



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA (PPGO) - MESTRADO



ANA PAULA DE ALMEIDA

Uso da sericina como protetor pulpar: uma revisão de literatura

Cascavel-PR
2019

ANA PAULA DE ALMEIDA

Uso da sericina como protetor pulpar: uma revisão de literatura

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia

Área de concentração: Materiais Dentários

Orientador: Prof. Dr. Christian Giampietro Brandão

Coorientador: Prof^a. Dr^a. Maria Daniela Basso de Souza

Cascavel-PR
2019

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

de Almeida, Ana Paula

Potencial aplicação da sericina : em proteções pulpares
diretas / Ana Paula de Almeida; orientador(a), Christian
Giampietro Brandão; coorientador(a), Maria Daniela Basso
de Souza, .
f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do
Paraná, Campus de Cascavel, Centro de Ciências Biológicas e da
Saúde, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, .

1. . I. Brandão, Christian Giampietro. II. Basso de Souza,
Maria Daniela. III. Título.



Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Campus de Cascavel CNPJ 78680337/0002-65
Rua Universitária, 2069 - Jardim Universitário - Cx. P. 000711 - CEP 85819-110
Fone:(45) 3220-3000 - Fax:(45) 3324-4566 - Cascavel - Paraná



ANA PAULA DE ALMEIDA

Potencial aplicação da sericina em proteções pulpares diretas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestra em Odontologia, área de concentração Odontologia, linha de pesquisa Materiais Dentários Aplicados À Clínica Odontológica, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:

Orientador(a) - Christian Giampietro Brandão

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Carlos Augusto Nassar

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Fausto Rodrigo Victorino

Unicesumar

Maria Daniela Basso de Souza

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Cascavel, 5 de agosto de 2019

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por estar sempre presente em minha vida.

Aos meus pais, Valdeci e Inês, minha base forte. Aos meus irmãos Paulo Ricardo e Antonio Junior, a minha avô Genoefa por todo o apoio. Obrigada pelo amor incondicional.

Ao meu namorado Felipe, por estar sempre ao meu lado, pelo carinho, pela paciência e pela compreensão nos momentos de ausência.

Ao meu orientador, Professor Dr. Christian Giampietro Brandão, pelo altruísmo, incentivo, sabedoria e humildade na partilha do conhecimento e experiência, por ser um grande pesquisador e excelente pessoa.

À minha coorientadora, Dr^a. Maria Daniela Basso de Souza, por sua atenção ao me orientar.

À Professora Dr^a. Ana Lúcia Carrinho Ayroza Rangel, por seus ensinamentos e sua dedicação ao ensinar.

À Professora Dr^a Rose Meire Costa Brancalhão e à Professora Dr^a Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro, por serem grandes pesquisadoras, que compartilham com humildade e competência seus conhecimentos e experiências.

À Marlene, técnica de laboratório com um dos corações mais lindos que conheci. Obrigada por todo carinho e atenção com que desempenha o seu trabalho. A sua alegria de viver vida encanta o nosso coração.

À Celeste, técnica de laboratório sempre prestativa e amada.

À colega de mestrado Ellen Bosco Klein, pelo apoio e principalmente pela amizade que construímos durante esse período tão importante de nossas vidas.

Ao colega Giovani Hartmann, atencioso e solícito ao trabalho.

Ao Reitor Paulo Sérgio Wolff e ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Odontologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, professores, funcionários e colaboradores.

Uso da sericina como protetor pulpar: uma revisão de literatura

RESUMO

O emprego da sericina da seda na engenharia de tecidos nos últimos anos baseia-se em suas propriedades antioxidantes, efeito antitumoral, efeito mitogênico em células de mamíferos por exemplo na proliferação de queratinócitos e fibroblastos. Na busca por novos biomateriais, na área odontológica inclui-se a sericina no intuito de investigar seu uso como agente de capeamento pulpar direto, procedimento endodôntico que demanda a utilização de materiais biocompatíveis com propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, estimulantes da formação de dentina esclerosada e que confirmam proteção à polpa contra estímulos termoelétricos e tóxicos. Até o momento, são considerados padrão ouro o hidróxido de cálcio (Ca(OH)_2) e o agregado de trióxido mineral (MTA). Para esta finalidade, o estudo inédito de Hartman et al,(2018) mostrou que a sericina apresenta efeito antiinflamatório ao longo do tratamento. A fim de ampliar o conhecimento sobre a aplicação da sericina em proteções pulpares, o presente trabalho se propõe a realizar uma revisão da literatura consultando, no período de fevereiro a abril de 2019, diferentes bases de dados. Até o momento há evidências de que a sericina induz a proliferação de novas células, aspecto importante para o sucesso do capeamento pulpar direto.

Palavras-chave: Engenharia de Tecidos, Sericina da seda, Capeamento pulpar, Biocompatibilidade.

Use of sericin as a pulp protector: a literature review

ABSTRACT

The use of silk sericin in tissue engineering in recent years is based on its antioxidant properties, antitumor effect, mitogenic effect on mammalian cells for example in the proliferation of keratinocytes and fibroblasts. In the search for new biomaterials, in the dental area sericin is included in order to investigate its use as a direct pulp capping agent, an endodontic procedure that requires the use of biocompatible materials with antimicrobial, anti-inflammatory, stimulating properties of sclerotic dentin and that provide protection to the pulp against thermoelectric and toxic stimuli. To date, calcium hydroxide (Ca (OH) 2) and mineral trioxide aggregate (MTA) are considered gold standard. For this purpose, the unpublished study by Hartman et al. (2018) showed that sericin has an anti-inflammatory effect throughout the treatment. In order to increase the knowledge about the application of sericin in pulp protections, the present work proposes to carry out a review of the literature consulting, from February to April, 2019, different databases. To date there is evidence that sericin induces proliferation of new cells, an important aspect for the success of direct pulpal capping

Keywords: Tissue Engineering, Silk Sericin, Pulp Capping, Biocompatibility.

Dissertação elaborada e formatada conforme as normas das publicações científicas: *Brazilian Dental Journal*. Disponível em: <http://www.scielo.br/revistas/bdj/pinstruc.htm>

SUMÁRIO

1 Introdução :.....	9
2 Metodologia :.....	10
3 Resultados :	11
4 Discussão:.....	23
5 Conclusão	25
6 Referências bibliográficas	25

1. Introdução

A polpa dentária é capaz de se regenerar e formar um tecido dentinário após o capeamento pulpar direto. A indicação de um material capeador deve se basear na sua capacidade de causar o mínimo ou nenhum dano aos tecidos pulpares, estimular a formação de pontes de dentina, além de, promover um reestabelecimento estrutural e funcional. A formação do novo tecido dentinário em resposta a esses estímulos acontece se o ambiente for apropriado e livre de bactérias (SAWHNEY et al., 2015).

Os materiais utilizados para capeamento pulpar direto são principalmente aqueles á base de hidróxido de cálcio (Ca(OH)_2). Por suas características bioestimuladoras e de biocompatibilidade, outro material que pode ser aplicado no capeamento pulpar direto é o agregado de trióxido mineral (MTA). Tanto o Ca(OH)_2 quanto o MTA são materiais que apresentam capacidade de induzir mineralização, formar barreira de tecido mineralizado e inibir crescimento bacteriano por sua alcalinidade (DAMMASCHKE, et al., 2010).

O MTA, além de suas propriedades, apresenta outras vantagens como boa capacidade seladora, o que dificulta infiltração marginal, baixa solubilidade e radiopacidade satisfatória (TORABINEJAD; PARIROKH, 2010). Por outro lado, tanto o Ca(OH)_2 como o MTA apresentam desvantagens. O Ca(OH)_2 induz a formação de barreira de tecido mineralizada de pouca qualidade, com descontinuidade e longo tempo de formação, além de exibir baixa resistência biomecânica e alta solubilidade em água (DAMMASCHKE, et al., 2010). O MTA por sua vez apresenta como desvantagem longo tempo de presa, alto custo e dificuldade de manipulação (TORABINEJAD; PARIROKH, 2010). Dessa forma, substâncias biocompatíveis com melhores propriedades no procedimento de capeamento pulpar representariam um ganho científico na área.

