



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS VIII – PROFESSORA MARIA DA PENHA – ARARUNA  
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIA E SAÚDE  
CURSO DE ODONTOLOGIA

**AYALA FORMIGA MEDEIROS**

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

**ARARUNA/PB**

**2018**

**AYALA FORMIGA MEDEIROS**

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

Trabalho de conclusão de curso apresentado à banca avaliadora do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para conclusão de curso.

**Área de concentração:** Materiais Dentários / Dentística

**Orientador:** Prof. Dr. Rodrigo Gadelha Vasconcelos

**ARARUNA/ PB**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

M488e Medeiros, Ayala Formiga.  
Os efeitos das metaloproteinases da matriz extracelular -  
mmps e da clorexidina no mecanismo de adesão dentária  
[manuscrito] / Ayala Formiga Medeiros. - 2018.  
53 p. : il. colorido.  
Digitado.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em  
Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de  
Ciências, Tecnologia e Saúde , 2018.  
"Orientação : Prof. Dr. Rodrigo Gadelha Vasconcelos ,  
Coordenação do Curso de Odontologia - CCTS."  
1. Odontologia. 2. Materias dentários. 3. Resina. I. Título  
21. ed. CDD 617.6

AYALA FORMIGA MEDEIROS

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

Trabalho de conclusão de curso (TCC)  
apresentado ao Departamento do  
Curso de Odontologia como parte dos  
requisitos para o título de Bacharel em  
Odontologia outorgado pela  
Universidade Estadual da Paraíba -  
UEPB

Aprovado em: 11/09/2018.

**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Dr. Rodrigo Gadelha Vasconcelos (Orientador)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Marcelo Gadelha Vasconcelos

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Campos

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente à Deus, por ter me concedido saúde, força e disposição para cursar uma universidade e fazer o trabalho de conclusão de curso. Sem ele, nada disso seria possível. Também sou grata ao senhor por ter dado saúde aos meus familiares e tranquilizado o meu espírito nos momentos mais difíceis da minha trajetória acadêmica até então.

Agradeço aos meus pais **Elizete** e **Abimael**, pelo amor, confiança, zelo, generosidade e exemplo. Obrigada por estarem sempre presentes como a força que me impulsiona a ser uma pessoa melhor, quero honrar e ser motivo de orgulho para vocês sempre.

Meus agradecimentos ao meu irmão **Anderson**, aos meus tios e tias e a minha avó **Gercina** que de alguma forma também contribuíram para que o sonho da faculdade se tornasse realidade.

Obrigada ao meu namorado **Gabriel**, que me estimulou e reconheceu a minha capacidade durante todo o curso e compreendeu minhas ausências pelo tempo dedicado aos estudos.

Agradeço ao meu orientador **Prof. Dr. Rodrigo Gadelha Vasconcelos** pela disponibilidade a mim sempre oferecida. Obrigada pela confiança e conhecimentos compartilhados. Além de competente profissional, o senhor também é compreensivo, fico feliz em ter trilhado essa etapa ao seu lado.

À todos os **docentes da UEPB/Araruna**, por não medir forças para passar da melhor forma os conhecimentos sobre a odontologia, por sempre estarem nos incentivando a sermos profissionais humanos e dedicados ao paciente e por serem os nossos melhores exemplos de profissionais. Agradeço a vocês por tudo, muito obrigada.

Sou grata também aos amigos da graduação que conquistei durante os cinco anos de curso, que sempre estiveram ao meu lado, que dividiram comigo os momentos de angústia, vitórias e alegrias e que nunca me deixaram ser vencida pelo cansaço. Então, **Ingridy, Elyda, Júlia, Maxsuel, Taísa, Andressa, Nyhédia, Sabrina,**

**Aninha, João Henrique**, em especial **Thays** (minha dupla de clínica e companheira da vida) e **Wellinton** (que sempre esteve comigo nas produções acadêmicas) meu muito obrigado, vocês são pessoas que mesmo que a vida nos afaste vou levar no coração e lembrar com carinho sempre.

À todos que participaram dessa jornada,

**MEU MUITO OBRIGADO!**

## **OS EFEITOS DAS METALOPROTEINASES DA MATRIZ EXTRACELULAR - MMPs E DA CLOREXIDINA NO MECANISMO DE ADESÃO DENTÁRIA**

### **RESUMO**

A adesão da resina à dentina ocorre pela formação da camada híbrida, a sua degradação ocasiona a perda da resistência de união da resina à dentina que influencia diretamente na longevidade da restauração. Após o condicionamento ácido, o sistema adesivo deveria penetrar em toda a dentina descalcificada. Como isso nem sempre ocorre, fibras colágenas ficam desprotegidas e suscetíveis ao ataque das metaloproteinases (MMPs), enzimas presentes na própria dentina, que, reativadas pelo ácido fosfórico ou pelos monômeros ácidos dos adesivos autocondicionantes iniciam a degradação. Estudos demonstraram que a aplicação da clorexidina (CHX) à dentina, após o condicionamento ácido e previamente à aplicação do sistema adesivo, impede, ou, pelo menos, retarda a degradação das fibras de colágeno da camada híbrida. Através da revisão de literatura, este trabalho buscou esclarecer o efeito das MMPs na degradação da camada híbrida e os efeitos da clorexidina no processo de adesão. Chegou-se a conclusão que a ligação adesiva à dentina diminui com o passar dos anos devido, em partes, devido à ação das MMPs, que degradam o colágeno não infiltrado por monômeros adesivos na parte mais profunda da camada híbrida. Além disso, foi verificado que utilizando a clorexidina como inibidor terapêutico em sistemas adesivos convencionais, essas enzimas são inibidas e a ligação adesiva à dentina pode ser mantida estável por um período de tempo mais longo.

**Palavras-chave:** Adesão. MMPs. Clorexidina.

## **THE EFFECTS OF METALOPROTEINASES OF THE EXTRACELLULAR MATRIX - MMPs AND CHLOREXIDINE IN THE DENTAL ADHESION MECHANISM**

### **ABSTRACT**

The adhesion of the resin to the dentin occurs by the formation of the hybrid layer, its degradation causes loss of bond strength of the resin to the dentin that directly influences the longevity of the restoration. After the acid conditioning the adhesive system should penetrate all decalcified dentin, as it does not always occur, collagen fibers stay deprotected and become sensitive to the attack of metalloproteinases (MMPs), enzymes present in the dentin itself, that, are reactivated by phosphoric acid or monomers acids of self-etching adhesives, initiate its degradation. Studies have shown that the application of chlorhexidine (CHX) to dentin, after acid etching and previously to the application of the adhesive system, prevents, or at least, slows degradation of the collagen fibers of the hybrid layer. Through the literature review, this work sought to clarify the effect of MMPs on the degradation of the hybrid layer and the effects of chlorhexidine in the adhesion process. It has been concluded that adhesive bonding to the dentin decreases over the years, due in part as MMPs, which degrade the collagen not infiltrated by adhesives monomers in the innermost part of the hybrid layer. In addition, it was verified that using chlorhexidine as a therapeutic inhibitor in conventional adhesive systems, enzymes are inhibited and adhesive bond to the dentin can be maintained for a longer period of time.

**Key words:** Adhesion. MMPs. Chlorhexidine.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	<b>Página</b>
<b>Quadro 1.</b> Distribuição dos artigos encontrados de acordo com os critérios de busca (palavras-chave) utilizados em cada uma das bases de dados.	14
<b>Quadro 2.</b> Distribuição dos livros utilizados com a temática da revisão.	17
<b>Figura 1.</b> Esquema de ativação das MMPs. As MMPs são secretadas na forma inativa (zimogênio). Uma vez que o pró-domínio é removido pela clivagem na região entre o pró-domínio e o domínio catalítico, a enzima torna-se ativa. Fonte: PEREIRA, J. C.; ANAUATE-NETTO, C.; GONÇALVES, S. A. (2014).	27
<b>Figura 2.</b> Área de degradação de MMPs na ligação entre dentina e adesivo. Fonte: STROBEL, S; HELLWIG, E. (2015).	30
<b>Figura 3.</b> Representação esquemática do efeito da clorexidina (CHX) nas MMPs: A CHX quela os íons metálicos necessários para a ativação e função das MMPs. Fonte: STROBEL, S; HELLWIG, E. (2015).	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>MMPs</b>	Metaloproteinases da matriz extracelular
<b>JAD</b>	Junção amelo-dentinária
<b>MET</b>	Microscopia eletrônica de transmissão
<b>MEC</b>	Matriz extracelular
<b>TIMPs</b>	Inibidores teciduais de metaloproteinases
<b>IL-1</b>	Interleucina – 1
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	Fator de crescimento transformante alfa
<b>CHX</b>	Clorexidina
<b>CCs</b>	Cisteínas catepsinas
<b>Zn<sup>++</sup></b>	Íons zinco
<b>Ca<sup>++</sup></b>	Íons cálcio
<b>10-MDP</b>	10- metacrilóiloxidecil dihidrogenofosfato

