easier to use and better performing? Multifactorial assessment of contemporary one-step self-etching adhesives.** J Adhes Dent, 11(3): 175-190, 2009.

VAN MEERBEEK, B., et al. et al. **Buonocore memorial lecture. Adhesion to enamel and dentin: Current status and future challenges.** Oper Dent, 28(3): 215-235, 2003.

VAN MEERBEEK, B., et al. et al. **State of the art of self-etch adhesives.** Dent Mater, 27(1): 17-28, 2011.