

OS EFEITOS DAS METALOPROTEINASES DA MATRIZ EXTRACELULAR - MMPS E CLOREXIDINA NO MECANISMO DE ADESÃO DENTÁRIA

*The effects of metalloproteinases of the extracellular
matrix - MMPs and clorexidine in the dental
adhesion mechanism*

Ayala Formiga Medeiros¹

Wellinton Venâncio Avelar¹

Dayannara Alípio da Silva Lima¹

Andreza Mirelly de Queiroz¹

Fernanda Campos²

Rodrigo Gadelha Vasconcelos²

Marcelo Gadelha Vasconcelos²

¹ Graduando em Odontologia
pela Universidade Estadual da
Paraíba (UEPB), Campus VIII,
Araruna – Paraíba.

² Professor Doutor do curso de
Odontologia da Universidade
Estadual da Paraíba (UEPB),
Campus VIII, Araruna – Paraíba.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

RESUMO

Introdução: A adesão da resina composta à dentina ocorre pela formação da camada híbrida. Assim, sua degradação ocasiona a perda da resistência de união na interface resina/dentina, influenciando na longevidade da restauração. Após o condicionamento ácido e aplicação do sistema adesivo na dentina desmineralizada, fibras colágenas não envolvidas por sistema adesivo ficam desprotegidas e suscetíveis ao ataque das metaloproteinases (MMPs). **Objetivos:** Esta revisão

Recebido em: 12/09/2019

Aceito em: 16/12/2019

buscou esclarecer o efeito das MMPs na degradação da camada híbrida e os efeitos da clorexidina no processo de adesão. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura por meio de uma busca bibliográfica nas bases de dados Pubmed/ Medline, Scielo e Google Acadêmico, utilizados estudos publicados nos anos de 2005 a 2018. Foi realizada a busca pelos seguintes descritores: Dentistry, MMPs, Chlorhexidine. **Resultados:** Estas enzimas, presentes na própria dentina, são reativadas pelo ácido fosfórico ou pelos monômeros ácidos dos adesivos autocondicionantes e iniciam a degradação. A aplicação da clorexidina (CHX) na dentina, após o condicionamento ácido, impede ou retarda a degradação das fibras de colágeno da camada híbrida. **Conclusão:** Concluiu-se que a ligação adesiva à dentina diminui com o passar dos anos devido à ação das MMPs que degradam o colágeno não infiltrado por monômeros adesivos na parte mais profunda da camada híbrida. Além disso, a clorexidina como inibidor terapêutico em sistemas adesivos convencionais é capaz de inibir as MMPs e assim a ligação adesiva à dentina pode ser mantida estável por um período de tempo mais longo.

Palavras-chave: Odontologia. MMPs. Clorexidina.

ABSTRACT

Introduction: *The adhesion of the composite resin to the dentin occurs by the formation of the hybrid layer. Thus, its degradation causes loss of union resistance on interface resin / dentin interface, directly influencing the longevity of the restoration. After the acid etching and the application of the adhesive system into demineralized dentin, collagen fibers not involved by adhesive system get unprotected and susceptibles to attack by metalloproteinases (MMPs). The enzymes, present in the dentin itself, are rehabilitated by phosphoric acid or by the acids monomers of the self-etching adhesives initiating degradation. The application of chlorhexidine (CHX) in the dentin, after acid conditioning, prevents or slows down the degradation of the collagen fibers of the hybrid layer. This literature review sought to clarify the effect of MMPs on the degradation of the hybrid layer and the effects of chlorhexidine on the adhesion process. It was concluded that the adhesive bonding to dentin decreases with the passage of years due in part to the action of MMPs, which degrade collagen not infiltrated by adhesive monomers in the deepest part of the hybrid layer. In addition, the use of chlorhexidine as a therapeutic*

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

inhibitor in conventional adhesive systems is capable of inhibiting the MMPs and thus the adhesive bonding to the dentin can be kept stable for a longer period of time.

Key words: *Dentistry, MMPs, Chlorhexidine.*

INTRODUÇÃO

Antes do surgimento do condicionamento ácido do esmalte e do desenvolvimento dos sistemas adesivos dentinários, a fixação das restaurações em preparos cavitários era conseguida por meio de retenções macromecânicas. Isto limitava a preservação de tecido dental sadio, pois as cavidades precisavam ser adequadas em extensão e profundidade de modo a permitir uma melhor retenção do material restaurador. Portanto, os sistemas adesivos modificaram a prática da odontologia alterando não apenas os conceitos relacionados aos preparos cavitários, como também possibilitaram uma maior preservação da estrutura dental remanescente sadia (ANUSAVICE *et al.*, 2013; SOFAN *et al.*, 2017).

Afirma-se que o primeiro e grande impulso da era adesiva foi a partir da realização do condicionamento ácido em esmalte, que aumentou o selamento marginal nas restaurações de resina composta com margens localizadas em esmalte. Já o sucesso da técnica adesiva em dentina demorou mais tempo para se consolidar, devido às diferenças morfofisiológicas existentes entre os dois tecidos (REIS, A.; LOGUERCIO, AD., 2007; MARTINS, *et al.*, 2008).

Nesse contexto, a adesão ao esmalte, devido à sua composição inorgânica, faz com que após o condicionamento ácido ocorra uma penetração profunda dos monômeros do adesivo, ocorrendo a formação dos *tags* resinosos. Já na dentina, a união adesiva ocorre através da formação da camada híbrida, que se dá a partir da desmineralização da dentina e exposição da rede de fibrilas colágenas pelo condicionamento ácido. Porém, para que a formação dessa camada seja eficaz, os monômeros resinosos do adesivo devem penetrar completamente nas fibrilas colágenas expostas pelo condicionamento ácido, e para isso o controle da umidade se torna um fator crítico (LOBO, 2013).

Caso a rede de fibrilas colágenas fiquem expostas, ou seja, não esteja completamente infiltrada pelos monômeros resinosos do sistema adesivo, elas estarão mais susceptíveis ao processo de degradação por enzimas da matriz extracelular, as metaloproteinases (MMPs), que permaneceram presas no interior da dentina logo após

a sua formação e se encontram na forma latente. Estas MMPs podem ser reativadas pelo ácido láctico produzidos pelas bactérias durante o processo de formação da cárie, no momento do condicionamento com ácido fosfórico a 37% ou pelos monômeros ácidos presentes nos sistemas adesivos autocondicionantes e assim tornam-se capaz de promover a degradação do colágeno presente na camada híbrida (SANTANA, 2017). Além das MMPs existem as cisteínas catépsinas (CCs), que são enzimas que também vão afetar a ligação adesiva entre dentina e resina (BRESCHI *et al.*, 2018).

Estudos demonstraram que o uso da clorexidina, em dentina condicionada por ácido, previamente à aplicação do sistema adesivo tem a capacidade de inibir a ação das MMPs e consequentemente parece retardar a degradação da interface resina/dentina, mantendo a integridade da restauração por mais tempo (FERREIRA, 2016).