## DEFINIÇÕES DE TERMOS

<b>Energia de superfície:</b>	É o valor que representa a interação física do sólido com outros componentes (ANDRADE, A. O. et al., 2016).
<b>Hidroxiapatita:</b>	A hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , é o constituinte mineral natural dos ossos. Representa de 30 a 70% da massa óssea e dos dentes (MAVROPOULOS, E., 1999).
<b>Fibrilas de colágeno (fibras colágenas):</b>	São estruturas constituídas de colágeno, que é sintetizado e secretado por células do tecido conjuntivo, principalmente pelos fibroblastos, células do tecido ósseo e do tecido cartilaginoso, assim como por células de outros tecidos. A proteína mais comum desta família é o colágeno tipo I (JUNQUEIRA, I. C. U.; CARNEIRO, J., 2013).
<b>Dentina peritubular ou intratubular:</b>	Dentina que recobre internamente as paredes dos túbulos dentinários. É hipermineralizada e é formada durante toda a vida (SILVA, LUND, 2016).
<b>Dentina intertubular:</b>	Dentina que ocupa os espaços entre os túbulos dentinários, ou seja, por fora dos túbulos (SILVA, LUND, 2016).
<b>Camada híbrida:</b>	Camada formada pela infiltração de monômeros resinosos do sistema adesivo na camada superficial de dentina previamente desmineralizada e posteriormente polimerizada (REIS, Alessandra; LOGUERCIO, Alessandro, 2007).
<b>Smear layer:</b>	Camada presente nos preparos cavitários, composto por remanescentes do substrato dentário seccionado, sangue, saliva, bactérias, óleo do instrumento rotatório odontológico, que se ligam a dentina intertubular e penetram nos túbulos dentinários (REIS, Alessandra; LOGUERCIO, Alessandro, 2007).

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	
DEFINIÇÃO DE TERMOS	
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
2.1. OBJETIVO GERAL	13
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
<b>3. METODOLOGIA</b>	<b>14</b>
<b>4. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>19</b>
4.1. ADESÃO AOS SUBSTRATOS DENTÁRIOS	19
<b>4.1.1. Adesão ao esmalte</b>	<b>19</b>
<b>4.1.2. Adesão à dentina</b>	<b>20</b>
4.2. CLASSIFICAÇÃO DOS ADESIVOS	21
4.3. FATORES ENVOLVIDOS NA DEGRADAÇÃO DA CAMADA HÍBRIDA	24
4.4. METALOPROTEINASES DA MATRIZ EXTRACELULAR (MMPS)	25
4.5. MMPS EM TÉCNICAS ADESIVAS	29
4.6. OUTRAS ENDOPEPTIDASES: CISTEÍNAS CATEPSINAS	34
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>36</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>44</b>
<b>7. REFERÊNCIAS</b>	<b>45</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Antes do surgimento do condicionamento ácido do esmalte e do desenvolvimento dos sistemas adesivos dentinários, as restaurações dos preparos cavitários só podiam ser realizadas por meio das 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 (BUSATO et al., 2005; REIS, Alessandra; LOGUERCIO, Alessandro, 2007; Phillips, 2013). Portanto, os sistemas adesivos modificaram a prática da odontologia alterando não apenas os conceitos relacionados aos preparos cavitários, como também possibilitou uma maior preservação da estrutura dental remanescente sadia (BUSATO et al., 2005; REIS, Alessandra; LOGUERCIO, Alessandro, 2007; CONCEIÇÃO et al., 2007; FONSECA, 2014; BARATIERI, L.N. et al. 2015; SOFAN, E. et al. 2017).

Afirma-se que o primeiro e grande impulso da era adesiva foi a partir da realização do condicionamento ácido em esmalte, este 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, Alessandra; LOGUERCIO, Alessandro, 2007; MARTINS; G.C. 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 à 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, T.R.S., 2013).

Caso a rede de fibrilas colágenas fiquem expostas, ou seja, não estejam 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. Sendo assim,

estas MMPs, podem ser reativadas pela dissolução mineral 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 (ABIDO, R. M. S., 2011; SANTANA, L.G., 2017).

Estudos demonstraram que o uso da clorexidina, em dentina condicionada por ácido, previamente à aplicação do sistema adesivo parece retardar a degradação da interface resina-dentina, mantendo a integridade da restauração por mais tempo. Este efeito estaria relacionado à capacidade da clorexidina de inibir a ação das MMPs na degradação da interface adesiva após a conclusão da restauração (ABIDO, R. M. S., 2011; FERREIRA, A.C. et al, 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, uma vez que a adesão proporcionada pelos sistemas adesivos é a responsável pela durabilidade das restaurações de resina composta.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão de literatura sobre o efeito das MMPs na degradação da camada híbrida e os efeitos da clorexidina no processo de adesão.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Discutir o processo de formação e degradação da camada híbrida correlacionando com as MMPs;
- Discutir os efeitos da clorexidina no processo de adesão dentinária.

### 3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura por meio de uma busca bibliográfica publicados nas bases de dados PUBMED/ MEDLINE, SCIELO e GOOGLE ACADÊMICO, sendo utilizados estudos publicados no período entre janeiro de 2003 até dezembro de 2018. A estratégia de busca foi realizada por meio da utilização dos descritores elencados no quadro 1.

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. Dentre os critérios observados para a escolha dos artigos foram considerados os seguintes aspectos: disponibilidade do texto integral do estudo de forma gratuita e a clareza no detalhamento metodológico utilizado do mesmo.

Após a seleção dos artigos, os mesmos foram avaliados e classificados em elegíveis (estudos que apresentaram relevância clínica e tinham possibilidade de serem incluídos na revisão) e não elegíveis (estudos sem relevância, sem possibilidade de inclusão na revisão).

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, que podem ser observados no quadro 2.

**Quadro 1:** Distribuição dos artigos encontrados de acordo com os critérios de busca (palavras-chave) utilizados em cada uma das bases de dados.

<b>Base de dados</b>	<b>Palavras-chaves</b>	<b>Resultado da busca</b>	<b>Artigos selecionados</b>
<b>PubMed/Medline</b>	Adhesive systems /Sistemas adesivos	1256	3



	Classification of adhesive / Classificação dos sistemas adesivos	322	1
	Metalloproteinases and adhesive bonding / Metalloproteinases e ligação adesiva	41	9
	Chlorhexidine and dentin adhesion / Clorexidina e adesão dentinária	244	1
	Chlorhexidine at the adhesive bonding / Clorexidina na ligação adesiva	66	5
	cysteine cathepsins and dentistry / Cisteínas catepsinas e odontologia	26	2
	hybrid layer and chlorhexidine/camada híbrida e clorexidina	20	4
	hybrid layer and metalloproteinases /camada híbrida e metalloproteinases	39	5
	chlorhexidine and metalloproteinases /clorexidina e metalloproteinases	39	3
	metalloproteinases and dentin adhesion /metalloproteinases e adesão dentinária	12	7

	metalloproteinasas and cysteines cathepsins	20	3
	/metalloproteinasas e cisteínas catepsinas		
<b>Scielo</b>	Metalloproteinasas and adhesive bonding / Metalloproteinasas e ligação adesiva	163	2
	metalloproteinasas and adhesive systems /metalloproteinasas e sistemas adesivos	32	1
	metalloproteinasas and cysteines cathepsins /metalloproteinasas e cisteínas catepsinas	24	1
<b>Google Acadêmico</b>	Adhesive systems /Sistemas adesivos	15.050	5
	Dentin adhesives / Adesivos dentinários	4.990	4
	Chlorhexidine and dentin adhesion / Clorexidina e adesão dentinária	1.700	6
	Dentin matrix metalloproteinasase / Metalloproteinasase da matriz dentinária	1.450	1
	Self-etch adhesives/ Adesivos autocondicionantes	9.430	1

	Universal adhesive/ Adesivos universais	2.320	1
	cysteine cathepsins and dentistry / Cisteínas catepsinas	185	1

**Quadro 2:** Distribuição dos livros utilizados com a temática da revisão.

<b>AUTORES</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>ANO</b>
ANUSAVICE, J. K; SHEN, C; RAWLS, H, R.	Phillips Materiais Dentários	2013
NOORT, V. R.	Introdução aos materiais dentários	2010
TORRES, C. R. G. et al.	Odontologia Restauradora Estética e Funcional: Princípios para a Prática Clínica.	2013
FONSECA; A. S.	Odontologia estética: respostas às dúvidas mais frequentes.	2014
BARATIERI, L.N., et al.	Odontologia restauradora: fundamentos e possibilidades.	2015
SILVA; LUND.	Dentística Restauradora - Do Planejamento à Execução.	2016
RUSSO, E. M. A.	Fundamentos de odontologia: Dentística restauradora direta	2010
SANTOS, A. C; IAZZETTI, G.J; PRIMO,	Odontologia integrada do adulto.	2014