Assim, estudos recentes indicam que a sericina obtida de casulos do bicho da seda da amoreira (*Bombyx mori*) têm sido aplicada como biomaterial na área da saúde. A sericina juntamente com a fibroína formam a seda. A sericina é uma proteína adesiva, constitui de 20 a 30% do casulo, biopolímero proteico globular hidrofílico constituído principalmente de serina, ácido aspártico, glicina e treonina (KUNDU et al., 2008). Inexistentes de forma independente na natureza, ambas são obtidas somente por meio da sericicultura – atividade econômica de importante caráter social, visto ser realizada em pequenas áreas rurais por mão de obra familiar (BARAJAS-GAMBOA et al., 2016).

Entretanto, durante o processo industrial para a obtenção da seda, denominado degomagem, a sericina é descartada como resíduo em mananciais. Este fato desperta grande

preocupação, pois impacta negativamente o meio ambiente devido sua afinidade com a água e agentes saponificantes (HASSIBA et al., 2016).

As propriedades antioxidante, atividade quelante, resistência à radiação ultravioleta (UV), biocompatibilidade, antitumoral, além da capacidade de absorção e retenção de água da sericina, foram reportadas por ARAMWIT et al. (2009). Partindo delas, observou-se melhora no processo de cicatrização e conseqüente diminuição dos níveis de mediadores inflamatórios in vitro e in vivo (ARAMWIT et al., 2009) redução da obesidade em modelos experimentais (KEAWLORN et al., 2013) e da hipertensão arterial in vivo (ONSA-ARD et al., 2013). Ainda na área da saúde, destacamos seu emprego na área médica com o desenvolvimento de biofilmes e membranas funcionais (ARAMWIT et al., 2010). Mas, apesar da clara contribuição terapêutica da sericina demonstrada, até o momento, existe um reduzido número de estudos investigando o potencial uso da sericina na odontologia.

Paralelamente às implicações econômicas o desenvolvimento de produtos, conferiria relevante valor agregado à matéria prima, possibilitando a ampliação da cadeia produtiva da seda e favorecendo o desenvolvimento sustentável (HASSIBA et al., 2016; SANTANA, et al., 2018) e, partindo do mencionado anteriormente, ressaltamos que o potencial de aplicação da sericina como biomaterial na odontologia, especificamente no capeamento pulpar, merece ampla investigação.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Explorar os estudos presentes na literatura que investiguem o potencial da sericina como biomaterial na área da odontologia.

2.1.2. Objetivo Específico

Analisar as aplicações da sericina na área da saúde, bem como na odontologia como material de proteção pulpar.

3. Material e método

Para o desenvolvimento desta revisão foram seguidas as seguintes etapas: formulação do problema; busca e coleta de dados na literatura; avaliação dos dados; análise e apresentação da síntese do conhecimento e considerações finais. A busca e a coleta na literatura foram realizadas nos meses de fevereiro a abril de 2019, utilizando-se das seguintes

bases de dados: Literatura Internacional em Ciências da Saúde e Biomédica (MEDLINE), Biblioteca Científica Eletrônica *On-line* (SciELO), Portal Periódicos e Banco de Teses da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Foram utilizadas as palavras-chave: Engenharia de Tecidos, Sericina de seda, Capeamento pulpar, Biocompatibilidade.

Como critérios de inclusão foram determinados: artigos que apresentavam versão completa do estudo disponível *on line*; nas línguas portuguesa, inglesa que contemplassem elementos sobre as características, propriedades e potencial biomédico da sericina. Os critérios de exclusão foram: estudos indisponíveis na íntegra e *on line* e estudos que não traziam informações em resposta às questões da pesquisa. Para a avaliação dos dados e com a finalidade de extrair as informações dos artigos selecionados foram analisados título, autor(es), tipo de documento, ano, objetivo do trabalho, tipo de estudo, local, população/amostra, técnica de coleta de dados, resultados e conclusões. Após a leitura, foi elaborado um texto sintético que contemplou as etapas percorridas para a elaboração da presente revisão e as principais contribuições extraídas dela, a fim de traçar um panorama acerca das aplicações da sericina em todos os segmentos.

4. Revisão de literatura

4.1. Capeamento pulpar direto

O capeamento pulpar direto é um procedimento da odontologia regenerativa (KOMABAYASHI et al., 2010) que consiste no tratamento de polpa dentária vital e exposta por meio do selamento da exposição com biomateriais. Dentre as propriedades dos biomateriais destacam-se: potencial em modular a resposta tecidual, resposta defensiva aos estímulos agressores, e estimulando a vitalidade pulpar, evitar a infiltração de bactérias, não ser tóxico nem irritante ao pulpar, tampouco apresentar qualquer característica cancerígena (Associação Americana de Endodontistas, 2003). Esses biomateriais são representados, até o momento, pelo hidróxido de cálcio (Ca(OH)_2) e o MTA, que estimulam a formação de dentina reparadora e mantém a vitalidade pulpar. A partir de 2010, as pesquisas voltaram-se ao papel dos biomateriais no processo regenerativo dos tecidos dentais e a respostas celulares específicas como proliferação, diferenciação e migração de células-tronco de polpa dental (JI et al., 2010).

4.1.2 Hidróxido de cálcio (Ca(OH)_2)

Desde 1920, quando HERMANN iniciou os estudos com o Ca(OH)_2 , ele passou a ser um dos materiais mais investigados e amplamente utilizado como capeador pulpar direto. Em termos metodológicos, ele representa o padrão-ouro para a avaliação de novos materiais (HILTON,2009).

Dentre suas propriedades, uma das principais é atividade antimicrobiana. O pH alcalino (12,4) do Ca(OH)_2 favorece a hemostasia e causa necrose superficial das células pulpares, induzindo as células mesenquimais indiferenciadas a se diferenciar em odontoblastos responsáveis pela produção de dentina reparadora (PEREIRA et al., 2014). Além disso, ao promover a dissociação iônica do Ca(OH)_2 em íons hidroxila (OH^-) e íons cálcio (Ca^{2+}), ele ativa enzimas como a fosfatase alcalina estimulando a formação de dentina secundária. O OH^- altera as propriedades da membrana citoplasmática bacteriana prejudicando suas funções vitais (metabolismo, crescimento e divisão celular) (MODENA, et al.,2009).

Ao ser aplicado sobre a polpa exposta, o Ca(OH)_2 a cauteriza e provoca uma zona de necrose por coagulação e a saturação da mesma com Ca^{2+} , que acaba por estimular a formação de uma barreira de tecido mineralizado (PEREIRA et al., 2014). Entretanto, aquela barreira (formada ao longo tempo) é de pouca qualidade em relação a maneira de aplicação, facilitando a invasão bacteriana e, por consequência, complicações na reparação tecidual (NAIR et al., 2008).

Sob a perspectiva da engenharia tecidual e da aplicação de células-tronco em capeamento pulpar direto, foi investigado em polpa de dentes de cães o efeito isolado ou associado a células-tronco da polpa dental autóloga. Analisando a regeneração tecidual dentinária (proliferação, diferenciação e a migração de células-tronco de polpa dental), ambos tratamentos mostraram capacidade celular proliferativa e migratória, formação de nódulos de mineralização. No grupo Ca(OH)_2 isolado, uma grande área de necrose com a presença de células inflamatórias foi observada. No outro, observaram área regenerativa calcificada e diferenciada com dentina-símile (JI et al., 2010).

4.1.3. Agregado de trióxido mineral (MTA)

O MTA foi desenvolvido pela *Loma Linda University* (EUA) para a obturação de ápices radiculares em cirurgias endodônticas, sendo posteriormente expandido para procedimentos que visem a vitalidade pulpar (MENEZES et al., 2004), pois apresenta baixa solubilidade, boa capacidade seladora que dificulta a infiltração marginal, radiopacidade

satisfatória, além de ser biocompatível (DAMMASCHKE et al., 2010).