Tendo em vista esses aspectos, este trabalho objetiva realizar uma revisão da literatura sobre o papel das metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs) encontradas na matriz dentinária no processo de degradação da camada híbrida, enfatizando os fatores que colaboram para essa degradação, como se dá a ação das MMPs nas técnicas adesivas e os efeitos da clorexidina sobre o mecanismo de adesão dentinária.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura por meio de uma busca bibliográfica nas bases de dados PUBMED/ MEDLINE, SCIELO e GOOGLE ACADÊMICO, sendo utilizados estudos publicados nos anos de 2005 a 2018. A estratégia de busca foi realizada por meio da utilização dos seguintes descritores: Dentistry, MMPs, Chlorhexidine.

Foram incluídos nesse estudo trabalhos completos publicados em inglês, espanhol e português, que tratavam da influência das metaloproteinases da matriz extracelular e da clorexidina no mecanismo de ligação adesiva das resinas compostas ao substrato dentário.

Foram excluídos da amostra os artigos que não apresentaram relevância clínica sobre o tema abordado; os artigos não condizentes com o assunto; artigos não disponíveis de forma gratuita; artigos duplicados; artigos com falta de clareza no detalhamento metodológico utilizado e aqueles que não se enquadraram nos critérios de inclusão.

Também foram utilizados como forma de consulta livros específicos que tratam da temática da pesquisa (quadro 1).

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

AUTORES	TÍTULO	ANO
ANUSAVICE, J. K; SHEN, C; RAWLS, H, R.	Phillips Materiais Dentários	2013
RUSSO, E. M. A.	Fundamentos de odontologia: Dentítica restauradora direta	2010
MONDELLI, J.	Fundamentos da dentística operatória.	2017

Quadro 1 - Distribuição dos livros utilizados com a temática da revisão.

Fonte: próprio autor

REVISÃO DE LITERATURA

FATORES ENVOLVIDOS DA DEGRADAÇÃO DA CAMADA HÍBRIDA

O mecanismo responsável pela degradação da camada híbrida ainda não foi completamente compreendido. Porém, acredita-se que a primeira fase da degradação envolve a presença de água em espaços de tamanho nanométricos dentro da camada híbrida e o ataque enzimático às fibras colágenas dentinárias, levando à sua degradação (BISPO, 2016; HUANG *et al.*, 2018).

Nos sistemas adesivos de três passos, os valores de resistência de união apresentam pequena ou nenhuma diminuição com o tempo, em contraste com adesivos de dois passos, que mostram diminuição significativa durante um período de 4 a 5 anos. Pesquisas laboratoriais também demonstraram que a adesão periférica ao esmalte, que sela a interface adesiva do contato com a água, tem a capacidade de aumentar a durabilidade de adesão de maneira significativa. Observações com microscopia eletrônica de transmissão (MET) demonstraram que as fibrilas colágenas da camada híbrida sofrem degradação, ao mesmo tempo em que a diminuição de resistência de união é observada, sugerindo que a degradação da camada híbrida contribui para o desafio à integridade adesiva em dentina. Isso é muito provavelmente causado pela ação das MMPs (metaloproteinases da matriz extracelular) que desnaturam o colágeno da camada híbrida (NAGEM *et al.*, 2014; MARTINS; VASCONCELOS; PORTELA, 2014; GIROTTO, 2015).

As MMPs presentes na saliva e na dentina são ativadas pelas subsequentes desmineralizações e remineralização existentes durante o desenvolvimento das lesões cariosas, promovendo a destruição da matriz do colágeno dentinário e consequente progressão da cárie dentária. O mesmo processo pode ocorrer na interface adesiva (STROBEL; HELLWING, 2015; TEZVERGIL-MUTLUAY; PASHLEY; MUTLUAY, 2015; BISPO, 2016).

Dessa maneira os fatores responsáveis pela degradação das fibras de colágeno da camada híbrida são: a penetração incompleta dos monômeros resinosos em toda a profundidade da desmineralização produzida pelo ácido fosfórico ou alguns adesivos autocondicionantes, em especial os mais acídicos; a ativação das MMPs (envolvidas na degradação dos componentes orgânicos da camada híbrida); pelo condicionamento ácido e pelos sistemas adesivos; e a atividade das proteases, como as catepsinas (PEREIRA; ANAUA-TE-NETTO; GONÇALVES, 2014; STROBEL; HELLWING, 2015; BRESCHI, *et al.*, 2018).

A durabilidade, manutenção e estabilidade da camada híbrida estão intimamente relacionadas à técnica operatória, ao material restaurador utilizado e as particularidades da cavidade bucal (RUSSO, 2010). Dentre as particularidades da cavidade bucal temos os fatores físicos (forças oclusais, repetidas alterações de temperatura) e fatores químicos (ação da saliva, fluido dentinário, ação de ácidos alimentares e provenientes de bactérias) (MARTINS; VASCONCELOS; PORTELA, 2014; RUSSO, 2010).

METALOPROTEINASES DA MATRIZ EXTRACELULAR (MMPS)

As Metaloproteinases da Matriz Extracelular (MMPs) constituem-se de um grupo de enzimas (endopeptidases) responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular (MEC) e das membranas basais (STROBEL; HELLWING, 2015; PEREIRA, *et al.*, 2016).

A descoberta das MMPs provavelmente ocorreu no ano de 1962, quando Gross, Lapière encontraram uma enzima ativa na cultura de fragmentos da pele de ratos, a qual degradou a tripla hélice do colágeno tipo I maduro. Inúmeros trabalhos vêm se desenvolvendo a fim de elucidar e aprimorar o conhecimento sobre as MMPs (NABARRO *et al.*, 2006).

As MMPs degradam as macromoléculas da matriz, incluindo o colágeno intersticial, a fibronectina, a laminina e a proteoglicana, en-

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

tre outras. Coletivamente, as MMPs são capazes de degradar todas as proteínas componentes da matriz extracelular e das membranas basais. As MMPs são quase onipresentes em todo o corpo nos tecidos e foram encontrados na saliva, fluido gengival e dentina. Na dentina, o conjunto completo de 25 MMPs humanas que são classificadas em 6 grandes grupos de acordo com a especificidade do substrato e a sua homologia interna são as collagenases (MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18), as gelatinases (MMP - 2 e MMP - 9), as estromelisinases (MMP - 3 e MMP - 10), as collagenases tipo IV (MMP - 7 e MMP - 26), as metaloproteinases do tipo membrana (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25) e a metaloelastase que inclui a MMP - 12 (STROBEL; HELLWING, 2015; ZHENG; CHEN, 2017; HUANG *et al.*, 2018).

Essas enzimas são incorporadas na matriz dentinária durante a odontogênese. (STANISLAWCZUK, et al., 2009). Segundo Pelá, et al., (2014) a matriz extracelular da dentina contém principalmente MMP - 2, -8, -9 e -20 e estas MMPs são endopeptidases capazes de atacar (degradar) o colágeno desprotegido da camada híbrida. Breschi, et al.; (2018) também cita que as MMPs mais abundantes na dentina são a MMP-2 e a MMP-9.

As MMPs da dentina são produzidas por odontoblastos durante a dentinogênese e posteriormente incorporadas na dentina em uma conformação inativa. Em pH ácidos inferiores a 4,5, elas são ativadas e tornam-se enzimas totalmente funcionais (STROBEL; HELLWING, 2015), sendo assim ativadas com o uso do condicionamento com ácido fosfórico, dos adesivos autocondicionantes e também pelo ácido láctico das bactérias patogênicas orais (LI F *et al.*, 2015).