L.		
MONDELLI, J.	Fundamentos da dentística operatória.	2017
PEREIRA, J. C.; ANAUATE-NETTO, C.; GONÇALVES, S. A.	Dentística: uma abordagem multidisciplinar.	2014

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 ADESÃO AOS SUBSTRATOS DENTÁRIOS

Adesão é a propriedade pela qual átomos ou moléculas de duas superfícies semelhantes ou diferentes se unem, mantendo-se em íntimo contato devido às forças intermoleculares existentes. O mecanismo básico de união dos materiais restauradores estéticos ao esmalte e à dentina ocorre essencialmente por um processo de troca, o qual envolve a substituição dos minerais removidos dos tecidos dentais duros por monômeros resinosos, que se infiltram e são polimerizados nas porosidades criadas, promovendo uma adesão micromecânica e/ou química. No entanto, o sucesso clínico das restaurações depende da efetividade e durabilidade dessa interface de união, o que torna necessário o conhecimento sobre os substratos dentários nos quais os sistemas adesivos serão aplicados (OLIVEIRA, N.A, 2010).

#### **4.1.1 Adesão ao esmalte**

O esmalte é um tecido formado extracelularmente, calcificado e mais denso do corpo humano. Apresenta uma estrutura heterogênea, no qual consiste de 96% de mineral, 1% de material orgânico e 3% de água por peso. A fase mineral é constituída por milhões de pequenos cristais de hidroxiapatita,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , que estão intimamente compactados na forma de prismas, mantidos unidos por uma matriz orgânica (RUSSO, 2010; OLIVEIRA, N. A. et al., 2010; NOORT, Richard van, 2010; FONSECA, 2014; SANTOS, A. C; IAZZETTI, G.J; PRIMO, L., 2014; SOARES, S. L. F., 2015; SILVA, LUND, 2016; SOFAN, E. et al. 2017;). O material orgânico é composto pelo polipeptídeo amelogenina e proteínas não amelogeninas que se localizam na região interprismática (RUSSO, 2010). A adesão ao esmalte é conseguida através do condicionamento deste substrato com ácido fosfórico em concentrações que variam entre 30 a 37%, durante um tempo de aplicação de 15 a 30 segundos. Este procedimento aumenta a energia de superfície, pela remoção dos contaminantes, e aumenta a porosidade da superfície exposta mediante a desmineralização seletiva dos prismas de esmalte, criando microporosidades onde o sistema adesivo se infiltrará e será fotopolimerizado (REIS E LOGUERCIO, 2007; RICHARD VAN NOORT, 2010; RUSSO, 2010; OLIVEIRA, N.A, 2010; TORRES et

al., 2013; MUÑOZ, M. A, et al., 2013; FONSECA, 2014; SILVA, LUND, 2016; ANDRADE, A. O. et al., 2016).

Clinicamente, a adesão ao esmalte não representa um problema. O íntimo embricamento micromecânico entre o esmalte condicionado e a resina é tal que se torna muito difícil separar a resina do esmalte sem causar fratura de um ou outro. Contudo, isso não significa que o fracasso das restaurações aderidas em esmalte não ocorrerá, visto que a falha coesiva do adesivo ou da restauração ainda pode ocorrer (NOORT, Richard van, 2010).

#### **4.1.2 Adesão à dentina**

A dentina é composta de aproximadamente 70% de matéria inorgânica, 20% de material orgânico (17% de fibras colágenas e 3% de outros tipos de fibras) e 10% de água, podendo variar as proporções de acordo com a idade do indivíduo (GARCIA, R.N. et al., 2007; RODRIGUES, R. D de S., 2014; SANTOS, A. C; IAZZETTI, G.J; PRIMO, L., 2014; SOARES, S. L. F., 2015; BARATIERI, L.N. et al. 2015). Seu componente inorgânico consiste, principalmente, de cristais de hidroxiapatita e a fase orgânica é constituída pelas fibrilas de colágeno, principalmente colágeno do tipo I. Além disso, a dentina caracteriza-se pela presença de múltiplos túbulos dentinários, preenchidos pelo fluido dentinário, dispostos muito próximos e que se estendem desde a junção amelodentinária (JAD) até a polpa, tornando-a um substrato naturalmente úmido (OLIVEIRA, N. A. et al. 2010; RODRIGUES, R. D de S., 2014; SOFAN, E. et al. 2017).

Recobrimo o interior dos túbulos existe uma camada de dentina quase totalmente mineralizada, denominada dentina peritubular ou intratubular. Já a dentina intertubular, porção com grande quantidade de matéria orgânica, ocupa o restante do corpo da dentina, correspondendo à maior parte do volume dentinário (RUSSO, 2010; RODRIGUES, R. D de S., 2014; SANTOS, A. C; IAZZETTI, G.J; PRIMO, L., 2014; SOARES, S. L. F., 2015; BARATIERI, L.N., et al. 2015; SILVA, LUND, 2016).

A composição heterogênea da dentina torna-a um substrato particularmente difícil para união com o sistema adesivo. Um segundo problema refere-se à pressão diferencial entre a polpa e o assoalho dentinário que promove um bombeamento do fluido para fora dos túbulos dentinários, ou seja, em direção a JAD de forma que não

é possível criar uma superfície dentinária completamente seca. A secagem vigorosa da dentina pode, provavelmente, resultar em dano irreversível da polpa vital e, deste modo, não é uma opção (MARTINS; G.C. et al. 2008; NOORT, Richard van, 2010; RUSSO, 2010; FONSECA, 2014; RODRIGUES, R. D de S., 2014; SANTOS, A. C; IAZZETTI, G.J; PRIMO, L., 2014).

O principal mecanismo utilizado para reter os sistemas adesivos na dentina baseia-se na infiltração de monômeros resinosos pela camada superficial de dentina previamente desmineralizada e posterior polimerização. Essa zona forma um substrato de natureza composta, denominado de camada ou zona híbrida. Para esses adesivos é sugerida a remoção total do *smear layer* por meio do uso de ácidos durante o procedimento operatório (REIS, Alessandra; LOGUERCIO, Alessandro, 2007; GARCIA, R.N. et al. 2007; MARTINS; G.C. et al. 2008; SILVA, E. O. S., 2010; RODRIGUES, R. D de S., 2014; MIYAZAKI, M. et al. 2014; STROBEL, S; HELLWIG, E. 2015; BARATIERI, L.N. et al. 2015; SOARES, S. L. F., 2015; SILVA, LUND, 2016; SOFAN, E. et al. 2017).

Diante disso, a dentina requer uma técnica de adesão úmida, o que favoreceu o desenvolvimento de sistemas adesivos com formulações cada vez mais hidrofílicas possibilitando a retenção dos compósitos resinosos à dentina e garantindo o sucesso imediato do procedimento adesivo neste substrato, o que até então não havia sido alcançado. Porém, em médio e longo prazo muitas das restaurações perdem a capacidade de selar e proteger os tecidos dentários íntegros, levando à microinfiltração marginal e à recorrência de cárie, o que caracteriza o insucesso das restaurações adesivas (CHERSONI, et al. 2004). Apesar da constante evolução dos sistemas adesivos, a heterogeneidade da estrutura dentinária e a presença natural de umidade neste substrato dificultam o procedimento adesivo, constituindo-se ainda um desafio clínico a ser superado (OLIVEIRA, N.A, 2010).

## 4.2 CLASSIFICAÇÃO DOS ADESIVOS

Existem na literatura diversas classificações para os sistemas adesivos. Eles podem ser classificados por gerações (1ª, 2ª, 3ª etc); de acordo com o tipo de solvente (a base de água, álcool ou acetona); presença ou ausência de partículas de carga inorgânica; tipo de ativação (física, química ou dual); modo de utilização (condicionamento ácido prévio ou autocondicionamento); número de passos de

aplicação (um, dois ou três passos); ou número de frascos (frasco único, dois frascos). Os adesivos autocondicionantes podem ainda ser classificados de acordo com o pH dos monômeros ácidos e agressividade das soluções em fracos (pH ~ 2) ou fortes (pH < 1) (REIS, A.F; PEREIRA, P.N.R; GIANNINI, M, 2007).

A classificação dos adesivos por gerações foi utilizada por muitos anos, e acompanha a evolução dos sistemas adesivos. No entanto, ela não descreve o que os adesivos realmente representam e já está em desuso (REIS, A.F; PEREIRA, P.N.R; GIANNINI, M, 2007).