Formado principalmente por sílica e cálcio o mecanismo de ação do MTA é semelhante ao Ca(OH)_2 causa sinal de inflamação mínimo e mantém a polpa remanescente com características de normalidade (MODENA, et al., 2009). Quando em contato com o tecido pulpar, o MTA cria um ambiente favorável ao reparo tecidual, estimulando a proliferação celular e promovendo a formação de uma ponte mineralizada (em menor tempo se comparado ao Ca(OH)_2 com excelente capacidade de vedamento. Esta, por sua vez, impede a difusão do material para os tecidos e reduz a infiltração de produtos que comprometeriam a vitalidade da polpa (SAKAR et al., 2005). Mas o material ainda apresenta desvantagens relacionadas ao longo tempo de presa, dificuldade de manipulação, alto custo (SAWHNEY et al., 2015).

Outro dado importante é que, apesar do índice de sucesso de terapias pulpares com MTA ter se mostrado superior ao do Ca(OH)_2 (MODENA et al., 2009) inclusive na manutenção da vitalidade pulpar por mais tempo os estudos clínicos ainda são escassos (SAWHNEY, et al., 2015). Mas, de acordo com Simsek et al. (2015), o MTA é o mais novo padrão-ouro para o tratamento do tecido pulpar.

Em 2016, Komabayashi et al. avaliaram por meio de uma revisão de literatura, o efeito do MTA na proliferação e migração de células-tronco mesenquimais. O material permitiu a proliferação e migração de células progenitoras, evidenciando que as respostas celulares são úteis para o processo de regeneração tecidual.

Lee et al. (2010), em estudo *in vitro* realizado, concluíram que o MTA possui a capacidade de proliferação de células pulpares humanas indiferenciadas, bem como a induzir sua diferenciação em células odontoblasto-símile pela expressão gênica dos marcadores odontogênicos desde o primeiro dia de contato do MTA com as células.

4.2. Sericultura

Sabe-se que a sericultura começou na China possivelmente no período neolítico. Um casulo do bicho-da-seda foi descoberto num sítio arqueológico na província de Shanxi, datando de 2600-2300 a.C. A invenção da seda tem sido tradicionalmente atribuída à Sra. Xiling (Sra. Xi Ling Shi), a esposa do lendário Imperador Amarelo (*Huangdi*), que supostamente viveu de 1698-1598 a.C. Segundo o filósofo Confúcio, enquanto ela estava bebendo uma xícara de chá sob uma amoreira, um casulo de seda caiu-lhe na xícara. Ela observou trivialmente que o fio de seda começou a desenrolar-se no chá quente. Ao verificar tal fato, desenrolou os fios de seda e usou-os para fabricar tecidos (PAPAVERO; PUJOL LUZ, 2011).

No ano de 1740, o bicho-da-seda se expandiu pela Europa, especificamente, Espanha, França, Itália e Áustria. Já na metade do século XVIII, ocorreu a introdução da sericicultura no território brasileiro, no Estado do Rio de Janeiro, e, em 1922, na cidade de Campinas-SP, foi criada a primeira Indústria de Seda Nacional S.A. A partir da década de 30, a sericicultura tornou-se uma importante atividade para a agroindústria brasileira e, atualmente, o Estado do Paraná é o maior produtor nacional de casulos verdes de bicho-da-seda (BUSCH, 2010). No Brasil, a sericultura é uma importante atividade agroindustrial, contribuindo substancialmente para a economia rural.

Segundo Busch (2010), o país é o 6º produtor mundial de casulos verdes e fios de seda. A atividade desenvolve-se, sobretudo, nas pequenas propriedades rurais, nas quais predomina o trabalho familiar, representando uma alternativa importante para a melhoria da renda dessas propriedades e contribuindo para a diminuição do êxodo rural. Assim, pode-se considerar que a sericultura contribui de forma direta para o desenvolvimento sustentável do país, tendo em vista seu relevante aspecto social, devido também ao baixo impacto ambiental que a atividade exerce.

Atualmente, a sericina possui um valor comercial substancial, sendo utilizada em uma gama variada de setores, com diversos objetivos, desde alternativas medicinais, cosméticas, alimentícias, até revestimento de fibras artificiais e naturais (SAROVART et al., 2003; ARANWIT et al., 2011; SANTANA, et al., 2018).

4.2.1. Estrutura do casulo da seda *Bombyx mori*

A produção do casulo da seda *Bombyx mori*, um holometábolo pertencente à ordem *Lepidoptera* e à família *Bombycidae*, dura cerca de três dias e ocorre de fora para dentro, onde os fios de seda são “colados” usando a propriedade de cola da sericina. O casulo é formado por um longo cordão de seda, cujo tamanho varia de 900 a 1500 metros e sua evolução ao longo de milhões de anos fornece proteção ideal durante a metamorfose à traça da seda contra condições ambientais adversas e ataques de agentes biológicos como pássaros, insetos e bactérias. Suas principais proteínas, a fibroína e a sericina, a fibroína é responsável pela parte predominante da composição, cerca de 70% do total de peso da concha de casulo, já os componentes de sericina contribuem apenas com 20% a 30% da estrutura, além da presença da proteína p25 e da seroína, que provavelmente são responsáveis pela resistência a predadores, fungos e microrganismos, também secretados pelas glândulas do *Bombyx mori*. Outras substâncias, como gorduras e ceras (0,4 a 0,8%), sais inorgânicos (0,7%) e pigmento (0,2%) também estão presentes no casulo (PADAMWAR et al., 2005; ARANWIT et al.,

2011). A constituição desses casulos se difere em seus componentes e estruturas de acordo com os insetos que o produzem (SUNHE et al., 2010).

4.2.2. Sericina, estrutura e métodos de extração

A sericina é uma família de peptídeos com peso molecular variando entre 24 a 400 kDa (dalton), dependendo do método de extração, da temperatura, do pH e do tempo de processamento. Ela pode oferecer diferentes composições de aminoácidos, sendo que 70% do conteúdo total de aminoácidos da sericina são aminoácidos polares, especialmente serina e ácido aspártico (ARANWIT et al., 2011).

No casulo, o fio de sericina forma três frações diferentes de fora para dentro cobrindo a fibroína, essas camadas são denominadas de camada I, II e III ou A, B e C, respectivamente (PADAMWAR, 2004; BARAJAS et al., 2016) e delas pode-se extrair até quatro componentes (ARANWIT et al., 2011).

No que diz respeito à sua solubilidade, alguns autores a classificam em duas classes: α -sericina e β -sericina. A primeira está localizada na camada exterior e tem alta solubilidade em água quente. A segunda é na camada interna e possui baixa solubilidade quando comparada à primeira. Essa diferença entre as subunidades pode ser explicada pela presença de uma quantidade menor de átomos de carbono e hidrogênio, e uma maior presença de nitrogênio e oxigênio na β -sericina (PADAMWAR, 2004; RAJPUT; KUMAR, 2015; BARAJAS et al., 2016).

Em pó, possui uma estrutura amorfa, que na presença de água se transforma numa estrutura- β ; essa, por sua vez, varia dependendo da maneira que a sericina é preparada, podendo permanecer num estado parcialmente desdobrado com 35% de folhas- β e 63% de enrolamento aleatório, não contendo α -hélice (PADAMWAR, 2004; ARANWIT et al., 2011; RAJPUT; KUMAR, 2015).

Existem vários métodos para extração da sericina. Um deles é a degomagem de casulos, que pode ser realizada pela extração em auto-clavagem com variação de tempo entre quinze minutos e três horas, obtendo também certa variação no peso molecular (PADAMWAR, 2004; BARAJAS et al., 2016). Outro método é a extração por ácido e calor, dando à sericina um peso molecular de 35 a 150 kDa, enquanto a extração por solução alcalina concede a ela um peso molecular de 15 a 75 kDa e a extração usando uréia um peso molecular variando entre 10 a >225 kDa (ARANWIT et al., 2011).

