



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO E BACHARELADO EM ODONTOLOGIA**

NATHÁLIA YVIA ASSIS HENRIQUES

**INIBIDORES DAS METALOPROTEINASES NO PROCESSO DE ADESÃO
DENTÁRIA**

**CAMPINA GRANDE - PB
2023**

NATHÁLIA YVIA ASSIS HENRIQUES

**INIBIDORES DAS METALOPROTEINASES NO PROCESSO DE ADESÃO
DENTÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Área de concentração: Dentística.

Orientadora: Profa. Dra. Darlene Cristina Ramos Eloy Dantas.

Coorientadora: Profa. Dra. Waldênia Pereira Freire.

**CAMPINA GRANDE- PB
2023**

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.

H519i Henriques, Nathália Yvia Assis.
Inibidores das metaloproteinases no processo de adesão dentária [manuscrito] / Nathália Yvia Assis Henriques. - 2023.
37 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2023.

"Orientação : Profa. Dra. Darlene Cristina Ramos Eloy Dantas, Departamento de Odontologia - CCBS. "

"Coorientação: Profa. Dra. Waldênia Pereira Freire , Departamento de Odontologia - CCBS."

1. Inibidores de metaloproteinases. 2. Adesivos dentários.
3. Saúde bucal. I. Título

21. ed. CDD 617.6

NATHÁLIA YVIA ASSIS HENRIQUES

INIBIDORES DAS METALOPROTEINASES NO PROCESSO DE ADESÃO DENTÁRIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Odontologia.

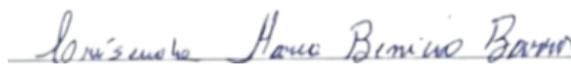
Área de concentração: Dentística.

Aprovada em: 13/11/2023.

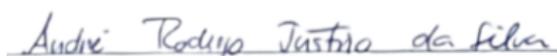
BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Darlene Cristina Ramos Eloy Dantas (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Criseuda Maria Benício Barros
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Me. André Rodrigo Justino da Silva
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Aos meus pais; por todo apoio, incentivo e
oração, DEDICO.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois Ele é o meu sustento, minha torre forte e minha fonte de esperança. Até aqui o Senhor me ajudou. A Ele toda a glória!

Aos meus pais, Cássio e Sandra, por todo amor, paciência, apoio, companheirismo, compreensão e dedicação. Nunca me esquecerei do quanto vocês fizeram por mim. Vocês são minha maior inspiração e meu maior exemplo aqui na terra.

À minha irmã, Kamilla, por ter sido essencial nessa caminhada. Obrigada por ter sido meu ombro amigo durante todos os dias da minha vida. Cada parte da minha história tem você ao meu lado e eu sou grata ao Senhor por ter concedido a oportunidade de partilhar momentos singelos e especiais com você.

À minha avó, Sevi, por ter me ensinado a enxergar a beleza dessa vida e o que é amor. Minha querida avó, a senhora é importante demais para mim.

Ao meu noivo, Jair, que segurou minha mão em todos os momentos. Obrigada por ter sido meu incentivador e por me apoiar em todas minhas decisões. Você é sinônimo de amor, zelo e cuidado.

Aos meus familiares (avós, tios, tias, primos e primas) por me estimular, todos os dias, a ser uma pessoa e profissional melhor. Obrigada por me ensinar o valor da família. Vocês, também, fazem parte dessa conquista. Eu sei o quanto vocês torceram para eu chegar até aqui hoje.

À minha dupla, Talytha, por ter tornado a minha trajetória mais leve e por ter vibrado em cada uma das minhas conquistas. Obrigada por cada vivência partilhada no decorrer da graduação.

À minha querida professora e orientadora Dra. Darlene Cristina, por ter me acolhido de braços abertos na universidade e por ter sido exemplo de profissional, esposa, mãe e amiga. Obrigada pela oportunidade de trabalhar ao seu lado, eu levarei seus ensinamentos por toda a vida.

À professora Dra. Waldênia Freire, a quem eu admiro muito, por ter me auxiliado, juntamente com a prof. Dra. Darlene, na escrita dessa revisão. Obrigada por cada palavra amiga e por ter acreditado em mim.

Ao professor Me. André Rodrigo e a professora Dra. Criseuda Maria, por ter aceitado fazer parte da minha banca de TCC e compartilhar esse momento tão especial em minha vida.