Hoje a classificação mais utilizada para os sistemas adesivos é quanto à estratégia de utilização que podem ser adesivos convencionais e autocondicionantes. O convencional é aquele que emprega a etapa do condicionamento ácido separada das outras etapas, pode ser de três ou de dois passos (ANDRADE, A.O. et al. 2016; BRESCHI, L. et al. 2018).

Os sistemas adesivos convencionais de três passos são aqueles que apresentam o ácido, o *primer* e o adesivo em frascos separados é considerado padrão ouro por alguns autores, visto que possui maior adesão ao substrato dentário. Possibilita ativação química, compatibilidade com cimentos resinosos e tem maior durabilidade. Apresenta como pontos negativos o maior número de frascos, a técnica é mais complicada e necessita de aplicação de múltiplas camadas de *primer* para saturar a dentina desmineralizada (ANDRADE, A.O. et al. 2016).

Os sistemas adesivos convencionais de dois passos são aqueles que apresentam o ácido separado do *primer* e do adesivo. Estes (*primer* + adesivo) encontram-se unidos em um só frasco. Exige uma técnica mais simples e apresenta valores de resistência de união semelhantes aos obtidos com os sistemas adesivos de três passos. No entanto contém menor número de indicações, não podem ser ativados quimicamente, são incompatíveis com resinas e cimentos resinosos quimicamente ativados e são sistemas mais hidrofílicos, tendem a ter maior degradação ao longo do tempo (ANDRADE, A.O. et al. 2016).

Já os sistemas adesivos autocondicionantes os passos do condicionamento ácido prévio e posterior lavagem e secagem são eliminados. Na verdade, a presença do ácido não foi eliminada por completo, mas sim incorporada ao *primer* tornando ele autocondicionante. Portanto, o *primer* ácido (autocondicionante) é responsável por criar sua própria via de acesso aos tecidos mineralizados e isso é possível graças à adição de monômeros resinosos acídicos que, simultaneamente à



desmineralização, infiltram-se na intimidade da dentina e se polimerizam após a fotoativação (GIROTTI, A. C., 2015; ANDRADE, A. O. et al. 2016; BRESCHI, L. et al. 2018).

Os sistemas adesivos autocondicionantes podem ser apresentados de duas maneiras: Sistemas adesivos autocondicionantes de dois passos ou *primer* autocondicionante, onde o *primer* autocondicionante é separado do adesivo e sistemas adesivos autocondicionantes de um passo clínico ou adesivo autocondicionante, onde o *primer* autocondicionante é misturado ao adesivo em um único frasco (SILVA, LUND, 2016).

Os sistemas adesivos autocondicionantes dispensam as etapas de lavagem e secagem, pois a dentina tem capacidade tampão e neutraliza o pH do meio, com isso há uma menor efetividade do agente ácido e conseqüentemente ocorre uma menor desmineralização do substrato. O *smear layer* não é removida, mas sim modificado e/ou incorporado à camada híbrida (ANDRADE, A. O. et al. 2016).

A grande vantagem dos sistemas adesivos autocondicionantes em relação aos convencionais é a eliminação da etapa de condicionamento ácido prévio da superfície dentária, principalmente quanto aos cuidados de remover o excesso de umidade da dentina. Por isso, esses adesivos são menos sensíveis tecnicamente, o que os torna vantajosos em determinadas situações, como no caso de uma restauração envolvendo esmalte e dentina, em que a ausência e a presença de umidade, respectivamente, não são mais necessárias a esses substratos (SILVA, LUND, 2016). Além disso, o selamento com o adesivo autocondicionante resultaria em menor ou nenhuma sensibilidade pós-operatória (OLIVEIRA, N. A. et al. 2010).

Dessa maneira, a combinação das etapas de aplicação dos adesivos resultou na diminuição do número de passos, e conseqüentemente na simplificação dos procedimentos adesivos, esta simplificação dos procedimentos ganhou rapidamente a aceitação dos clínicos. No entanto, é importante ressaltar que esta simplificação não resulta necessariamente em uma melhor união aos tecidos dentais (REIS, A.F; PEREIRA, P.N.R; GIANNINI, M. 2007).

Atualmente, estão em evidência os sistemas adesivos ditos universais ou multimodo que permitem escolher qual estratégia de adesão utilizar: convencional ou autocondicionante. Foram desenvolvidos sob o conceito dos adesivos de passo único autocondicionantes, mas possuem a versatilidade de ser adaptáveis à situação clínica, podendo ser aplicados de três formas principais: com

condicionamento ácido prévio em dentina e esmalte (condicionamento total); com condicionamento ácido prévio apenas em esmalte (condicionamento seletivo); e sem condicionamento ácido prévio (autocondicionante). Essa versatilidade permite ao cirurgião-dentista decidir qual protocolo adesivo é mais adequado para a cavidade que está sendo preparada ou qualquer outra situação clínica (SOFAN, E. et al. 2017; BRESCHI, L. et al. 2018).

#### 4.3 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 o envelhecimento da parte resinosa infiltrada na matriz dentinária por meio de espaços de tamanho nanométricos cheios de água dentro da camada híbrida e pelo ataque enzimático às fibras colágenas dentinárias, levando à sua degradação (PEREIRA; ANAUATE-NETTO; GONÇALVES, 2014; BARATIERI, L.N. et al. 2015; BISPO, L. B., 2016; HUANG, B. et al. 2018).

Os fatores responsáveis pela degradação da parte resinosa são: a hidrofília dos adesivos resinosos; o confinamento de água/solvente dentro do adesivo polimerizado, que impede a formação de ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas e o adequado grau de conversão de monômeros em polímeros; e a plastificação do polímero pela absorção de água tanto do ambiente oral quanto da dentina subjacente (OLIVEIRA, N. A. et al. 2010; PEREIRA; ANAUATE-NETTO; GONÇALVES, 2014; MARTINS, D. O. et al. 2014; NAGEM FILHO, H. et al. 2014; RODRIGUES, R. D de S., 2014; BARATIERI, L.N. et al. 2015; SOARES, S. L. F., 2015; BISPO, L. B., 2016; BRESCHI, L. 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 (GRANDE, R.S., 2008; GOMES, G.L.S; SOUZA, F.B; SILVA, C.H.V. da., 2010; RICCI, H. A. et al. 2011; PHILLIPS, 2013; PEREIRA; ANAUATE-NETTO; GONÇALVES, 2014; FONSECA, 2014; NAGEM FILHO, H. et al. 2014; MARTINS, D. O. et al. 2014; RODRIGUES, R. D de S., 2014; GIROTTO, A. C., 2015).

As MMPs presentes na saliva e na dentina são ativadas pelas subseqüentes desmineralização e remineralização existentes durante o desenvolvimento das lesões cáries, promovendo a destruição da matriz do colágeno dentinário e conseqüente progressão da cárie dentária. O mesmo processo pode ocorrer na interface adesiva (GRANDE, R.S., 2008; GOMES, G.L.S; SOUZA, F.B; SILVA, C.H.V. da., 2010; STANISLAWCZUK, R, REIS, A, LOGUERCIO, AD.,2011; MARTINS, D. O. et al. 2014; STROBEL, S; HELLWIG, E. 2015; TEZVERGIL-MUTLUAY A, PASHLEY DH, MUTLUAY MM., 2015; BISPO, L. B., 2016).

Dessa maneira os fatores responsáveis pela degradação das fibrilas 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; ANAUATE-NETTO; GONÇALVES, 2014; STROBEL, S; HELLWIG, E. 2015; BRESCHI, L. 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, fluído dentinário, ação de ácidos alimentares e provenientes de bactérias) (RUSSO, 2010; MARTINS, D. O. et al. 2014; MONDELLI, J. 2017).

#### 4.4 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, S; HELLWIG, E. 2015; PRADO, V. P. 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 (NAVARRO, V. P. et al. 2006).

As MMPs degradam às macromoléculas da matriz, incluindo o colágeno intersticial, a fibronectina, a laminina e a proteoglicana, entre 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: colagenases (MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18), gelatinases (MMP – 2 e MMP - 9), estromelinas (MMP – 3 e MMP – 10), colagenases tipo IV (MMP – 7 e MMP – 26), metaloproteinases do tipo membrana (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25) e metaloelastase que inclui a MMP – 12 (NAVARRO, V. P. et al. 2006; LONGHI, M. et al. 2014; STROBEL, S; HELLWIG, E. 2015; ZHENG, P; CHEN, H. 2017; HUANG, B. et. al. 2018). Essas enzimas são incorporadas na matriz dentinária durante a odontogênese (STANISLAWCZUK, R. et al. 2009; BARATIERI, L.N. et al. 2015). Segundo Pelá, V. T. et al. (2014) e Resende, Andrade, Salvio (2016) 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, L. et al. (2018) também cita que as MMPs mais abundante na dentina é a MMP-2, seguida pela MMP-9.