Quando a sericina é extraída a partir do casulo *Bombyx Mory* em autoclave, com temperatura de 105°C, durante 30', obtém-se uma sericina com boa propriedade de

gelificação e rendimento. Uma nova elevação na temperatura aumenta o rendimento; no entanto, perde-se as propriedades de gelificação (RAJPUT; KUMAR, 2015). É importante ressaltar que tais processos não são normalmente aplicados na indústria da seda, pois o tratamento é muito longo e provoca danos significativos à fibroína, mesmo o processo resultando em nenhuma impureza (ARANWIT et al., 2011).

A composição de aminoácidos da sericina lhe concede um caráter hidrofílico (KUNDU et al., 2008; ARANWIT et al., 2011), viabilizando, assim, o processo de degomagem, devido à polaridade dos aminoácidos, o que possibilita a remoção quando aquecidos em água, já que apresentam características hidrossolúveis (PADAMWAR, 2004; ZHANG et al., 2006).

A sericina é uma proteína natural e bem conhecida atualmente, principalmente por possuir um valor comercial substancial; tem sido utilizada em diversos setores da sociedade (SAROVART et al., 2003; ARANWIT et al., 2011).

Essa proteína tem excelentes propriedades antioxidantes e antibacterianas, resistência à ultravioleta e resistência à umidade, sendo utilizada em diversas aplicações como cosméticos, membranas, suportes para enzimas imobilizadas, suplemento alimentar, matéria-prima para medicamentos e fibras funcionais (ARANWIT et al., 2011).

Ademais, a sericicultura apresenta-se como meio de subsistência econômica para muitos trabalhadores no campo, sendo desenvolvida, sobretudo, em pequenas propriedades rurais, com predomínio do trabalho familiar, demonstrando ser uma alternativa importante para melhoria da renda dessas propriedades e, cooperando de maneira a diminuir o êxodo rural. Além disso, a sericicultura contribui para o desenvolvimento sustentável do país, devido ao seu relevante aspecto social e baixo impacto ambiental (BRANCALHÃO, 2002).

4.2.3. Aplicações Biomédicas da Sericina

Estudos de biocompatibilidade e potencial antioxidante, tanto *in vitro* como *in vivo*, demonstraram que a sericina é imunologicamente inerte, apresentando segurança e ampla possibilidade de aplicações na biomedicina, suplementação nos meios de cultura, cicatrização de feridas, ação antitumoral, efeitos metabólicos no organismo, como veículo para o fornecimento de medicamentos e na odontologia, na manutenção da vitalidade pulpar (KUNZ et al., 2016).

4.2.4. Biocompatibilidade e resposta imunológica

Um resultado interessante sobre a resposta imunológica da sericina foi demonstrado por Panilaitis et al., (2003), ao investigarem, *in vitro*, o potencial inflamatório de fibras da seda. A sericina na sua forma solúvel, não induziu a liberação de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em macrófagos, no entanto quando associada à partículas de fibroína os autores observaram a liberação de TNF- α , ativando o sistema imune. Assim, os autores confirmam o baixo potencial inflamatório das fibras de seda, tornando-os candidatos promissores para aplicações biomédicas. Além disso, a sericina não acionou o produção de anticorpos após injeção intravenosa em coelhos (ZHANG et al., 2006).

Aramwit et al. (2009) pesquisaram, *in vitro e in vivo*, os mediadores inflamatórios induzidos pela sericina. Ao ser adicionada ao meio de cultura das linhagens de monócitos de camundongos e macrófagos alveolares a sericina promoveu um aumento na proliferação celular e na geração de TNF- α e interleucina-1 beta (IL-1 β); entretanto, esse aumento de citocinas não ativa outras cascatas inflamatórias. Em seu ensaio *in vivo*, os autores usaram um creme de sericina a 8%, que foi aplicado topicamente em feridas no dorso de ratos. Após 7 dias de tratamento, houve uma redução da expressão de TNF- α e IL-1 β no tecido e a cicatrização da ferida foi acelerada nos animais tratados. Assim, a sericina promoveu a cicatrização de feridas sem exacerbar o processo inflamatório. Dash et al., (2009) e Mandal et al., (2009) encontraram o mesmo resultado na liberação de TNF- α a partir de macrófagos empregando a sericina.

Assim, como o potencial de aplicação de um biomaterial, está diretamente relacionado ao seu potencial de ativação do sistema imunológico (PANILAITIS et al., 2003), ou seja, sua biocompatibilidade é avaliada pela resposta de macrófagos através da liberação citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-1 β (IL-1 β). Dessa forma, a sericina pode ser considerada uma proteína biocompatível, uma vez que apresenta baixa imunogenicidade (LAMBONI et al., 2015).

4.2.5. Efeitos sobre a integridade e viabilidade celular

A viabilidade celular é determinada por diferentes parâmetros, entre os quais um dos mais importantes é o equilíbrio entre espécies oxidantes e antioxidantes. Nesse sentido, a atividade antioxidante da sericina podem estar relacionadas ao seu alto teor de serina e treonina, cujos grupos hidroxila atuam como quelantes de oligoelementos, como cobre e ferro, que permite a eliminação de radicais livres e espécies reativas de oxigênio (ROS) (CHLAPANIDAS et al., 2013) e aumenta a atividade de enzimas antioxidantes (LI et al., 2008).

Outros aminoácidos como L-alanina e L-glicina, também presentes em quantidades consideráveis na sericina, exercem efeitos citoprotetores nas células tubulares renais ou hepatócitos, como investigaram Li et al., (2008), os autores observaram um efeito protetor da sericina nas lesões hepáticas e gástricas causadas pelo álcool em camundongos. Os animais tratados apresentaram maior eliminação de álcool na urina, e isso reduz a concentração no soro. A sericina restaurou os parâmetros normais das enzimas antioxidantes como a glutathione peroxidase e superóxido dismutase, demonstrando seu papel protetor contra a peroxidação lipídica e geração de espécies reativas de oxigênio no fígado. Além disso, a sericina recuperou a morfologia celular e preservou a integridade das mitocôndrias na mucosa gástrica, em seu potencial antioxidante.

A sericina também elimina espécies reativas de oxigênio e foi eficaz na eliminação da tirosina, enzima responsável pelo escurecimento das reações de diversos alimentos e síntese da melanina, além de seu papel no câncer e doenças neurodegenerativas (ARAMWIT et al., 2010).

A atividade antitirosinase da sericina foi maior quando obtida de casulos com pigmentos, estes pigmentos são conhecidos por suas propriedades biológicas como antioxidantes e antitirosinase. Mas o potencial também estava presente em casulos submetidos ao processo de extração de pigmentos, mostrando que a própria sericina possui uma atividade antitirosinase significativa. Assim, a sericina e o pigmento são responsáveis pelas propriedades antioxidantes (ARAMWIT et al., 2010).

De acordo com Chlapanidas et al. (2013) a sericina apresenta efeito antioxidante (antitirosinase, antielastase e eliminação de espécies reativas de oxigênio) por sua ligação ao grupamento cúprico, por intermédio do grupamento hidroxil da serina e carboxil do ácido aspártico, de enzimas oxirredutoras, como aquela responsável pela peroxidação e oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL). Assim, o estresse causado à célula é reduzido, também devido a diminuição da atividade e dos níveis intracelulares das enzimas catalase, lactato desidrogenase e malondialdeído (KATO et al., 1998).

4.2.6. Aplicação na engenharia de tecidos

O efeito mitogênico da sericina em células de mamíferos na engenharia de tecidos, em particular na proliferação de queratinócitos e fibroblastos, levou a aplicação da sericina na cicatrização de feridas. Essas células, além de produzir citocinas reguladoras do processo de cicatrização, também estão envolvidas na reepitelização e na produção de proteínas importantes da membrana extracelular. Nesse sentido em 2007, Aramwit et al. demonstraram

que um creme contendo 8% de sericina mostrou-se seguro e biocompatível, com reações inflamatórias de menor intensidade e cicatrização mais rápida, promovendo a produção de colágeno na comparação com as feridas tratadas com Betadine®, creme controle á base de dicloridrato de betaistina. No processo de cicatrização, a reepitelização envolve não só a proliferação de queratinócitos, mas também a sua migração promovendo a restauração do epitélio (GREAVES et al., 2013) artigo lamboni. Assim a sericina, usada como suplemento facilitou a migração de queratinócitos, em cultura de células (MARTÍNEZ-MORA et al., 2012), isso envolveu eventos de sinalização MEK1, PI3K e JNK, com suas ações ocorrendo através de mecanismos que levam à ativação do c-Jun, que tem sido associado com cicatrização de feridas e migração de queratinócitos.