Em termos gerais, a estrutura das MMPs é constituída por um pró-domínio, um domínio catalítico com um sítio de ligação com o zinco, uma região chamada *hinge* (região de união) e um domínio hemopexina carboxi-terminal. No domínio catalítico, são identificadas repetições de resíduos de cisteína diretamente relacionadas ao potencial de atividade dessas proteases. As MMPs requerem a presença de cálcio para manter sua estrutura terciária estável, bem como de zinco para conservar a funcionalidade do sítio ativo. Como a maioria das proteases, as MMPs são secretadas na forma de proenzimas inativas, denominadas zimógenos (zimogênios), que são mantidas inativas pela conservação na forma reduzida de um grupo de sulfidrila da cisteína que compõe o propeptídeo e também pela ligação de um elemento zinco no domínio catalítico. Dessa maneira, a ativação da enzima depende da remoção do propeptídeo e rompimento dessa ponte de ligação cisteína-zinco. Este processo faz com que os zimó-

genos (inativos) se tornem MMPs (ativas). Isso tem sido largamente descrito para os animais vertebrados, porém também ocorrem em plantas, animais de pequeno porte e bactérias (PEREIRA; ANAUATE-NETTO; GONÇALVES, 2014; BRESCHI *et al.*, 2018).

As principais células que produzem MMPs são os polimorfonucleares, leucócitos, os queratinócitos, os monócitos, os macrófagos, os fibroblastos e as células mesenquimais. Essas células são capazes de responder aos fatores de crescimento e citocinas, incluindo a Interleucina 1 (IL-1), a TNF- α e a TGF- α . Na presença desses fatores de crescimento e de algumas citocinas, essas células liberam as MMPs de grânulos específicos de armazenamento para o meio extracelular. De acordo com a literatura, diferentes tipos de células expressam diferentes complementos de MMPs, diferentes citocinas levam a diferentes efeitos transcricionais no mesmo tipo de célula e diferentes tipos de células não agem necessariamente da mesma forma em resposta à mesma citocina. Todas as MMPs contêm íons zinco (Zn⁺⁺) no sítio de ação catalítica e requerem íons cálcio (Ca⁺⁺) para sua estabilidade e atividade, sendo, por isso, denominadas enzimas metaldependentes (NAVARRO *et al.*, 2006).

Em condições de homeostasia, o balanço atividade/inatividade das MMPs é regulado em diversos níveis, começando pela intervenção na transcrição da proteína e passando pela interferência na secreção e degranulação de suas formas inativas. Uma vez ativas no tecido, as MMPs podem ter funções controladas por interações com inibidores extracelulares da matriz (PEREIRA; ANAUATE-NETTO; GONÇALVES, 2014).

Segundo Navarro *et al.*, (2006), a atividade das MMPs no substrato da matriz extracelular é regulada por quatro vias: 1) por regulação na transcrição nos genes das MMPs; 2) por ativação de precursores; 3) por diferenças de especificidade de substrato; e 4) por inibidores de MMPs. Os genes promotores são regiões que controlam a transcrição dos genes que codificam a síntese de MMPs. Os polimorfismos de DNA têm sido encontrados na região promotora de várias MMPs. O polimorfismo representa sequências variantes naturais (alelos), que podem ocorrer com mais de uma forma, em uma frequência maior que 1% na população humana.

A atividade das MMPs é controlada também por meio dos inibidores específicos, conhecidos como inibidores teciduais de MMPs (TIMPs). As TIMPs são proteínas glicosiladas de baixo peso molecular que regulam ambas as funções das MMPs, o nível de sua ativação e sua habilidade de hidrolisar um determinado substrato. O equilíbrio entre a produção de MMPs e a de TIMPs representa um ponto principal para manter a homeostase da matriz extracelular. É

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

conhecido que um processo patológico da matriz extracelular pode se instalar quando houver excesso de atividade das MMPs nos tecidos. Por essa razão, há um grande interesse em desenvolver inibidores sintéticos das MMPs que possam ser usados em terapias médicas e odontológicas. Uma maior atenção tem sido dada para os agentes quelantes do zinco (NAVARRO *et al.*, 2006; PEREIRA; ANAUA-TE-NETTO; GONÇALVES, 2014; STROBEL; HELLWING, 2015).

Dessa maneira, as MMPs ativadas se ligam ao colágeno e / ou as MMPs próximas ao colágeno podem degradar progressivamente as fibrilas de colágeno que não foram cobertas por adesivo durante a formação da camada híbrida. A degradação do colágeno pode aumentar o teor de água, causando uma maior degradação do colágeno e deteriorar a ligação dentina-restauração (LI F *et al.*, 2015).

MMPS EM TÉCNICAS ADESIVAS

Técnicas adesivas modernas são empregadas tanto para restaurações em resina direta e indireta como em cimentação adesiva de restaurações indiretas. O principal problema neste processo é o processo de união entre a dentina hidrofílica e o adesivo hidrofóbico. Geralmente observa-se um considerável declínio na força de união e estabilidade durante os primeiros seis meses aos cinco anos (PASHLEY *et al.*, 2010). Uma razão para essa perda de união é a hidrofilicidade dos sistemas adesivos, levando à absorção de água e a dissociação de monômeros. Assim, a absorção de água pode dar origem à degradação hidrolítica de monômeros por estearases salivares. Além disso, a força de ligação é afetada negativamente pelo fluido dentinário, o que também pode prejudicar a ligação adesiva do composto resinoso à dentina (LIU *et al.*, 2011; STROBEL; HELLWING, 2015).

Em relação às MMPs, elas afetam a ligação adesiva na dentina de forma diferente em relação aos tipos de sistemas adesivos, sendo estes: 1) sistemas adesivos convencionais (condicione e lave) e (2) sistemas adesivos autocondicionantes (LIU *et al.*, 2011; STROBEL; HELLWING, 2015).

(1) MMPs X Sistemas adesivos convencionais

Ao usar sistemas adesivos convencionais o esmalte e a dentina são desmineralizados pelo ácido fosfórico a 37%. Como consequência, a rede de colágeno da dentina é exposta, o que idealmente é infiltrada

completamente pela aplicação do sistema adesivo, formando assim a camada híbrida. No entanto, a água restante na rede de colágeno e o gradiente de difusão química de ligação dos agentes impedem uma infiltração completa do colágeno exposto. Na parte inferior da camada híbrida, sempre existem áreas pobres em adesivos e ricas em água, onde o colágeno não infiltrado permanece, sendo assim a rede de fibras colágenas fica exposta (PASHLEY *et al.*, 2010). Este fenômeno resulta na formação de espaços vazios de tamanho nanométricos entre a dentina e o material, como consequência observa-se a presença de porosidades na região basal da camada híbrida (STROBEL; HELLWING, 2015).