As MMPs da dentina são produzidas por odontoblastos durante a dentinogênese e posteriormente incorporada na dentina em uma conformação inativa. Nos valores de pH ácidos inferiores a 4,5, eles são ativadas e tornam-se enzimas totalmente funcionais (LONGHI, M. et al. 2014; STROBEL, S; HELLWIG, E. 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. 2016).

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 sulfidril 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 (figura 1). Este processo faz com que os zimógenos (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 (NAVARRO, V. P. et al. 2006; PEREIRA, J. C.; ANAUATE-NETTO, C.; GONÇALVES, S. A. 2014; BRESCHI, L. et al. 2018).

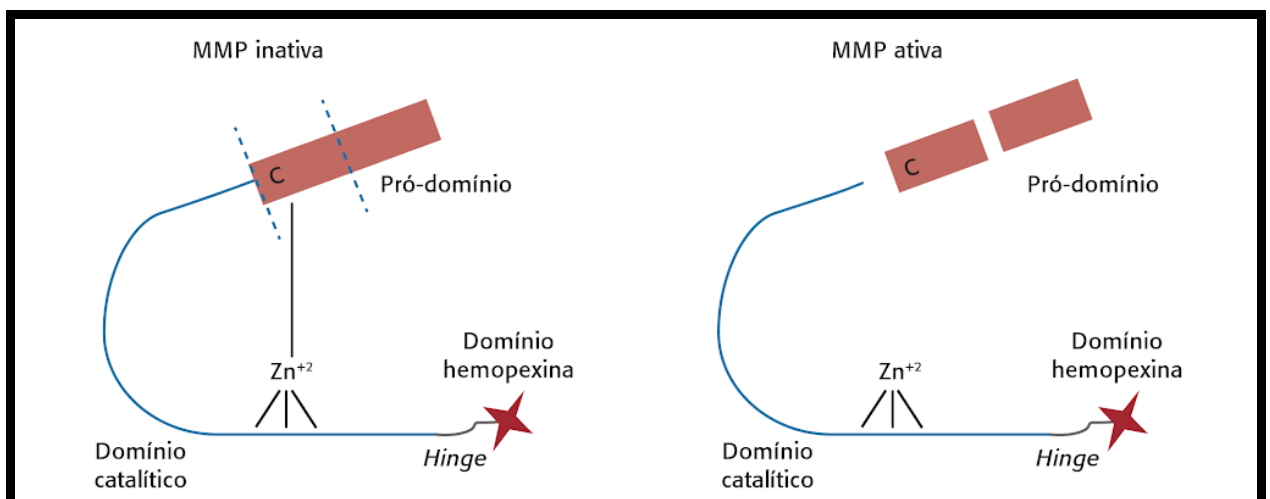


Figura 1 – Esquema de ativação das MMPs. As MMPs são secretadas na forma inativa (zimogênio). Uma vez que o pró-domínio é removido pela clivagem na região entre o pró-domínio e o domínio catalítico, a enzima torna-se ativa. Fonte: PEREIRA, J. C.; ANAUATE-NETTO, C.; GONÇALVES, S. A. (2014).

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- $\alpha$  e a TGF- $\alpha$ . 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, V. P. 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, J. C.; ANAUATE-NETTO, C.; GONÇALVES, S. A, 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) (PEREIRA, J. C.; ANAUATE-NETTO, C.; GONÇALVES, S. A, 2014). 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 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, V. P. et al. 2006; PEREIRA, J. C.; ANAUATE-NETTO, C.; GONÇALVES, S. A, 2014; STROBEL, S; HELLWIG, E. 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. 2016).

#### 4.5 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, D. H. et al. 2010). Uma razão para essa perda de união é a hidrofiliabilidade 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 esterasas 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 (BRESCHI, L. et al. 2010; LIU, Y. et al. 2011; STROBEL, S; HELLWIG, E. 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, Y et al. 2011; STROBEL, S; HELLWIG, E. 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 em uma base regular. 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, D. H 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 (figura 2) (STROBEL, S; HELLWIG, E. 2015).

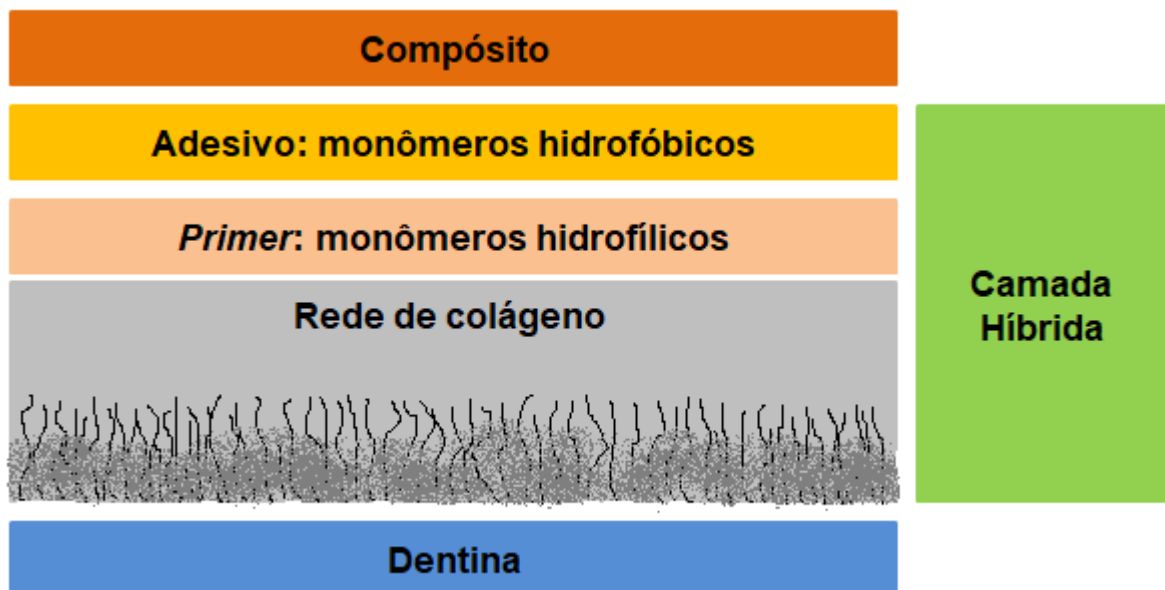


Figura 2 - Área de degradação de MMPs na ligação entre dentina e adesivo.

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, E; SEYAM, R.,2013; STROBEL, S; HELLWIG, E. 2015).

Nesta camada profunda e basal de colágeno que não é infiltrada pelo agente de ligação, facilita a ação das MMPs existentes 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, D. H. 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 nanométricos (ZHANG, S; KERN, M., 2009, OSORIO, R. et al. 2011, MAZZONI, A. et al. 2012). Clinicamente, esta degradação resulta em perda de retenção da restauração, cáries secundárias e hipersensibilidade (MOON, P.C. et al. 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 (ZHANG, S; KERN, M., 2009, LIU, Y. et al. 2011).

Para a inibição das MMPs, o uso de clorexidina (CHX) como inibidor terapêutico provou ser adequado, sendo esta aplicada depois do procedimento de condicionamento com ácido fosfórico a 37% e antes da aplicação do sistema adesivo (MOON, P.C. et al. 2010; PASHLEY, D. H. et al. 2010; OSORIO, R. et al. 2011).

A CHX atua como inibidor inespecífico de MMPs alterando sua estrutura tridimensional e quelando íons metálicos ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Zn}^{++}$ ), que são necessários para a sua função (figura 3) (MOON, P.C. et al. 2010; OSORIO, R. et al. 2011; STROBEL, S; HELLWIG, E. 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 (LIU, Y. et al. 2011).

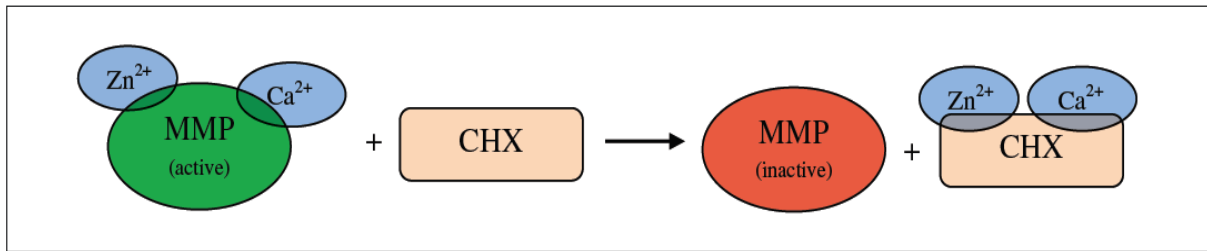


Figura 3 - Representação esquemática do efeito da clorexidina (CHX) nas MMPs: A CHX quebra os íons metálicos necessários para a ativação e função das MMPs. Fonte: STROBEL, S; HELLWIG, E. (2015).