Akturk et al. (2011) estudaram uma membrana de sericina / colágeno usando glutaraldeído como reticulação foi estudada e testado para o seu potencial de curativo. As membranas não foram atacadas por microorganismos e foram biocompatíveis. Os fibroblastos e queratinócitos ligaram as membranas, adquiriram suas características morfológicas e proliferaram. Quando implantada por via subcutânea, a membrana foi envolvida por uma cápsula fibrosa e induziu uma inflamação aguda antes da sua completa degradação. Os autores concluíram que uma membrana de sericina / colágeno apresentava boas propriedades mecânicas e de intumescimento, maior permeabilidade ao oxigênio e ligação celular, e associada à resistência antibacteriana, formando uma alternativa potencial para o curativo.

O tratamento de queimaduras tem como objetivo o à rápida cicatrização de feridas reduzindo efeitos colaterais, funcionais e estéticos (ARAMWIT et al., 2013). O estudo clínico de Aramwit et al. (2013) demonstrou que a sericina de seda é segura e benéfica para tratamento de queimaduras quando adicionadas ao creme de sulfadiazina de prata e zinco. Eles demonstraram uma redução significativa do tempo de re-epitelialização de 70% da queimadura (de segundo grau) bem como do tempo necessário para a completa cicatrização (aproximadamente 5-7 dias a menos do que o grupo controle: feridas tratadas apenas com sulfadiazina de prata e zinco, sem adição de sericina).

Em 2016, Ersel et al. avaliaram *in vivo* os efeitos de um gel contendo sericina na cicatrização de feridas. Vinte e oito ratos Wistar-Albino foram submetidos à remoção cirúrgica de retalho cutâneo dorsal (9x3 cm); os ratos foram alocados e divididos em 4 grupos (n=7), de acordo com o tratamento da ferida cirúrgica: (1) Controle (sem nenhuma intervenção), (2) Sham (grupo controle que recebe exatamente os mesmos procedimentos cirúrgicos do grupo experimental, com exceção do tratamento que está sendo estudado), (3) Placebo (gel placebo), (4) Sericina (gel contendo 1% de sericina). Todas as formulações

foram aplicadas aos animais 1x/dia, do dia 0 até o dia 9. A análise histoquímica de anticorpos e óxido nítrico sintase indutível foi feita a partir da coloração de Mallory Azan e a análise histológica pela coloração de hematoxilina e eosina. Os parâmetros de estresse oxidativo foram medidos na área da ferida. Os autores concluíram que o gel a base de sericina apresentou atividade antioxidante e promoveu cicatrização significativa das feridas.

Nagai et al. (2017) avaliaram o efeito cicatrizador da sericina usada como pomada em feridas cutâneas em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina (STZ), condição na qual a cicatrização das feridas ocorre significativamente mais tarde do que em ratos normais. Os animais foram divididos em 4 grupos (n=8), de acordo com a formulação da pomada usada no tratamento da ferida: (1) nanopartículas de tranilast (medicamento antialérgico) a 0.75% (T), (2) sericina a 10% (S), (3) combinação S-T (ST), (4) Carbopol® 934 (espessante) associado metilcelulose (contribui para melhor absorção de água nos intestinos) a 0,5% (controle). Embora a taxa de cicatrização de feridas na pele em ratos STZ tratados com uma pomada contendo nanopartículas de tranilast foi menor do que em ratos STZ tratados com veículo, a pomada foi eficaz na redução do vermelhidão. No grupo S, houve aumento da taxa de cicatrização, sem efeito sobre a vermelhidão. No grupo ST, por outro lado, houve aumento da taxa de cicatrização e redução da vermelhidão. Os autores concluíram que a pomada combinada de TS apresentou melhor índice de cicatrização e prevenção da vermelhidão.

Os filmes puros de sericina possuem propriedades mecânicas reduzidas que impedem sua utilização na engenharia de tecido ósseo; no entanto, sua capacidade mitogênica pode promover a síntese óssea e induzir a nucleação da hidroxiapatita óssea (HA), uma das variações das apatitas, que se apresenta como fosfato mais estável e mais insolúvel em condições ambientes, semelhante a osso (LAMBONI et al., 2015). Zhang et al. (2014) prepararam um filme composto de HA / sericina que formou uma estrutura tridimensional com baixa cristalinidade que apresenta excelente viabilidade celular de células MG-63 de osteossarcoma humano que cresce na direção do eixo c, similar ao osso natural.

Nayak et al. (2013) investigaram a funcionalização do implante metálico de titânio que foi imobilizado com sericina usando glutaraldeído como reticulado. Os autores mostram que a modificação da superfície com sericina aumenta a osseointegração e a osteocondução, em camundongos.

4.2.7. Hipertensão arterial

Empregando modelo animal, Onsa-Ard et al. (2013) demonstraram a eficiência do tratamento com oligopeptídeos de sericina de 5 quilodaltons em reduzir a hipertensão arterial

por um efeito vasodilatador e de relaxamento da musculatura lisa da parede arterial, em decorrência de uma possível ação antagonista e bloqueadora dos canais de cálcio e a interação agonista com o óxido nítrico e a prostaciclina, inibidores fisiológicos da agregação plaquetária.

4.2.8. Efeito antitumoral

Zhang et al. (2004) demonstraram que a terapia combinada de sericina e a enzima L-aspraginase (L-ASNase) aumentou a eficácia do tratamento da LLA. A sericina atuou como um agente estabilizador L-ASNase, proporcionando resistência contra alterações de temperatura e proteção contra enzimas catalíticas e aumentando a estabilidade e o tempo de ação daquela enzima.

4.2.9. Veículo para entrega de medicamentos

A entrega de drogas, peptídeos, enzimas, oligonucleotídeos, por ex. polímero-proteína, por meio da bioconjugação, com polímeros naturais ou sintéticos, reduz a imunogenicidade e melhora a estabilidade da mesma (VINCENT et al. 2007). Neste sentido, o uso da sericina como polímero natural para bioconjugação com proteínas terapêuticas, enzimas e polissacarídeos tem sido avaliada (ZHANG et al. 2006). A sericina pode ser usada para administração de medicamentos devido à sua reatividade química que permite a fácil ligação de outras moléculas e a responsividade ao pH, permitindo a fabricação de pequenos materiais (VINCENT et al. 2007).

A conjugação de sericina e insulina (S-I) foi relatado por Zhang et al. 2006, usada para diminuir os níveis de glicose no sangue de pacientes diabéticos, a insulina só pode ser usada por injeção. Sua sensibilidade a ácidos, proteases no sistema digestivo e tempo de meia vida curto (2-3 h) no sangue, impossibilita o meio de uso por ingestão oral. O bioconjugado I-PEG apresentou boa biodisponibilidade e presença prolongada no sangue.

A avaliação *in vivo* e *in vitro* do bioconjugado S-I mostrou a boa biodisponibilidade e meia-vida mais longa no sangue, a qual foi maior que aquela observada no bioconjugado I-ASB (albumina de soro bovino) (2,3x mais) e na insulina intacta (2,7x mais). A atividade farmacológica do bioconjugado S-I foi 4x maior do que a da insulina intacta, mostrando-se ser resistente a proteases e capacidade em proporcionar maior alívio aos diabéticos no controle dos níveis de glicose no sangue por períodos mais longos (ZHANG et al., 2006).