Este aspecto pode ser agravado, ainda mais, por um condicionamento muito longo com ácido fosfórico ou por excesso de secagem da dentina após o processo de condicionamento. A excessiva secagem resulta no colapso (colabamento) da rede de colágeno, o que prejudica significativamente a penetração do agente de ligação e, portanto, a formação da camada híbrida. O tempo prolongado durante o condicionamento ácido resulta em uma desmineralização mais profunda e numa maior exposição de colágeno, assim, o agente de ligação utilizado a partir daí pode infiltrar-se na camada profunda da rede de colágeno de forma menos eficiente, aumentando os espaços vazios (MOBARAK; SEVAM, 2013; STROBEL; HELLWING, 2015).

Nesta camada profunda e basal de colágeno que não é infiltrada pelo agente de ligação, a ação das MMPs existentes é facilitada as quais podem ser ativadas pela aplicação do ácido fosfórico (pH = 0,4) e por monómeros ácidos (pH = 2-2,8) contidos no agente de ligação (PASHLEY, *et al.*, 2010). Consequentemente, o colágeno exposto é degradado pela ativação das MMPs na parte profunda da camada híbrida, que gradualmente se desintegra devido ao crescimento e à fusão de porosidades de tamanhos manométricos (MAZZONI *et al.*, 2012). Clinicamente, esta degradação resulta em perda de retenção da restauração, cáries secundárias e hipersensibilidade (MOON; WEAVER; BROOKS, 2010).

Para evitar a degradação da camada híbrida pela ação das MMPs, as técnicas adesivas devem promover uma infiltração completa do sistema adesivo no colágeno exposto pelo ácido fosfórico ou a inibição de MMPs localizadas na área desmineralizada (LIU *et al.*, 2011).

Para a inibição das MMPs, o uso de clorexidina (CHX) provou ser adequado, sendo esta aplicada depois do procedimento de condicionamento com ácido fosfórico a 37% e antes da aplicação do sistema adesivo (MOON; WEAVER; BROOKS, 2010; PASHLEY, *et al.*, 2010).

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

A CHX atua como inibidor inespecífico de MMPs alterando sua estrutura tridimensional e quelando íons metálicos (Ca^{++} , Zn^{++}), que são necessários para a sua função (MOON, 2014; STROBEL; HELLWIG, 2015). *In vitro*, a CHX é capaz de inativar todas as MMPs existentes na dentina em uma concentração de apenas 0,02%. Além disso, a CHX detém a vantagem de possuir uma elevada substantividade, que é a capacidade de se manter ativa por mais tempo (LIU *et al.*, 2011).

Ademais, as recomendações de uso variam de clorexidina a 2% com aplicação de 30 segundos à clorexidina de 0,2% com aplicação de 60 segundos (MOON *et. al.*, 2010). Assim, em relação à forma de aplicação: a CHX deve ser sempre usada como solução aquosa pura, em vez de na forma convencional de soluções para enxaguamento bucal, que podem conter conservantes o que pode afetar negativamente a ligação adesiva. Assim, soluções puras de CHX podem ser compradas ou preparadas em farmácias de manipulação (STROBEL; HELLWIG, 2015).

Quanto ao manuseio da CHX, ela pode ser administrada com muita facilidade com a ajuda de uma bolinha de algodão após o processo de condicionamento e remoção completa do ácido fosfórico. Seguindo o apropriado tempo de exposição, a cavidade é relativamente seca e assim é aplicado o sistema adesivo selecionado. O enxágue com água após a aplicação da CHX deve ser evitado, porque a água pode remover a CHX da dentina (KIM *et. al.*, 2010). Adicionalmente, componentes do sistema adesivo como o álcool ou HEMA não dissolvem a CHX e vice-versa. A CHX não prejudica as propriedades da ligação adesiva e permite a formação de uma camada híbrida (MOON *et. al.*, 2010).

De imediato, a força de união adesiva não é alterada pela aplicação da CHX, no entanto, após períodos mais longos, a estabilidade das ligações adesivas associadas ao uso de clorexidina é até mesmo, consideravelmente, melhorada (MOON *et. al.*, 2010). Assim, a aplicação da CHX após o processo de condicionamento resulta em uma diminuição significativa da degradação da camada híbrida, de modo que a ligação adesiva à dentina seja preservada por um longo tempo e os espaços vazios diminuam de forma considerável (BRESCHI *et. al.*, 2010). No entanto, pouco se sabe sobre quanto tempo a CHX pode manter seu efeito inibidor sobre as MMPs (STROBEL; HELLWIG, 2015).

Neste contexto, há tentativas de se integrar a clorexidina ao ácido fosfórico ou no próprio sistema adesivo apresentando como grande vantagem a não adição de mais um passo de trabalho para a criação de uma ligação adesiva mais estável (MOON *et. al.*, 2010). À

exemplo, um estudo *in vitro*, demonstrou que a incorporação da CHX a 2% em ácido fosfórico a 37% resulta em achados semelhantes aos obtidos com o uso de CHX como agente terapêutico. Em ambos os aspectos da aplicação da CHX, a união do sistema adesivo à dentina manteve-se estável nos seis primeiros meses, enquanto que no grupo controle desprovidos de CHX, foi verificado sinais de desintegração da camada híbrida (STROBEL; HELLWIG, 2015).

(2) MMPs X Sistemas adesivos autocondicionantes

Sistemas autocondicionantes são menos suscetíveis aos problemas de manipulação do que os sistemas de condicionamento ácido prévio, mas são inferiores a estes em relação à força da ligação adesiva, qualidade das margens da restauração e estabilidade em longo prazo (STROBEL; HELLWIG, 2015).

Nos sistemas autocondicionantes, o condicionamento ácido e a infiltração do agente de ligação acontecem simultaneamente (PASHLEY *et. al.*, 2010). Como resultado, o colágeno é menos exposto por baixo da camada híbrida, porque não há diferença na profundidade de penetração entre o ácido e os monômeros do adesivo. Assim, à primeira vista, parecem existir menos problemas relacionados aos espaços vazios para sistemas autocondicionantes do que para sistemas convencionais. No entanto, os espaços vazios também podem ocorrer nos sistemas autocondicionantes que utilizam ácidos fortes (STROBEL; HELLWIG, 2015).

Em contraste com os sistemas adesivos convencionais, sistemas autocondicionantes geralmente contêm mais monômeros hidrofílicos, produzindo um aumento da permeabilidade de água na camada híbrida e aumento da dissociação dos monômeros. Portanto, também durante o uso dos sistemas adesivos autocondicionantes há colágeno exposto que pode ser degradado hidroliticamente por ativação das MMPs (LIU *et. al.*, 2011).

Apolonio, *et. al.* (2017) investigaram os processos enzimáticos que potencialmente contribuem para a degradação da interface adesivo-dentina criada por um adesivo autocondicionante de um passo clínico. Nesse estudo foi demonstrado que as atividades de MMP-2 e MMP-9 dentro da camada híbrida aumentaram, significativamente, após a aplicação do adesivo autocondicionante de um passo (Adper Easy Bond). Além disso, esse estudo também realizou a zimografia *in situ* para localizar e identificar as atividades de MMPs presentes na camada híbrida criada pelo sistema adesivo autocondicionante de uma etapa. Os dados indicam claramente que as MMPs estão pre-

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

sentes na camada híbrida e permanecem ativas após o procedimento de hibridização.