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, P.C. et al. 2010; OSORIO, R. et al. 2011). 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, S; HELLWIG, E. 2015).

Quanto ao manuseio da CHX, ela pode ser administrada com muita facilidade com a ajuda de uma pelota 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, J. et al. 2010). Adicionalmente, componentes do agente de ligação como o álcool ou HEMA não dissolvem a CHX (KIM, J. et al. 2010) e vice versa. A CHX não prejudica as propriedades da ligação adesiva e permite a formação de uma camada híbrida (MOON, P.C. 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, P.C. 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, L. et al. 2010). No entanto, pouco se sabe sobre quanto tempo a CHX pode manter seu efeito inibidor sobre as MMPs (STROBEL, S; HELLWIG, E. 2015).

Neste contexto, há tentativas de se integrar a clorexidina ao ácido fosfórico ou no próprio agente de ligação, ou seja, no próprio sistema adesivo (MOON, P.C. et al. 2010) apresentando como grande vantagem a não adição de mais um passo de trabalho para a criação de uma ligação adesiva mais estável. 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, S; HELLWIG, E. 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, S; HELLWIG, E. 2015).

Nos sistemas autocondicionantes, o condicionamento ácido e a infiltração do agente de ligação acontecem simultaneamente (PASHLEY, D. H. 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, a 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, S; HELLWIG, E. 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, Y. et al. 2011).

Apolonio, F.M. 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 presentes 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, S; HELLWIG, E. 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, Y. et al. 2011). Assim, até agora, ainda não foi esclarecido de forma conclusiva em que grau as MMPs influenciam os sistemas adesivos autocondicionantes.

#### 4.6 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, L. et al. 2018). As CCs, degradam hidrolíticamente 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, Y. et al. 2011; SCAFFA, P. M. C. et al. 2012; TJÄDERHANE, L. et al. 2013; STROBEL, S; HELLWIG, E. 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, V. T. 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, J. C.; ANAUATE-NETTO, C.; GONÇALVES, S. A, 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, L. 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, S; HELLWIG, E. 2015).

## 5. DISCUSSÃO

Segundo Oliveira et al. (2010) a adesão é a capacidade que os átomos ou moléculas de duas superfícies possuem em se unir, mantendo-se em íntimo contato em virtude das forças intermoleculares criadas. O mecanismo de união dos sistemas adesivos aos substratos dentários (esmalte e dentina) ocorre através de um processo que envolve a substituição dos minerais removidos dos tecidos dentários duros por monômeros resinosos que, após se infiltrarem nas microporosidades criadas, e posteriormente polimerizados, promovem uma adesão micromecânica.

Para Pashley et al. (2010) o termo adesão deveria ser utilizado apenas para descrever estes fenômenos de atração e ligação atômica e não apenas retenção micromecânica. Assim sendo, uma eficaz adesão consiste numa boa infiltração dos monômeros de resina na estrutura dentária, obtendo-se assim uma compacta e homogênea camada híbrida, através do encapsulamento das fibras de colágeno e espaços interfibrilares.

O conceito de adesão evoluiu ao longo dos anos e os sistemas adesivos atuais possuem também a capacidade de se aderirem quimicamente à estrutura dentária graças ao desenvolvimento de novos monômeros quimicamente ativos, como o 10- metacrilóiloxidecil dihidrogenofosfato (10-MDP). A adesão entre a resina, adesivo e o substrato dentário (esmalte e dentina) é de extrema importância para a durabilidade e o sucesso da restauração, o que torna necessário o conhecimento sobre os substratos dentários nos quais os sistemas adesivos serão aplicados e o mecanismo pelo qual ocorre esta união (SABATINI, C; PASHLEY, D.H., 2014).

Breschi, L et al. (2008) menciona que enquanto a adesão ao esmalte está bem consolidada e é considerada estável, por se tratar de um substrato uniforme, composto fundamentalmente por cristais inorgânicos, bem organizados em prismas, tal não acontece para a dentina. Para Bengtson et al. (2008) isso se deve, em parte, à composição aquosa e permeabilidade própria do tecido dentinário, as características hidrofóbicas dos monômeros resinosos e as alterações fisiológicas a que esse substrato está sujeito.

Assim, Strobel, S; Hellwig, E. (2015) e Breschi, L. et. al. (2018) inferem que o principal mecanismo utilizado para reter os sistemas adesivos na dentina baseia-se na infiltração de monômeros resinosos pela camada superficial de dentina

previamente desmineralizada e posterior polimerização. Essa zona forma um substrato de natureza composta, denominado de camada híbrida.

Adicionalmente, De Munck, J. et al (2005) expressa que existe uma grande variedade de fatores que influenciam a adesão na dentina, tais como enzimas proteolíticas (à exemplo as MMPs), a contaminação, a permeabilidade dentinária, a incompleta infiltração dos monômeros, a microinfiltração marginal e a remoção incompleta do solvente presente nos sistemas adesivos.

De acordo com Giannini, M et al. (2015) os adesivos podem ser classificados segundo à estratégia de utilização adesivos convencionais, autocondicionantes e universais. Uma das diferenças entre estes três tipos de adesivos dentários é que o primeiro exige o condicionamento ácido prévio e conseqüentemente a remoção da *smear layer*, o segundo dispensa a etapa prévia de condicionamento ácido e promove a incorporação da *smear layer* no processo adesivo e o terceiro pode ser utilizado de forma convencional ou autocondicionante.

De acordo com Strobel, S; Hellwig, E. (2015) e Apolonio, F.M. et al. (2017) 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 quando o preparo envolve esmalte. Dessa forma, Sofan, E. et al. (2017) propõem que em casos em que a retenção é fator primordial, pode-se realizar um condicionamento ácido prévio seletivo no esmalte, seguido por lavagem com jato de ar/ água, secagem e aplicação do sistema autocondicionante em toda a cavidade e para os casos onde não existe dentina exposta no local em que será feita a restauração, o uso do condicionamento ácido apresenta a vantagem de garantir um ataque efetivo aos prismas de esmalte, garantindo a obtenção da retenção micromecânica necessária.

Pashley, D. H. et al. (2010) acrescentam que nos sistemas autocondicionantes 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 já que o condicionamento ácido e a infiltração do agente de ligação acontecem simultaneamente. Assim, a primeira vista, parecem existir menos problemas relacionados aos espaços vazios para sistemas autocondicionantes do que para sistemas convencionais. Porém, Strobel, S; Hellwig, E. (2015) ressaltam que os espaços vazios também podem ocorrer nos sistemas autocondicionantes que

utilizam ácidos fortes pelo fato da ação de dissolução do monômero ácido atingir uma camada mais profunda do que os monômeros adesivos consegue penetrar.

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, F.M. 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 mecânica da interface de união 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 (CARRILHO et al. 2007, HEBLING et al. 2005). O comprometimento isolado, ou em conjunto, desses componentes são os responsáveis por reduzir a sobrevida das restaurações adesivas (De MUNCH et al. 2005, 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 e sistema adesivo entre os espaços interfibrilares e fibras colágenas desprotegidas (BRESCHI et al. 2008; HUANG, B. 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 acídicos dos sistemas autocondicionantes são aplicados essas enzimas se tornam ativas (MARTINS, D. O. et al. 2014; RODRIGUES, R. D de S., 2014; LONGHI, M. et al. 2014; PAMACÓNDOR-HERNÁNDEZ, C. et al. 2015). Strobel, S; Hellwig, E. (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. Conseqüentemente, 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 colagenolítica não ocorre somente por ação das MMPs, mas também da atividade de outro grupo de proteases chamadas de cisteína catépsinas (PEREIRA; ANAUATE-NETTO; GONÇALVES, 2014; RODRIGUES, R. D de S., 2014; STROBEL, S; HELLWIG, E. 2015).

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 substâncias 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 metaloproteinase MMP-2, MMP-8 e MMP-9 (KOVALEK et al. 2008). Inibindo as metaloproteinases, 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 et al. 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* (MAZZONI et al.2006) confirmando o envolvimento direto das metaloproteinases no processo de degradação do colágeno.

Estudos *in vitro* (BRACKETT et al. 2007; CARRILHO et al. 2007; CAMPOS et al. 2009) e *in vivo* (HEBLING et al. 2005; CARRILHO et al. 2007) 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 (CASTRO et al. 2003; HEBLING et al.2005; CARRILHO et al. 2007; BRACKETT et al. 2007; RICCI et al. 2010).

No estudo *in vitro* de Zheng, P; Chen, H. (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.

Segundo Favetti, M. et al. (2017) e Breschi, L. 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, M. 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, L. 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, M. 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 significante 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 (CASTRO et al. 2003; CAMPOS et al. 2009).