Além do uso da sericina para formar bioconjugados e atuar como um sistema de liberação de fármacos, autores formularam microesferas, nanoesferas ou partículas com

outros compostos com o objetivo de melhorar a liberação da própria sericina, que possui grandes propriedades biomédicas. aplicação. Aramwit et al. (2007) fabricaram microesferas de quitosana / sericina em diferentes proporções e observaram que a proporção 50/50 libera a sericina no comportamento mais sustentado, provavelmente devido à forte interação iônica dos compostos. As microesferas em quaisquer concentrações não foram tóxicas para as células de fibroblastos de ratos e foram continuamente degradadas, sugerindo as microesferas de quitosana / sericina possuem potencial para liberação prolongada de sericina. Khampiang et al. (2015) conjugaram sericina com nanopartículas de alginato, e o perfil de liberação de sericina exibiu liberação inicial rápida, conseqüentemente com liberação sustentada, e confirmou a hipótese de que este gel pode inibir a inflamação induzida por carragenina, um aditivo alimentar em alimentos comercialmente processados.

4.2.10. Sericina na odontologia

O estudo pioneiro de Hartman et al., 2018 analisou a sericina como potencial biomaterial em contato com a polpa dental comparando histologicamente sua resposta ao capeamento pulpar direto com hidróxido de cálcio. Estes são os primeiros dados morfológicos e funcionais procedentes da aplicação desta proteína diretamente sobre a exposição da polpa. Foram utilizados 20 primeiros molares superiores de ratos Wistar machos, com 60 dias de idade entre 200 e 300 gramas, os quais foram divididos em 4 grupos (n=5): G1 e G3, controles, capeados com hidróxido de cálcio em 7 e 30 dias, respectivamente; G2 e G4, capeados com sericina em 7 e 30 dias, respectivamente. Cavidades circulares foram preparadas para exposição pulpar, onde foram aplicados os materiais capeadores, sendo posteriormente restauradas com cimento de ionômero de vidro. Transcorridos os tempos dos grupos, os animais foram eutanasiados e os molares foram processados histologicamente para análise em microscopia de luz para avaliar presença de necrose no tecido pulpar, infiltração de células inflamatórias e formação de dentina terciária. Aos 7 dias, a necrose e a infiltração de células inflamatórias foram menores em G1 quando comparado ao G2 ($p=0,007$ e $p=0,008$, respectivamente). Aos 30 dias, uma amostra do G3 induziu formação de dentina terciária e G4 apresentou diminuição de inflamação ($p=0,041$) em relação ao G2. O autor concluiu que a sericina não se mostrou viável ao tratamento por não induzir formação de dentina terciária, entretanto, seu contato com o tecido pulpar demonstrou melhora na resposta inflamatória ao longo do tratamento e proliferação de novas células.

A pesquisa realizada por Hartman et al., 2018, corrobora com a declaração divulgada em julho de 2019, pela Associação Européia de Endodontia, uma vez que a declaração salienta a importância de procedimentos que busquem a prevenção da exposição pulpar na endodontia contemporânea, para manutenção da vitalidade pulpar.

5. Discussão

A Odontologia foi a pioneira na terapia regenerativa com a utilização do Ca(OH)_2 para o capeamento pulpar direto, visando a reparação e a manutenção da vitalidade pulpar. De fato, esta revisão evidencia a atividade dentinogênica deste material no processo de regeneração tecidual, mas paralelamente, destaca que suas desvantagens como: baixa resistência mecânica, formação de barreira mineralizada incompleta, alta solubilidade em meio bucal, não-adesivo as paredes cavitárias (PEREIRA et al., 2014, GOLDBERG et al., 2015) podem torná-lo, daqui a algum tempo, um material de segunda escolha.

Ele foi usado por mais de 90 anos, mas, recentemente, o MTA vem demonstrando considerável mérito clínico, pois também é biologicamente satisfatório dada sua atividade antimicrobiana, potencial dentinogênico com capacidade de formar barreira tecidual sobre o local da exposição (NAIR et al., 2008; DAMMASCHKE et al., 2010; JI et al., 2010; HILTON 2009; SAWHNEY et al., 2015; SAKAR et al., 2005; LEE et al., 2010; MENEZES et al., 2004) estímulo da defesa celular e, por fim, reparação do tecido, diferenciação celular, secreção de matriz extracelular e subsequente mineralização (KOMABAYASHI et al., 2016).

Diante da busca permanente por biomateriais que apresentem efeito igual ou superior ao Ca(OH)_2 e MTA, as propriedades e efeitos biológicos da sericina, usada na engenharia de tecidos com resultados promissores na área da saúde, vêm despertando o interesse da comunidade odontológica e se mostram uma perspectiva valiosa, em especial na endodontia. Neste contexto, seja como agente único ou associada a outro biomaterial, seu emprego no capeamento pulpar direto é uma possibilidade justificada pelos excelentes resultados de diversos estudos *in vitro* e *in vivo* realizados nos últimos anos (ARAMWIT et al., 2013; ERSEL et al., 2016; NAGAI et al., 2017) que poderia suscitar no desenvolvimento de produtos que possam modular a resposta inflamatória e contribuir para a regeneração pulpar (HARTMAN, et al., 2018)

Existem evidências científicas mostrando a amplitude das aplicações e os inúmeros efeitos da sericina. A aplicação de membranas celulares contendo sericina apresentaram proliferação celular (ERSEL et al., 2016). Ela foi usada também como curativo em gaze e até mesmo como pomada (AKTURK et al., 2011; NAGAI et al., 2009), como veículo para

entrega de medicamentos (LAMBONI et al., 2015). Apresentou efeito antioxidante, antibacteriano, coagulante (LI et al., 2008; KUNDU et al., 2008; PADAMWAR et al., 2005), aumentou a fixação e proliferação de fibroblastos, osteoblastos e queratinócitos bem como a produção de colágeno e a epitelização (ARAMWIT et al., 2007).

Com efeito, o consenso da literatura acerca dos seus benefícios, especialmente no que diz respeito a cicatrização de feridas, a diminuição da resposta inflamatória e a aceleração da reparação tecidual (ARAMWIT et al., 2007) nos faz cogitar que ela possa apresentar esse mesmo resultado quando em contato com a polpa dentária. Neste particular, a sericina isolada ou bioconjugada com outras substâncias (ZHANG et al., 2006) poderia levar ao sucesso do capeamento pulpar direto, no que se relaciona a formação de uma barreira mineralizada, uma vez que a sericina aumenta a osseointegração e a osteocondução (NAYAK, et al., 2013).

O estudo de Hartman et al, 2018 evidenciou que a sericina responde de maneira positiva quando em contato com o tecido pulpar, ao apresentar melhora na resposta inflamatória ao longo do tratamento e proliferação de novas células, mas pela ausência de formação de barreira de dentina seu emprego no capeamento pulpar direto não se torna viável. Assim sugerir o uso da sericina em associação com o hidróxido de cálcio ou MTA, poderia aprimorar as propriedades de ambos os materiais.

O antibiótico tópico sulfadiazina de prata, usado em queimaduras para prevenir a infecção, quando associado a sericina, aumentou a produção de colágeno e a cicatrização de feridas (ARAMWITH et al., 2013). Considerando que a boca apresenta milhões de microrganismos e que a infecção da dentina cariada pode se estender a polpa, um material cuja formulação apresente sericina e antibióticos poderia prevenir e até mesmo tratar uma infecção na área pulpar exposta.

Outro fator a se considerar no emprego da sericina como possível material para o capeamento pulpar direto se baseia em seu efeito antioxidante. Uma vez que estresse oxidativo é um ponto crítico na cicatrização de feridas (ARAMWIT et al., 2010), os efeitos antioxidantes da sericina reduziriam ou até mesmo eliminariam a liberação de radicais livres que prejudicariam a cicatrização da ferida pulpar (ZHANG, et al., 2004; ONSA-ARD, et al., 2016; VINCENT et al. 2007; LI, et al., 2008; AKTURK, et al., 2011).

Por fim, através desta revisão da literatura, demonstrou-se que a sericina apresenta propriedades favoráveis para o tratamento de polpas vitais expostas. Sendo assim, utilização da sericina como biomaterial odontológico apresenta-se viável e promissora, ao explorar o uso bioconjugado da sericina, com Ca(OH)_2 ou em associação com MTA.