Nos sistemas autocondicionantes apenas a integração dos inibidores de MMPs no agente de ligação permitiria uma inibição eficaz das MMPs. No entanto, um estudo verificou que a incorporação da CHX (0,05%) em um sistema adesivo autocondicionante não conseguiu evitar a diminuição da ligação adesiva durante 12 meses (STROBEL; HELLWIG, 2015). Além disso, demonstrou-se que a integração da CHX em sistemas adesivos autocondicionantes podem prejudicar as propriedades mecânicas dos agentes de ligação e da ligação adesiva à dentina (LIU *et. al.*, 2011). Assim, até agora, ainda não foi esclarecido de forma conclusiva em que grau as MMPs influenciam os sistemas adesivos autocondicionantes.

OUTRAS ENDOPEPTIDASES: CISTEÍNAS CATEPSINAS

A camada híbrida e, portanto, a força adesiva entre a resina composta e dentina é ainda mais afetada por um grupo de enzimas além das MMPs, nomeadas de cisteínas catepsinas (CCs), que são endopeptidases produzidas por vários tipos de células, incluindo os odontoblastos e células de tecido pulpar. Sua presença na dentina foi recentemente relatada e desempenha um papel na progressão da cárie, bem como na degradação da camada híbrida (BRESCHI *et. al.*, 2018). As CCs, degradam hidroliticamente a matriz extracelular, em particular o colágeno, e, como as MMPs, elas parecem estar envolvidas na degradação de colágeno exposto na parte inferior da camada híbrida (LIU *et. al.*, 2011; STROBEL; HELLWIG, 2015). As CCs também participam em múltiplos sistemas relacionados à saúde e doença no hospedeiro (por exemplo, remodelação tecidual e *turnover* da MEC e função do sistema imune). As CCs podem também participar em cascatas proteolíticas que ampliam a capacidade degradativa, potencialmente levando a danos patológicos e facilitando a invasão dos tecidos por células cancerígenas (PELÁ *et. al.*, 2014).

Existem 11 cisteínas-catepsinas humanas conhecidas atualmente: B, C, F, H, K, L, O, S, V, X e W. As CCs são enzimas que desempenham sua função em pH ácido (4,5 a 5,5), apesar dessa característica algumas CCs têm mostrado efetiva função enzimática em meio extracelular, hidrolisando e digerindo componentes da matriz orgânica não somente em pH ácido, quando se mostram mais estáveis e efetivas, mas também em pH próximo do neutro. Um

exemplo dessa característica está representado pela cisteína catepsina-B que, além de atuar como uma exopeptidase em pH ácido pode também desempenhar papel de endopeptidase em pH próximo ao neutro (6,5 a 7,4) (PEREIRA, *et. al.*, 2014).

A cisteína catepsina-K compreende 98% da atividade das catepsinas contra o colágeno e difere das MMPs e das outras CCs em sua capacidade de clivar o colágeno helicoidal em múltiplos locais e gerar múltiplos fragmentos de colágeno. Especulou-se que CCs e MMPs podem trabalhar sinergicamente e que esses dois grupos de enzimas estão localizados muito próximos de seus substratos alvo (BRESCHI *et. al.*, 2018).

Além disso, E-64 é uma molécula sintética que é capaz de inibir irreversivelmente catepsinas e, portanto, atua como inibidor específico das CCs. No entanto, estudos mostraram que a CHX, devido à sua atividade inespecífica, não apenas inativa MMPs, mas também CCs. Portanto, a CHX como agente inibidor ainda possui a vantagem de evitar a necessidade de um inibidor extra, específico, para cisteínas catepsinas (STROBEL; HELLWIG, 2015).

DISCUSSÃO

Liu *et. al.* (2011) afirmam que os sistemas autocondicionantes em contraste com os sistemas adesivos convencionais, geralmente contém mais monômeros hidrofílicos, produzindo um aumento da permeabilidade de água na camada híbrida e aumento da dissociação dos monômeros. Portanto, também durante o uso dos sistemas adesivos autocondicionantes há colágeno exposto que pode ser degradado hidroliticamente por ativação das MMPs. Corroborando com esta última afirmação, Apolonio, *et. al.* (2017), identificaram atividades de MMP-2 e MMP-9 presentes na camada híbrida criada pelo sistema adesivo autocondicionante de uma etapa. Os dados indicaram claramente que as MMPs (MMP-2 e MMP-9) estão presentes na camada híbrida e permanecem ativas após o procedimento de hibridização.

Ademais, a redução da resistência de união na interface é frequentemente acompanhada por alterações morfológicas que revelam a desnaturação parcial ou completa de seus constituintes, isto é, dos compósitos de resina, dos sistemas de união e da dentina modificada pelo procedimento adesivo. O comprometimento isolado, ou em conjunto, desses componentes são os responsáveis por reduzir a sobrevida das restaurações adesivas (CARRILHO *et. al.*, 2007). A água é o maior causador da degradação do colágeno. Dentro da camada híbrida, dois modos de degradação são observados: falta de resina

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

e sistema adesivo entre os espaços interfibrilares e fibras colágenas desprotegidas (HUANG *et al.*, 2018).

O conhecimento de que a ação das metaloproteinases da matriz extracelular degrada a camada híbrida, possibilitou a realização de estudos com substâncias capazes de interferir nessa degradação. As MMPs são secretadas como pró-enzimas inativas e, quando ativadas, atuam na degradação da fibrila de colágeno, da elastina e de componentes da matriz extracelular (CARRILHO *et al.*, 2007).

Sabe-se que este grupo de enzimas (MMP-2; MMP-8; MMP-9 e MMP-20), zinco e cálcio dependentes, são ativadas pela queda do pH, dessa maneira quando o condicionador ácido ou os monômeros ácidos dos sistemas autocondicionantes são aplicados essas enzimas se tornam ativas (MARTINS; VASCONCELOS; PORTELA, 2014). Strobel & Hellwig (2015), confirmou que as MMPs são ativadas em pH ácido abaixo de 4,5 o que as tornam enzimas totalmente funcionais e capazes de degradar as fibras colágenas da camada híbrida.

Dessa forma, as MMPs existentes são ativadas tanto pela aplicação do ácido fosfórico (pH = 0,4) quanto pelos monômeros ácidos (PH = 2-2,8) contido no adesivo. No entanto, Pereira; Anauate-Netto; Gonçalves, (2014) e Ou, Q. et al. (2018) falam que a atividade das MMPs é inicialmente inativada pelo ácido fosfórico ou pela aplicação de sistemas adesivos autocondicionantes, e que posteriormente é ativada pela lavagem do ácido ou pela polimerização do adesivo. Consequentemente, o colágeno exposto é degradado por ativação das MMPs na parte inferior da camada híbrida, que gradualmente se desintegra devido ao crescimento e à fusão de porosidades de tamanho nanométrico. Sugere-se com base na participação das MMPs na progressão da cárie dentária, que alterações no pH podem ativar as MMPs. Segundo Pereira; Anauate-Netto; Gonçalves, (2014), estudos de zimografia revelam que a exposição de MMPs a condições de relativa acidez (pH 2,3 a 5,5) seguida da neutralização (pH 6,0 a 7,5) conduz ao aumento relativo da atividade gelatinolítica dessas enzimas.