No entanto, Strobel, S; Hellwig, E. (2015) verificaram que a incorporação da CHX (0,05%) em um sistema adesivo autocondicionante não conseguiu evitar a diminuição da ligação adesiva durante 12 meses. Além disso, Liu, Y. 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, Thaís Yumi Umeda (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 Castro et al. (2003), 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 fibras colágenas da camada híbrida devido a hidratação melhorando a penetração do sistema adesivo e resultando numa menor quantidade de fibras 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, B. et. al., 2018).

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

## 6. CONCLUSÃO

A ligação adesiva à dentina diminui com o passar dos anos devido, em partes, as metaloproteinases de matriz extracelular (MMPs), que degradam o colágeno não infiltrado por monômeros adesivos na parte mais profunda da camada híbrida. Foi observado que utilizando clorexidina (CHX) como inibidor terapêutico em sistemas adesivos convencionais, essas enzimas são inibidas e a ligação adesiva à dentina pode ser mantida por um período de tempo mais longo.

Porém, em adesivos autocondicionantes o uso da clorexidina é contraindicada, devido à maioria dos estudos da literatura apontar que a CHX não consegue evitar a diminuição da ligação adesiva e também pode prejudicar as propriedades mecânicas dos agentes de ligação e da ligação adesiva à dentina.

Apesar da inativação das MMPs pela CHX resultar em uma ligação adesiva estável por períodos mais longos ainda existe outros fatores que afetam a ligação adesiva como o envelhecimento da parte resinosa infiltrada na matriz dentinária por meio de espaços de tamanho nanométricos cheios de água dentro da camada híbrida. Dessa maneira, a utilização da CHX não é capaz de impedir completamente a degradação da camada híbrida e perda gradual da ligação adesiva, mas é um importante passo para uma adesão mais duradoura e estável entre a dentina e resina composta.

Portanto, ao usar sistemas adesivos convencionais 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 pode contribuir para um atraso nos processos de degradação e melhora a estabilidade em longo prazo da ligação adesiva a dentina. Além disso, a CHX devido à sua atividade inespecífica, não apenas inativa as MMPs, mas também as cisteínas catepsinas (CCs). Portanto, a CHX como agente inibidor ainda possui a vantagem de evitar a necessidade de um inibidor extra, específico, para CCs.

## 7. REFERÊNCIAS

- ABIDO, Rutineia Mirian Sossella. Efeito da clorexidina na camada híbrida dentinária. Passo Fundo, 2011. Monografia (Especialização em Dentística) – Curso de Pós-graduação da Faculdade Ingá.
- ANDRADE, A. de O. et al. Mecanismo de adesão aos tecidos dentários: Teoria e fundamentos clínicos. **Odontol. Clín.-Cient.**, Recife, v.15, n.3, p.155-162, Jul./Set., 2016.
- ANUSAVICE, Kenneth. J; SHEN, Chiayi; RAWLS, H. Ralph. **Phillips - Materiais dentários**. 12º edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2013.
- APOLONIO, F.M. et al. Effect of a one-step self-etch adhesive on endogenous dentin matrix metalloproteinases. **Eur J Oral Sci.**, v. 125, n. 2, p. 168-172, Abri. 2017.
- BARATIERI, Luiz Narciso, et. al. **Odontologia restauradora: fundamentos e possibilidades**. 2º edição. São Paulo: Santos, 2015. p.89-145.
- BENGTSON, G. et al. Efeito da Clorexidina 2% na Resistência de União de Dois Sistemas Adesivos à Dentina Humana. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, Universidade Federal da Paraíba, vol. 8, n. 1, p. 51-56, jan/abril, 2008.
- BISPO, L. B. Sistemas adesivos: evolução e perspectivas – revisão de literatura. **Revista Bahiana de Odontologia**. v. 7, n. 4, p. 286-296, Dez. 2016
- BRACKETT, W.W. et al. The Effect of Chlorhexidine on Dentin Hybrid Layers In Vivo. Seattle. **Operative Dentistry**, v.32, n.2, p.107-111, 2007.
- BRESCHI, L. et al. Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface. **Dental materials**, v. 24, n. 1, p. 90-101, Jan. 2008.
- BRESCHI, L. et al. Dentin bonding systems: From dentin collagen structure to bond preservation and clinical applications. **Dental Materials**, v. 34, n. 1, p. 78-96, Jan. 2018
- BRESCHI, L. et al. Use of a specific MMP-inhibitor (galardin) for preservation of hybrid layer. **Dent Mater**, v. 26, n. 6, p. 571–578, Jun. 2010.

CAMPOS, E. A. et al. Chlorhexidine diminishes the loss of bond strength over time under simulated pulpal pressure and thermo-mechanical stressing. Oxford. **Journal of Dentistry**, v.37, n.2, p.108-114,2009.

CARRILHO, M.R.O. et al. In vivo Preservation of the Hybrid Layer by Chlorhexidine. Washington. **Journal of Dental Research**, v.86, n.6, p.529-533, Jun. 2007.

CASTRO, F.L. et al. Effect of 2% chlorhexidine on microtensile bond strength of composite to dentin. Berlin. **Journal of Adhesive Dentistry**, v.5, n.2, p.129-138, 2003.

CHERSONI, S. Water movement in the hybrid layer after diferente dentin treatments. **Dent. Mater.**, v.20, n.9., p. 796-803, nov. 2004.

DE MUNCK, J. et al. A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. **Journal of dental research**, v. 84, n. 2, p. 118-132, Fev. 2005.

FAVETTI, M. et al. Effectiveness of pre-treatment with chlorhexidine in restoration retention: A 36-month follow-up randomized clinical trial. **J Dent.**, v. 60, n. 1, p. 44-49, Mai.2017.

FERREIRA, A.C. et al. Diferentes estratégias para a preservação da camada híbrida: uma revisão de literatura. **Jornada odontológica dos acadêmicos da católica – JOAC**, v. 2, n. 2, 2016.

FONSECA; Antônio Salasar. **Odontologia estética: respostas às dúvidas mais frequentes**. 1º edição. São Paulo: Artes médicas Ltda., 2014.

GARCIA, R. N. et al. Avaliação da resistência de união de dois sistemas adesivos autocondicionantes – Revisão de literatura e aplicação do ensaio de microcislamento. **Revista Sul Brasileira de Odontologia**. v. 4, n. 1, Mar.2007

GIANNINI, M. et al. Self-etch adhesive systems: a literature review. **Brazilian dental jornal**, v. 26, n. 1, p. 3-10, Jan./Fev. 2015.

GIROTTTO, A. C. Efeito de uma solução antioxidante na resistência da união da dentina tratada com hipoclorito de sódio e diferentes sistemas adesivos. São Paulo, 2015. Dissertação (Mestrado em Materiais dentários) – Faculdade de odontologia de Piracicaba, Universidade estadual de Campinas.



GOMES, G.L.S; SOUZA, F.B; SILVA, C.H.V. da. Restaurações adesivas com resina composta: durabilidade da linha de união. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 22, n. 1, p. 56-64, Jan./Abr. 2010.

GRANDE, R. S. Avaliação da aplicação da clorexidina na resistência de união de sistemas adesivos convencionais. Ponta Grossa, 2008. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Estadual de Ponta Grossa.

HEBLING, J. et al. Chlorhexidine Arrests Subclinical Degradation of Dentin Hybrid Layer in vivo. Washington. **Journal of Dental Research**, v.84, n.8, p.741-746, Ago. 2005.

HUANG, B. et al. Biodegradation of resin-dentin interfaces is dependent on the restorative material, mode of adhesion, esterase or MMP inhibition. **Dental Materials**. Mai, 2018.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; CARNEIRO, José. **Histologia básica I**. 12ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2013

KIM, J. et al. Chlorhexidine binding to mineralized versus demineralised dentin powder. **Dent Mater**, v. 26, n. 8, p. 771–778, Ago. 2010.

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

LI, F. et al. Inhibition of matrix metalloproteinase activity in human dentin via novel antibacterial monomer. **Dent Mater**, v. 31, n. 3, p. 284–292, Mar. 2015

LIU, Y. et al. Limitations in bonding to dentin and experimental strategies to prevent bond degradation. **J Dent Res**, v. 90, n. 8, p. 953–968, Ago./Out. 2011.

LOBO, Tamile Rocha da Silva. Influência do uso do digluconato de clorexidina como inibidor de metaloproteínas na resistência adesiva e dureza da camada híbrida e camada de adesivo. São Paulo, 2013. Dissertação (Mestrado em Dentística) – Curso de pós-graduação em odontologia, Universidade de São Paulo.

LONGHI, M. et al. The effects of host derived metalloproteinases on dentin bond and the role of mmps inhibitors on dentin matrix degradation. **Oral & Implantology**, v. 7, n. 3, p. 71-79, 2014.