6. Conclusões

De acordo com a revisão de literatura realizada foi possível observar:

-> Amplo emprego da sericina na biomedicina;

-> Na odontologia podemos concluir que a sericina, quando em contato com a polpa dentária possui uma resposta inflamatória satisfatória. Porém não temos trabalhos explorando a bioconjugação da sericina com um biomaterial já empregado no capeamento pulpar direto.

7. Referências bibliográficas:

1. AKTURK, O.; TEZCANER, A.; BILGILI, H.; DEVECI, M.S.; GECIT, M.R.; KESKIN, D. Evaluation of sericin/collagen membranes as prospective wound dressing biomaterial. **J. Biosci. Bioeng.** v. 112, p. 279–288, 2011.
2. ARAMWIT, P.; SANGCAKUL, A. The Effects of Sericin Cream on Wound Healing In Rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, v. 71, p. 2473-2477, 2007.
3. ARAMWIT, P.; KANOKPANONT, S.; DE-EKNAMKUL W.; SRICHANA, T. Monitoring of inflammatory mediators induced by silk sericin. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 107, n. 5, p. 556-561, 2009.
4. ARAMWIT, P.; SIRITIENTONG, T.; KANOKPANONT, S.; SRICHANA, T. Formulation and characterization of silk sericin–PVA scaffold crosslinked with genipin. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.47, p.668-675, 2010.
5. ARAMWIT, P.; SIRITIENTHONG, T.; SRICHANA, T.; RATANAVARAPORN, J. Accelerated healing of full-thickness wounds by genipin-crosslinked silk sericin/PVA scaffolds. **Cells Tissues Organs**, v.197, n. 3, p. 224-238, 2013.
6. ARAMWIT, P., EKASIT, S., YAMDECH, R. The development of non-toxic ionic-crosslinked chitosan-based microspheres as carriers for the controlled release of silk sericin. **Biomedical Microdevices**, v. 17, n. 5, p. 9, 2015.
7. BARAJAS-GAMBOA, J. A.; SERPA-GUERRA, A. M.; RESTREPRO-OSORIO, A.; ÁLVAREZ-LÓPEZ, C. Sericin applications: a globular silk protein. **Ingeniería y Competitividad**, v. 18, n.2 p. 193-206, 2016.
8. BRANCALHÃO, R.M. Vírus entomopatogênicos no bicho-da-seda. **Biociência e Desenvolvimento**, v. 24 n. 1, p. 54-58, 2002.

9. BUSCH, A. P. B. Sericicultura. Secretaria de Agricultura e do Abastecimento do Paraná., Análise da conjuntura agropecuária – safra 2010/2011. Disponível em: <http://www.agricultura.pr.gov.br/arquivos/File/deral/Prognosticos/seda_2010_11.pdf>, acesso em: 25 de jun. 2015.
10. COHENCA, N.; PARANJPE, A.; BERG, J. Vital pulp therapy. **Dent Clin North Am**, v. 57, n. 1, p. 59-73, 2013.
11. CHLAPANIDAS, T. et al. Sericins exhibit ROS-scavenging, anti-tyrosinase, anti-elastase, and in vitro immunomodulatory activities. **International journal of biological macromolecules**, v. 58, p. 47-56, 2013.
12. DAMMASCHKE, T.; STRATMANN, .; FISCHER, R. J.; SAGHERI, D. SCHÄFER. A histologic investigation of direct pulp capping in rodents with dentin adhesives and calcium hydroxide. **Quintessence Int**, v. 41, n.4, p. 62-71, 2010.
13. DASH, B. C., MANDAL, B. B., KUNDU, S. C. Silk gland sericin protein membranes: fabrication and characterization for potential biotechnological applications. **J. Biotechnol.** v. 144, p. 321–329, 2009.
14. DUNCAN, H. F. et al.; European Society of Endodontology position statement: Management of deep caries and the exposed pulp. **Int Endod J.** v. 52, n.7, p. 923-934, 2019.
15. ERSEL M, UYANIKGIL Y, AKARCA FK, OZCETE E, ALTUNCI YA, KARABEY F. Effects of Silk Sericin on Incision Wound Healing in a Dorsal Skin Flap Wound Healing Rat Model. **Med Sci Monit**, 22:1064-1078, 2016.
16. GOLDBERG M, NJEH A, UZUNOGLU E. Is Pulp Inflammation a Prerequisite for Pulp Healing and Regeneration? Mediators of Inflammation. p. 11. 2015.
17. GREAVES, N.S., ASHCROFT, K.J., BAGUNEID, M., BAYAT, A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. **J. Dermatol. Sci.** v 72, p. 206–217, 2013.
18. HASSIBA, A. J.; ZOWALATY, M. E.; NASRALLAH, G. K.; WEBSTER, T. J.; LUYT, A. S.; ABDULLAH, A.; ELZATAHRY, A. A. Review of recente research on biomedical applications of electrospun polymer nanofibers for improved wound healing. **Nanomedicine**, v. 11, n. 6, p. 715-737, 2016.
19. HARTMANN, G. Avaliação histológica do capeamento pulpar direto com sericina em ratos: um estudo preliminar. 2018. Programa de Pós Graduação em Odontologia-Mestrado. Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel-Pr.

20. HILTON, T. J. Keys to clinical succes with pulp capping: a review of the literature. **Oper Dent**, v. 34, n. 5, p. 615-25, 2009.
21. JI Y. M et al. Dental stem cell therapy with calcium hydroxide in dental pulp capping. **Eng. Part. A**, v. 16, n. 6, p. 1823-33, 2010.
22. KATO, N.; SATO, S.; YAMANAKA, H.; FUVA, N.; NOMURA, M. Silk Protein, Sericin, Inhibits Lipid Peroxidation and Tyrosinase Activity. **Bioscience Biotechnology Biochemistry**, v. 62, p. 145-147, 1998.
23. KEAWLORN, W.; LIMPEANCHOB, N.; TIYABOONCHAI, W.; PONGCHAROEN, S.; SUTHEERAWATTANANONDA, M. The effect of dietary sericin on rats. **Science Asia**, v. 39, n. 1, p. 252-256, 2013.
24. KIMBERLY-CLARK WORLDWIDE INC. TYRRELL, D.J.; DI LUCCIO, R.C.; YAHIAOUI A.; EVERHART, D.S.; MAY, W.B. **Delivery of a skin health benefit agent to a treated substrate for transfer to skin**. USPTO N° 6503524, 16 jun. 2000, 7 jan. 2003
25. KOMABAYASHI T, AHU Q, EBERHART R, IMAI Y. Current status of direct pulp-capping materials for permanent teeth. **Dent Mater J**, v. 35, n.1, p.1-12, 2016.
26. KONGDEE, A.; BECHTOLD, T.; TEUFEL, L. Modification of Cellulose Fiber with Silk Sericin. **J. App. Pol. Scie.**, v. 96, p. 1421-1428, 2004.
27. KUNDU, S. C.; DASH, B. C.; DASH, R.; KAPLAN, D. L. Natural protective glue protein, sericin bioengineered by silkworms: Potential for biomedical and biotechnological applications. **Progress in Polymer Science**, v. 33, n. 1 p. 998- 1012, 2008.
28. KUNZ, R. I.; BRANCALHÃO, R. M. C.; RIBEIRO, L. F. C.; NATALI, M. R. M. Silkworm Sericin: Properties and Biomedical Applications. **BioMed Research International**, p. 19, 2016.
29. LAMBONI, L.; GAUTHIER, M.; YANG, G.; WANG, Q. Silk sericin: A versatile material for tissue engeneering and drug delivery. **Biotechnology Advances** v. 33, p. 1855–1867, 2015.
30. LEE, S.K.; LEE, S. L.; PARK, J.H.; KIM, H. W.; Effect of calcium phosphate cements on growth and odontoblastic differentiation in human dental pulp cells. **J Endod**, v. 36, n. 9, p. 1537-42, 2010.