Além disso, foi descoberto que a atividade collagenolítica não ocorre somente por ação das MMPs, mas também da atividade de outro grupo de proteases chamadas de cisteína catepsinas (PEREIRA; ANAUATE-NETTO; GONÇALVES, 2014).

A degradação das fibrilas de colágeno expostas na união resina-dentina, embora inevitável, pode ser atenuada por substâncias sintéticas que mimetizam a ação dos inibidores biológicos das MMPs. Uma dessas substância é a clorexidina. O digluconato de clorexidina é um eficaz agente antimicrobiano, de amplo espectro, que tem se mostrado efetivo na inibição de pelo menos três tipos de metalo-

proteínase MMP-2, MMP-8 e MMP-9 (KOVALEK, 2008). Inibindo as metaloproteínases, ocorrerá redução da solubilidade das fibrilas de colágeno em meio aquoso. A aplicação da clorexidina à dentina entre o condicionamento ácido e a aplicação do sistema adesivo parece impedir, ou pelo menos retardar, a degradação das fibras colágenas expostas na parte inferior da camada híbrida. Isto resulta numa união mais estável entre resina e dentina ao longo do tempo (RICCI *et. al.*, 2010).

A clorexidina também pode ser um complemento útil para a reidratação da dentina, preservando a umidade necessária para manter a rede de colágeno expandida (SOARES, 2008). Quando a clorexidina é aplicada após o condicionamento ácido o resultado é a preservação da integridade do colágeno dentro da camada híbrida *in vivo* confirmando o envolvimento direto das metaloproteínases no processo de degradação do colágeno (MAZZONI *et. al.*, 2013).

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram bons resultados na inibição da degradação sub-clínica de camadas híbridas quando há aplicação de soluções de clorexidina a 2% sobre a dentina condicionada com ácido fosfórico e previamente a utilização de um sistema adesivo convencional de dois passos. Também tem sido demonstrado que a aplicação de soluções de clorexidina sobre a dentina condicionada não influencia negativamente na resistência de união imediata de sistemas adesivos a este substrato (CARRILHO *et. al.*, 2007; CAMPOS *et. al.* 2009).

No estudo *in vitro* de Zheng & Chen (2017) foram comparados diferentes inibidores de MMPs, sendo um deles a clorexidina 2%, que foi aplicada após o condicionamento ácido e antes da aplicação do adesivo e assim foram testadas a força de ligação e a atividade das MMPs. Os resultados revelaram que o grupo da clorexidina apresentou fibras colágenas mais constantes e protegidas no período de 24 horas e após 3 meses. Além disso, o adesivo foi capaz de penetrar ainda mais na rede de colágeno aumentando o vínculo de adesividade e melhorando a força de ligação. Dessa maneira, essas características revelaram que, ao impedir a atividade das MMPs, podemos alcançar uma camada híbrida mais espessa e resistente.

Em contraste, Ou, Q. *et al.* (2018) realizaram um estudo *in vitro* para analisar os efeitos inibitórios da clorexidina 2% sobre as MMPs e a nanoinfiltração da camada híbrida quando a clorexidina foi aplicada sobre a dentina condicionada. O estudo revelou que a clorexidina pode preservar a integridade do colágeno durante pelo menos 6 meses, mas esta integridade colágena foi degradada após 1 ano, diminuindo, portanto, a força de adesão e aumentando a nanoinfiltração na camada híbrida.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteínases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

Segundo Favetti *et al.* (2017) e Breschi *et al.* (2018), a clorexidina aplicada na superfície da dentina em concentração igual a 0,1%, ou maior, pode melhorar os valores de resistência de união a longo prazo, reduzindo a degradação mediada pelas MMPs. O estudo de Favetti *et al.* (2017) ainda cita uma revisão sistemática que demonstrou na maioria dos estudos que o pré-tratamento da dentina condicionada com clorexidina apresentou uma menor redução na resistência de união adesiva.

Ademais, Breschi *et al.* (2018) citaram que a inibição das MMPs resulta na melhoria da integridade geral de camada híbrida, menor aumento da nanoinfiltração e maior durabilidade da força de adesão.

Favetti *et al.* (2017) realizaram um estudo prospectivo randomizado e controlado com o objetivo de avaliar o efeito do pré-tratamento com digluconato de clorexidina 2% como coadjuvante na retenção de restaurações de lesões cervicais não cariosas acompanhadas por um período de 36 meses. Os achados deste estudo mostraram que não houve diferença na retenção da restauração e taxas de falha entre o grupo que usou clorexidina e o grupo controle. Portanto, a hipótese de que a inibição das MMPs pela clorexidina poderia proporcionar melhor desempenho clínico nas restaurações não foi confirmada nesse estudo. Os autores acrescentaram que mesmo a clorexidina apresentando um efeito satisfatório na diminuição da degradação das fibras colágenas da camada híbrida, ela não pode aumentar a retenção de restaurações de lesões cervicais não cariosas, pois a falha desse tipo de restauração não pode ser relacionada, exclusivamente, ao tratamento de inibição de MMPs. Procedimentos restauradores em lesões cervicais não cariosas envolve um tratamento multifatorial envolvendo hábitos orais e remoção do fator etiológico e, portanto, conseguindo englobar todos esses fatores pode-se ter o sucesso da restauração.

A adição de digluconato de clorexidina no condicionador ácido é uma excelente ferramenta para aumentar a estabilidade das fibrilas de colágeno na camada híbrida contra as MMPs, sem a necessidade de medidas adicionais para o protocolo de ligação resina-dentina, isso porque, a clorexidina pode inibir as proteases tanto em meio aquoso quanto associado ao ácido (STANISLAWCZUK *et al.*, 2009).

Com relação ao uso da clorexidina associada aos sistemas adesivos não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos valores médios de resistência de união de um sistema autocondicionante simplificado quando aplicado à dentina hígida na presença de clorexidina 0,2% e 2%. O mesmo foi observado para um sistema autocondicionante de dois passos (CAMPOS *et al.* 2009).

No entanto, Strobel & Hellwig, (2015) verificaram que a incorporação da CHX (0,05%) em um sistema adesivo autocondicionan-

te não conseguiu evitar a diminuição da ligação adesiva durante 12 meses. Além disso, Liu *et al.* (2011) demonstraram que a integração da CHX em sistemas adesivos autocondicionantes podem prejudicar as propriedades mecânicas dos agentes de ligação e da ligação adesiva à dentina.

Sugere-se baseado nos estudos de Suzuki (2015), que a CHX prejudique a resistência de união desses adesivos da mesma forma que ela prejudica a resistência de união do cimento autoadesivo U200 – 3M ESPE, na qual, a interação da clorexidina (composto catiônico) com o fosfato da hidroxiapatita (composto aniônico) formam precipitados criando uma barreira física entre a dentina e o adesivo/cimento ou material resinoso impedindo uma boa adesão. Porém, até agora, ainda não foi esclarecido de forma conclusiva em que grau as MMPs influenciam os sistemas adesivos autocondicionantes.