MARTINS, D. O. et al. Agentes antimicrobianos nos sistemas adesivos. **Rev. bras. odontol.**, Rio de Janeiro, v. 71, n. 2, p. 130-4, jul./dez. 2014

MARTINS; G.C. et al. Adesivos Dentinários. **RGO**, Porto Alegre, v. 56, n.4, p. 429-436, out./dez. 2008.

MAVROPOULOS, E. A hidroxiapatita como absorvedor de metais. [Mestrado] Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 1999.

MAZZONI, A. et al. MMP activity in the hybrid layer detected with in situ zymography. **J Dent Res**, v. 91, n. 5, p. 467–472, Mai, 2012.

MAZZONI, A. et al. Reactivation of inactivated endogenous proteolytic activities in phosphoric acid-etch dentine by etch-and-rinse adhesives. Inglaterra. **Biomaterials**, v. 27, n.25, p.4470-4476, 2006.

MIYAZAKI, M. et al. Important compositional characteristics in the clinical use of adhesive systems. **Journal of Oral Science**, v.56, n.1, p.1-9, Mar. 2014

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

MONDELLI, José. **Fundamentos da dentística operatória**. 2º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2017.

MOON, P. C. et al. Review of matrix metalloproteinases' effect on the hybrid dentin bond layer stability and chlorhexidine clinical use to prevent bond failure. **Open Dent J**, v. 4, n. 1, p. 147–152, Jul. 2010.

MUÑOZ, M. A, et al. Immediate bonding properties of universal adhesives to dentine. **journal of dentistry**, v. 41, n. 1, p. 404–411, Mar. 2013.

NAGEM FILHO, H. et al. Sistemas adesivos – classificação. **Full Dent. Sci.** V. 5, n. 20, Ago. 2014.

NAVARRO, V. P. et al. A participação das metaloproteinases da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. **Rev Odontol UNESP**, v. 35, n. 4, p. 233-38, 2006.

NOORT, Richard Van. **Introdução aos materiais dentários**. 3º edição. Rio de Janeiro : Elsevier, 2010.

OLIVEIRA, N.A. et al. Adesivos Dentinários: Conceitos atuais e aplicações clínicas. **Revista Dentística online**, São Paulo, v.9, n.19, 2010.

OSORIO, R. et al. Effect of dentin etching and chlorhexidine application on metalloproteinase-mediated collagen degradation. **Eur J Oral Sci**, v. 119, n. 1, p. 79-85, Fev. 2011.

OU, Q. et al. Effect of matrix metalloproteinase 8 inhibitor on resin–dentin bonds. **Dental Materials**, v. 34, n. 5, p. 756-763, Mai. 2018.

PAMACÓNDOR-HERNÁNDEZ, C. et al. Effect of zinc-doping in physicochemical properties of dental adhesives. **Am. J. Dent.**, v. 28, n. 5, p. 292-296, 2015

PASHLEY, D. H. et al. State of the art etch-and-rinse adhesives. **Dent Mater**, v. 27, n. 1, p. 1-16, Jan. 2010.

PELÁ, V. T. et al. Efeito das metaloproteinases da matriz e cisteína-catepsinas na progressão da erosão dentinária. SIICUSP 2014 – 22º Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP, 2014

PEREIRA, José Carlos; ANAUATE-NETTO, Camilo; GONÇALVES, Silvia Alencar. **Dentística: uma abordagem multidisciplinar**. 6º edição. São Paulo: Artes Médicas, 2014.

PRADO, V. P. et al. Metaloproteinases de la matriz extracelular (MMPs) en Odontología. **Odontoestomatología**, V. 18, n. 28, p. 20-29, Nov. 2016.

REIS, A.F; PEREIRA, P.N.R; GIANNINI, M. Sistemas adesivos – atualidades e perspectivas. Este capítulo é parte integrante do eBook lançado durante o 25º Congresso Internacional de Odontologia de São Paulo – 25º CIOSP. São Paulo, 2007. Disponível em: [www.ciosp.com.br](http://www.ciosp.com.br). Acesso em: 19 de janeiro de 2018.

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

RESENDE, F.de O; ANDRADE, C. O; SALVIO, L. A. Avaliação in vitro da microinfiltração em cavidades classe II previamente tratadas com clorexidina a 2% e hibridizadas com sistema adesivo universal. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 42, n. 3, p. 205-209, set./out. 2016.

RICCI, H.A. et al. Chlorhexidine increases the longevity of in vivo resin-dentin bonds. Copenhagen. **European Journal of Oral Science**, v.118, n.4, p.411-416, 2010.

RICCI, H. A. et al. Influência da Clorexidina na Capacidade de Umectabilidade da Dentina Hígida e Afetada por Cárie por um Sistema Adesivo. **Rev Odontol Bras Central**. V. 20, n. 53, p. 119-124, 2011.

RODRIGUES, R. D de S. Análise do efeito de substâncias liberadas por adesivos dentinários sobre a atividade e expressão gênica de proteases da matriz extracelular (MMPs e CTs) em células tronco da polpa dentária humana. Tese (Doutorado em Dentística) – Curso de Pós-graduação em odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 2014.

RUSSO, Eliza Maria Agueda. **Fundamentos de odontologia: Dentística restauradora direta**. São Paulo: Editora Santos, 2010.

SABATINI, C; PASHLEY, D.H. Mechanisms regulating the degradation of dentin matrices by endogenous dentin proteases and their role in dental adhesion. A review. **American journal of dentistry**, v. 27, n. 4, p, 203-214, Ago. 2014.

SANTANA, Laila Guimarães. 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, 2017.

SANTOS, Amara Eulalia Chagas; IAZZETTI, G. Jô; PRIMO, Laura Guimarães. **Odontologia integrada do adulto**. São Paulo: Editora Santos, 2014.

SCAFFA, P. M. et al. Chlorhexidine inhibits the activity of dental cysteine cathepsins. **J Dent Res**, v. 91, n. 4, p. 420–425, Abr. 2012.

SILVA, Adriana Fernandes da; LUND, Rafael Guerra. **Dentística Restauradora - Do Planejamento à Execução**. 1º Edição. Rio de Janeiro: Editora Santos, 2016. p.284.

SILVA, E. O. S. et al. Sistemas adesivos: conceito, aplicação e efetividade. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR**, Umuarama, v. 14, n. 1, p. 81-87, jan./abr. 2010.

SOARES, C.J. et al. Effect of Chlorhexidine Application on Microtensile Bond Strength to Dentin. Seattle. **Operative Dentistry**, v.33, n.2, p.183-188, 2008.

SOARES, Sofia de Lurdes de Figueiredo. Estudo in vitro da resistência adesiva por microtração de dois sistemas adesivos universais. Portugal, 2015. Dissertação (Mestrado integrado em medicina dentária) - Instituto superior de ciências da saúde Egas Moniz.

SOFAN, E. et al. Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type. **Annali di Stomatologia**, Italy, v. 8, n. 1, p. 1-17, 2017

STANISLAWCZUK, R. et al. Chlorhexidine-containing Acid Conditioner Preserves the Longevity of Resin-dentin Bonds. Seattle. **Operative Dentistry**, v.34, n.4, p.481-490, 2009.

STANISLAWCZUK, R; REIS, A; LOGUERCIO, AD. A 2-year in vitro evaluation of a chlorhexidine-containing acid on the durability of resin-dentin interfaces. **J. Dent.**, v. 39, n. 1, p. 40-47, Jan. 2011.

STROBEL, S; HELLWIG, E. The effects of matrix metalloproteinases and chlorhexidine on the adhesive bond. **Swiss dental journal sso**, v.125, n.2, p. 134-140, Jan. 2015

SUZUKI, Thaís Yumi Umeda. Análise da interface adesiva entre pinos de fibra de vidro e dentina intrarradicular submetida à irrigação com diferentes agentes condicionantes. Araçatuba, 2015. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Odontologia de Araçatuba.

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

TJÄDERHANE, L. et al. Optimizing dentin bond durability: control of collagen degradation by matrix metalloproteinases and cysteine cathepsins. **Dent Mater**, v. 29, n. 1, p. 116–135, Jan. 2013.

TORRES, Carlos Rocha Gomes, et al. **Odontologia Restauradora Estética e Funcional**: Princípios para a Prática Clínica. 1º edição. São Paulo: Editora Santos, 2013.

ZHANG, S; KERN, M. The role of host-derived dentinal matrix metalloproteinases in reducing dentin bonding of resin adhesives. **Int J Oral Sci**, v. 1, n. 4, p. 163-176, Dez. 2009.

ZHENG, P; CHEN, H. Evaluate the effect of different mmps inhibitors on adhesive physical properties of dental adhesives, bond strength and mmp substate activity. **Send to Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 49-75, Jul. 2017.