31. LI, Y. G.; JI, D. F.; CHEN, S.; HU, G. Y. Protective effects of sericin protein on alcohol-mediated liver damage in mice. **Alcohol and alcoholism**, v. 43, n. 3, p. 246-253, 2008.
32. MANDAL, B.B., KUNDU, S.C. Self-assembled silk sericin/poloxamer nanoparticles as nanocarriers of hydrophobic and hydrophilic drugs for targeted delivery. **Nanotechnology**, v. 20, p. 35-45, 2009.
33. MARTÍNEZ-MORA, C., MROWIEC, A., GARCÍA-VIZCAÍNO, E. M., ALCARAZ, A., CENIS, J. L. Fibroin and sericin from bombyx mori silk stimulate cell migration through upregulation and phosphorylation of c-Jun. **Plos one**, v.7, n.4, p. 22, 2012.
34. MENEZES, R.; BRAMANTE, C. M.; LETRA, A.; CARVALHO, V. G.G.; GARCIA, R. B.; GARCIA, R. B.; Histologic evaluation of pulpotomies in dog using two types of mineral trioxide aggregate and regular and white Portland cements aswound dressings. **Oral Surg Oral Radiol Endod**, v. 98, n. 3, p. 376-379, 2004.
35. MODENA K. C. S.; CASAS-APAYCO L. C.; ATTA M. T.; COSTA C. A.S.; HEBLING J.; SIPERT C. R.; Cytotoxicity and biocompatibility of direct and indirect pulp capping materials. **J Appl Oral Sci**, v. 17, n. 6, p. 544-554, 2009.
36. MJOR, I. A.; FERRARI M. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Reactions to restorative materials, toot-restoration interfaces, and adhesive techniques. **Quintessence Int**, v. 33, v. 1, p. 35-63.
37. NAGAI, N.; MURAO, T.; ITO, Y.; OKAMOTO, N.; SASAKI, M. Enhancing effects of sericin on corneal wound healing in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats as a model of human type 2 diabetes. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 32, n. 9, p. 1594-1599, 2009.
38. NAGAI, N.; OGATA, F.; DEGUCHI, S.; UENO, A.; KAWASAKI, N.; ITO, Y.; Combination Ointment Containing Solid Tranilast Nanoparticles and Dissolved Sericin Is Efficacious for Treating Skin Wound-Healing Deficits and Redness in Diabetic Rats. **Biol Pham Bull**, 40:444-450, 2017
39. NAIR, P. N.; DUNCAN, H. F.; PITT FORD, T. R.; LUDER, H. U. Histological, ultrastructural and quantitative investigations on the response of healthy human pulps to experimental capping with mineral trioxide aggregate: a randomized controlled trial. **Int Endod J**, v. 41, n. 2, p. 128-50, 2008.
40. NAYAK, S., DEY, T., NASKAR, D., KUNDU, S. C. The promotion of osseointegration of titanium surfaces by coating with silk protein sericin, **Biomaterials**, v. 34, n. 12, p. 2855–2864, 2013.

41. ONSA-ARD, A.; SHIMBHU,D.; TOCHARUS, J.; SUTHEERAWATTANANONDA, M.; PANTAN, R.; TOCHARUS, C. Hypotensive and vasorelaxant effects of sericin-derived oligopeptides in rats. **ISRN pharmacology**, v. 2013, 2013.
42. PADAMWAR, M. N.; PAWAR, A. P.; DAITHANKAR, A. V.; MAHADIK, K. R. Silk sericin as a moisturizer an vivo study. **Journal of Cosmetic Dermatology**. v.4, p.250-257, 2006.
43. PANILAITIS, B., ALTMAN, G.H., CHEN, J., JIN, H.-J., KARAGEORGIU, V., KAPLAN, D.L. Macrophage responses to silk. **Biomaterials**, v. 24, p. 3079–3085, 2003.
44. PAPAVERO, N.; PUJOL-LUZ, J. R. Notas sobre o bicho-da-seda no folclore chinês. **Revista Brasileira de Entomologia**, v. 55, n. 1, p. 141-142, 2011.
45. PEREIRA, J. C. Dentística: uma abordagem multidisciplinar. 1 ed. São Paulo: Artes médicas; 2014.
46. RAJPUT, S. K.; KUMAR S. M. Sericin – A Unique Biomaterial. **IOSR Journal of Polymer and Textile Engineering**, v. 2, n.3, p. 2348-181, 2015.
47. SANTANA, A. J., DEBASTIANI, J. C., BURATTI, P., PERETTI, A. L., KUNZ, R. I., BRANCALHÃO, R. M. C., RIBEIRO, L. F. C., TORREJAIS, M. M., BERTOLINI, G. R. F. Sericin and swimming on histomorphometric parameters of denervated plantar muscle in wistar rats. **Einstein**, v. 16, p. 1, 2018.
48. SANTANA, A. J., DEBASTIANI, J. C., BURATTI, P., KUNZ, R. I., BRANCALHÃO, R. M. C., RIBEIRO, L. F. C., TORREJAIS, M. M., BERTOLINI, G. R. F. Association of sericin and swimming on the phenotype, motor plate, and functionality of the denervated plantar muscle of Wistar rats. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v.14, n.1, p.24-31, 2018.
49. . **Einstein**, v. 16, p. 1, 2018.
50. SAKAR, N. K.; CAICEDO, R.; RITWIL, P.; MOISEYEVA R.; KAWASHIMA I. Physicochemical basis of the biologic of Mineral Trioxide Aggregate. *J Endod*, v. 31, n. 2, p. 97-100, 2005.
51. SAWHEY, S.; VIVEKANANDA, A. R.P.; Comparative evaluation of the calcium release from mineral trioxide aggregate and its mixture with glass ionomer cement in different proportions and time intervals- An vitro study. **The Saudi Dental Journal**, v.27, p.215-219, 2015.
52. SAROVART, S.; SUDATIS, B.; MESSILPA, P., GRADY, B.P.; MAGARAPHAN, R. The use of sericin as an antioxidant and antimicrobial for polluted air treatment. **Advance Materials**, v.5, n.1, p. 193-198, 2003.

53. SIMSEK, N.; ALAN, H.; AHMETOGLU, F.; TASLIDERE, E.; BULUT, E. T.; KELES, A. Assessment of the biocompatibility of mineral trioxide aggregate, bioaggregate, and biodentine in the subcutaneous tissue of rats. **J Endod**, v. 40, n. 9, p. 739-743, 2015.
54. SUNHEE S., SEONGHO Y., DONGSUN P., JIYOUNG O.H., HYOMIN K., SUNGHYUN K., SEONG S. J., WOO-T. L., JEONG-Y. L., KYUNG-C. C., KI Y. K., SEUNG U. K., JONG-C. K. AND YUN-B. K. Silk Amino Acids Improve Physical Stamina and Male Reproductive Function of Mice. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 33, n.2, p. 273-278, 2010.
55. TORABINEJAD, M.; PANROKH, M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review-part II: leakage and biocompatibility investigations. **J Endod**, v. 36, n. 2, p. 190-202, 2010.
56. VICENT MJ, DUNCAN R. Polymer conjugates: nanosized medicines for treating cancer. **Trends Biotechnol**, v. 24, p. 39–47, 2007.
57. ZHANG, Y. Q.; TAO, M. L.; SHEN, W. D.; ZHOU, Y. Z.; DING, Y.; MA, Y.; ZHOU, L. S. Immobilization of L-asparaginase on the microparticles of the natural silk sericin protein and its characters. **Biomaterials**, v.25, p.3751-3759, 2004.
58. ZHANG YQ, TAO ML, SHEN WD, MAO JP, CHEN YH. Synthesis of silk sericin peptides–L-asparaginase (SS–ASNase) bioconjugates and their characterization. **J Chem Technol Biotechnol**, v. 81, p.136–45, 2006.
59. ZHANG, Y. Q.; MAY, Y. Y.; MAO, J. P.; XUE, R. Y. Silk sericin–insulin bioconjugates: synthesis, characterization and biological activity. **J Control Release**, v. 115, p. 307–15, 2006.
60. ZHANG, H. P., WANG, X. Y., MIN, S. J., MANDAL, M., YANG, Y., ZHU, L. J. Hydroxyapatite/sericin composite film prepared through mineralization of flexible ethanol-treated sericin film with simulated body fluids, **Ceramics International**, v. 40, n.1, p. 985–991, 2014.