Segundo Hebling *et al.* (2005) e Carrilho *et al.* (2007), a aplicação ou não da CHX a 2% não influenciou nos valores de resistência imediata de união. Já quando a aplicação da CHX foi avaliada ao longo do tempo, os autores destes estudos são unânimes em apontar os benefícios causados pela sua aplicação, como menor degradação da camada híbrida, e, conseqüentemente, longevidade da restauração. Porém, Huang, B. *et al.* (2018) e Ou, Q. *et al.*, (2018) relataram que o uso de CHX como um inibidor da atividade de MMPs mostrou apenas resultados positivos à curto prazo, sendo assim, a degradação da camada híbrida torna-se inevitável e a longevidade da restauração não influenciada pelo seu uso.

Soares *et al.* (2008) verificaram que a clorexidina promoveu uma melhor exposição das fibrilas colágenas da camada híbrida devido a hidratação melhorando a penetração do sistema adesivo e resultando numa menor quantidade de fibrilas desprotegidas, menor degradação e preservação da camada híbrida.

Em suma, as MMPs dentinárias desempenham um papel importante na degradação das fibras de colágeno expostas na camada híbrida e essas enzimas podem ser inibidas pela ação da clorexidina. Apesar disso, o processo de degradação da camada híbrida é inevitável, pois pode ser afetado por outros fatores incluindo atividade salivar e bacteriana, absorção de água, contração de polimerização e dissociação dos monômeros resinosos. Isso indica a importância de novos estudos investigando os mecanismos de degradação interfacial para definir estratégias visando melhorar a qualidade interfacial e a bioestabilidade, e, em última análise, para aumentar a longevidade das restaurações em resina composta (HUANG *et al.*, 2018).

Nesse contexto, pode-se sugerir que o uso da clorexidina no procedimento adesivo restaurador, além de sua conhecida ação antimi-

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

crobiana e não afetar a resistência de união à dentina pode reduzir a degradação das fibras colágenas através da inibição das MMPs, porém não há evidências científicas suficientes para assegurar que a inibição das MMPs pela clorexidina tem a capacidade de garantir uma maior longevidade adesiva às restaurações de resina à longo prazo. Mais estudos precisam ser realizados para descobrir qual a melhor concentração, bem como, qual o melhor protocolo de clorexidina a ser utilizado, em associação com os sistemas adesivos convencionais e autocondicionantes e a sua influência na resistência de união ao longo do tempo, já que até o momento o período máximo foi de até mais ou menos 3 anos.

CONCLUSÃO

Ao usar sistemas adesivos convencionais podemos aplicar uma solução aquosa pura de CHX (0,2% por 60s ou 2% por 30s) como inibidor terapêutico após o condicionamento ácido e antes da administração do adesivo que vai retardar o processo de degradação da camada híbrida e melhorar a estabilidade em longo prazo da ligação adesiva a dentina. Porém, a utilização da CHX não é capaz de impedir completamente a degradação da camada híbrida, mas é um importante passo para uma adesão mais duradoura e estável entre a dentina e resina composta. Além disso, a CHX devido à sua atividade inespecífica, não apenas inativa as MMPs, mas também as cisteínas catépsinas (CCs). Portanto, a CHX como agente inibidor ainda possui a vantagem de evitar a necessidade de um inibidor extra, específico, para CCs.

REFERÊNCIAS

- ANUSAVICE, K. J.; SHEN, C.; RAWLS, H. R. **PHILLIPS - Materiais dentários**, 12^a ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2013.
- APOLONIO, F. M.; MAZZONI, A.; ANGELONI, V.; SCAFFA, P. M. C.; SANTI, S.; SABOIA, V. P. A.; et al. Effect of a one-step self-etch adhesive on endogenous dentin matrix metalloproteinases. Scandinavia. **Eur J Oral Sci**. Copenhagen, v. 2, n. 125, p- 168-172. Abri. 2017.
- BISPO, L. B.; Sistemas adesivos: evolução e perspectivas – Revisão de Literatura. **Revista de Faculdade de Odontologia da UFBA**, Salvador, v.7, n.4, p. 286-296, 2016.
- BRESCH, I. L.; MARTIN, P.; MAZZONI, A.; NATO, F.; CARRILHO, M.; TJÄDERHANE, L.; et al. Use of a specific MMP-inhibitor (galardin) for preservation of hybrid layer. University of Trieste, Trieste, Italy. **Dent Mater**. Copenhagen, v. 26, n.6, p. 571-578. Jun. 2010.
- BRESCHI, L.; MARAVIC, T.; CUNHA, S. R.; COMBA, A.; CADENARO, M.; TJÄDERHANE, L. et al. Dentin bonding systems: From dentin collagen structure to bond preservation and clinical applications. **Dental Materials Journal**, Tokyo, v.34, n. 1, p. 78-96, 2018.
- CAMPOS, E. A.; CORRER, G. M.; LEONARDI, D. P.; BARATOFILHO, F.; GONZAGA, C. C.; ZIELAK, J. C.; Chlorhexidine diminishes the loss of bond strength over time under simulated pulpal pressure and thermo-mechanical stressing. Programa De Mestrado Em Ciências, Universidade Positivo, Brasil. **J Dent**. Bristol, v. 2, n.32, p. 108-114. 2009.
- CARRILHO, M. et al. State of the art etch-and-rinse adhesives. University of Trieste, Trieste, Italy. **Dent Mater**, Tokyo, v. 27, n. 1, p. 1-16, jan. 2010.
- CARRILHO, M. R. O.; GERALDELI, S.; TAY, F.; DE GOES, M. F.; CARVALHO, R. M.; TJÄDERHANE, L. et al. In vivo Preservation of the Hybrid Layer by Chlorhexidine. **J Dent Res**. Amsterdam, v. 6, n.86, p. 529-533. Jun. 2007.
- FAVETTI, M.; SCHROEDER, T.; MONTAGNER, A. F.; CORREA, M. B.; PEREIRA-CENCI, T.; CENCI, M. S. Effectiveness of pre-treatment with chlorhexidine in restoration retention: A 36-month follow-up randomized clinical trial. Programa De Mestrado Em
- MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteínases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

Ciências, Universidade Positivo, Brasil. **J Dent**. Bristol, v. 1., n. 60, p. 44-49. mai. 2017.

FERREIRA, A. C. Diferentes estratégias para a preservação da camada híbrida: uma revisão de literatura. **JOAC**, Quixadá, v.2, n. 2, 2016.

GIROTTO, A. C. **Efeito de uma solução antioxidante na resistência da união da dentina tratada com hipoclorito de sódio e diferentes sistemas adesivos**. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas. São Paulo, 2015.

HEBLING, J.; PASHLEY, D. H.; TJÄDERHANE, L.; TAY, F. R. Chlorhexidine arrests subclinical degradation of dentin hybrid layers in vivo. São Paulo, Brasil. **J Dent Res**. Thousand Oaks, v. 8, n. 84, p. 741-746. 2005.

HUANG, B.; CVITKOVITCH, D. G.; SANTERRE, J. P.; FINER, Y. Biodegradation of resin-dentin interfaces is dependent on the restorative material, mode of adhesion, esterase or MMP inhibition. **Dental Materials Journal**, Tokyo, v. 34, n. 9, p. 1253-1262, 2018.

KIM, J.; UCHIYAMA, T.; CARRILHO, M.; AGEE, K. A.; MAZZONI, A.; BRESCHI, L. et al. Chlorhexidine binding to mineralized versus demineralised dentin powder. **Dent Mater**. Copenhagen, v. 26, n.8, p. 771-778. ago. 2010.

KOVALEK, L. Influência do uso da clorexidina na resistência de união de sistemas adesivos. **Rev de Pós Grad**. v.2, n.15, p. 110-116. 2008.

LI, F.; MAJD, H.; WEIR, MD.; AROLA, D. D.; XU, H. H. K.; Inhibition of matrix metalloproteinase activity in human dentin via novel antibacterial monomer. **Dent Mater**, Copenhagen, v. 31, n. 3, p. 284-292, mar. 2014.

LIU, Y.; TJÄDERHANE, L.; BRESCHI, L.; MAZZONI, A.; LI, N.; Mao, J. et al. Limitations in bonding to dentin and experimental strategies to prevent bond degradation. **J Dent Res**, São Thousand Oaks, v. 90, n. 8, p. 953-968. Ago/Out. 2011.

LOBO, T. R. S. **Influência do uso do digluconato de clorexidina como inibidor de metaloproteinases na resistência adesiva e dureza da camada híbrida e camada de adesivo**. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2013.

MARTINS, D. O.; VASCONCELOS, M. R.; PORTELA, A. I. P. Agentes antimicrobianos nos sistemas adesivos. **Revista Brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, v.71, n. 2, p.130-134, 2014.

MARTINS, G. C.; FRANCO, A. P. G. O.; MALUF, D. R.; GOMES J. C.; GOMES O. M. M. Adesivos Dentinários. **Revista Gaúcha de Odontologia**, Campinas, v. 56, n. 4, p. 429-436, 2008.

MAZZONI, A.; NASCIMENTO, F. D.; CARRILHO, M.; TERSARIOL, I.; PAPA, V. TJÄDERHANE, L. et al. MMP activity in the hybrid layer detected with in situ zymography. São Paulo, Brasil. **J Dent Res**, Thousand Oaks, v. 5, n.91, p. 467-472, mai. 2012.

MOBARAK, E.; SEYAM, R. Interfacial Nanoleakage and Bonding of SelfAdhesive Systems Cured with a Modified-Layering Technique to Dentin of Weakened Roots. Estados Unidos. **Oper Dent**, v. 38, n.5, p.154-165. Set/Out. 2013.

MOON, P. C; WEAVER, J.; BROOKS, C. N. Review of matrix metalloproteinases' effect on the hybrid dentin bond layer stability and chlorhexidine clinical use to prevent bond failure. Estados Unidos. **Open Dent J**. v. 4, n.1, p. 147-152. Jul. 2010.

NAGEM FILHO, H.; FARES, N. H.; FIUZA, C.T.; NAGEM, H. D.; COUTO, M. G. P. Sistemas Adesivos – Classificação. **Full Dentistry in Science**, São José dos Pinhais, v. 5, n. 20, p. 655-660, 2014.

NAVARRO, V. P.; NELSON FILHO, P.; SILVA, L. A. B.; FREITAS, A. C. A participação das metaloproteínas da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. **Revista de Odontologia da UNESP**, Araçatuba, v. 35, n. 4, p. 233-238, 2006.

OU Q, H. U; Y, Y. A. O. S.; WANG, Y.; LIN, X. Effect of matrix metalloproteinase 8 inhibitor on resin–dentin bonds. **Dent Mater**. Copenhagen, v. 5, n. 34, p. 756-763. Mai. 2018.

PASHLEY, D. H; TAY, F. R.; BRESCHI, L.; TJÄDERHANE, L.; CARVALHO, R. M.; CARRILHO, M. et al. State of the art etch-and-rinse adhesives. **Dent Mater**, Copenhagen, v. 27, n. 1, p. 1-16, jan. 2010.

PELÁ, V. T; ZARELLA, B. L; CHARONE, S; BALDINI, C. C. A.; KATO, M. T.; BUZALAF, M. A. R. Efeito das metaloproteínas da matriz e cisteína-catepsinas na progressão da erosão dentinária. **SII-CUSP 2014 – 22º Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP**, São Paulo, 2014.

PEREIRA, J. C.; ANAUATE-NETTO, C.; GONÇALVES, S. A. **Dentística: uma Abordagem Multidisciplinar**, 6^a ed. São Paulo: Artes Médicas, 2014.

PEREIRA, V. P.; ASQUINO, N.; APELLANIZ, D.; BUENO, R. L.; TAPIA, G.; BOLOGNA, M. R. Metaloproteínas de la matriz extracelular (MMPs) en Odontología. **OdontoEstomatologia**, Uruguai, v.18, n. 28, p.20-29, 2016.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteínas da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

MEDEIROS, Ayala Formiga *et al.* Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1127-1149, 2019.

REIS, A.; LOGUERCIO, A. D. *Materiais Dentários Restauradores Diretos: dos Fundamentos à Aplicação Clínica*, 1ª ed. São Paulo: Santos Editora, 2007.

RICCI, H. A.; SANABE, M. E.; DE SOUZA, C. C.; PASHLEY, D. H.; Hebling J. Chlorhexidine increases the longevity of in vivo resin-dentin bonds. *Scandinavia. Eur J Oral Sci.* Copenhagen, p. 118:411. 2010.

RUSSO, E. M. A & cols. **Fundamentos de Odontologia: Dentística Restauradora Direta**, 1ª ed. São Paulo: Editora Santos, 2010.

SANTANA, L. G. **Efeito da solução de clorexidina na adesão dentinária: uma revisão de literatura**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) -União Metropolitana de Educação e Cultura – UNIME. Lauro de Freitas/BA, 2017.

SOARES CJ. Effect of Chlorhexidine Application on Microtensile Bond Strength to Dentin. *Seattle. Oper Dent.* v. 2, n.33, p. 183-188. 2008.

SOFAN, E.; SOFAN, A.; PALAIA, G.; TENORE, G.; ROMEO, U.; MIGLIAU, G. Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type. *Annali di Stomatologia*, Roma, v. 8, n.1, p.1-17, 2017.

STANISLAWCZUK R, AMARAL RC, ZANDER-GRANDE C, GAGLER D, REIS A, LOGUERCIO AD. Chlorhexidine-containing Acid Conditioner Preserves the Longevity of Resin-dentin Bonds. *Seattle. Oper Dent*, v. 34, n. 4, p. 481-490, Jul-Ago. 2009.

STROBEL, S.; HELLWIG, E. The effects of matrix metalloproteinases and chlorhexidine on the adhesive bond. *Swiss Dental Journal SSO*, Suíça, v. 125, n. 2, p.134-140, 2015.

SUZUKI TYU. **Análise da interface adesiva entre pinos de fibra de vidro e dentina intrarradicular submetida à irrigação com diferentes agentes condicionantes** [Tese]. Araçatuba, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 2015.

TEZVERGIL-MUTLUAY, A.; PASHLEY, D. H.; MUTLUAY, M. M. Long-term durability of dental adhesives. *Current Oral Health Report*, Suíça, v. 2, n. 4, p.174-178, 2015.

ZHENG, P.; CHEN, H. Evaluate the effect of different mmpps inhibitors on adhesive physical properties of dental adhesives, bond strength and mmp substarte activity. *Scientific Reports*, London, v. 7, n. 1, p. 49-75, 2017.