A todos os professores do curso da graduação de Odontologia da UEPB, que amam a docência, por ter dedicado seu tempo para me transmitir os conhecimentos da Odontologia. Obrigada por toda paciência e dedicação.

Aos meus amigos do grupo oficial, como é carinhosamente denominado, por ter me mostrado que, ainda, existem amigos verdadeiros em que posso contar. Vocês terão um futuro brilhante como cirurgiões-dentistas.

Aos colegas de classe, com quem tive boas vivências na graduação, por toda troca de experiências, conexões e companheirismo.

Aos meus preceptores de estágio que me permitiram viver experiências com a comunidade fora da universidade. Vocês foram fundamentais para minha formação.

Aos técnicos e funcionários da UEPB, que são essenciais para o desenvolvimento do curso de Odontologia da UEPB, obrigada por todo apoio e auxílio.

Aos meus pacientes, que confiaram em mim e me permitiram executar, na prática, todo o conhecimento teórico aprendido em sala de aula.

À UEPB, por todo incentivo financeiro e pela oportunidade de ingressar no curso da graduação de Odontologia.

E a todos que fizeram parte da minha formação, muito obrigada.

“Porque Dele, e por Ele, e para Ele são todas as coisas; glória, pois, a Ele eternamente. Amém!”
Romanos 11:36.

RESUMO

As metaloproteinases (MMPs) são enzimas envolvidas no desenvolvimento fisiológico do dente, na cárie e na degradação da camada híbrida, além de estar relacionada com a destruição do colágeno dentinário. A associação da atividade das MMPs com as forças mastigatórias e com a ação do biofilme, ao longo do tempo, podem gerar problemas na restauração de resina composta. Visando diminuir a degradação da camada híbrida pelas proteases endógenas e proporcionar uma maior longevidade das restaurações em resina, os inibidores das MMPs e agentes de reticulação do colágeno vêm sendo tema de estudos científicos. Este trabalho tem o objetivo de identificar, através de uma revisão de literatura, os agentes que podem inativar a ação das MMPs na interface adesiva dentinária. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura baseada em estudos encontrados em bases de dados disponibilizados pela Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), publicado entre janeiro de 2018 a junho de 2023. Foram encontrados dezenove agentes/materiais que possuem atuação sobre as MMPs no tecido dentinário. Desse modo, pode-se concluir que diversos agentes impedem, de forma total ou parcial, a ação das MMPs, melhorando, conseqüentemente, a longevidade das restaurações. Contudo, são necessários mais estudos que viabilizem o uso destes meios, além da clorexidina, na prática clínica odontológica, mostrando a técnica de aplicação do material no dia-a-dia clínico do cirurgião-dentista.

Palavras-Chave: inibidores de metaloproteinases; adesivos dentários; saúde bucal.

ABSTRACT

Matrix metalloproteinases (MMPs) are enzymes involved in the physiological development of the tooth, in caries, and in the degradation of the hybrid layer, as well as being related to the destruction of dentin collagen. The association of MMP activity with masticatory forces and biofilm action over time can lead to problems in composite resin restoration. In order to reduce the degradation of the hybrid layer by endogenous proteases and provide greater longevity to resin restorations, MMP inhibitors and collagen cross-linking agents have been the subject of scientific studies. This work aims to identify, through a literature review, agents that can deactivate the action of MMPs in the dentin adhesive interface. It is an integrative literature review based on studies found in databases provided by the Virtual Health Library (VHL), published between January 2018 and June 2023. Nineteen agents/materials were found to have an effect on MMPs in dentin tissue. Thus, it can be concluded that various agents prevent, either completely or partially, the action of MMPs, consequently improving the longevity of restorations. However, further studies are needed to enable the use of these means, in addition to chlorhexidine, in dental clinical practice, demonstrating the application technique of the material in the dentist's everyday clinical routine.

Keywords: metalloproteinase inhibitors; dental adhesives; oral health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Representação esquemática do efeito da clorexidina (CHX) nas MMPs: A CHX quelata os íons metálicos necessários para a ativação e função das MMPs. 20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Desenvolvimento dos adesivos dentinários.....	16
Tabela 2- Possíveis inibidores de MMPs e agentes de reticulação de colágeno encontrados na literatura entre os anos de 2018 e 2023 e sua eficácia no processo de adesão dentinária.	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	Acroleína
BAI	Baicaleína
BBO	Bibliografia Brasileira de Odontologia
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
Ca	Cálcio
CCs	Cisteína Catepsinas
Ch	Quitosana
CHX	Clorexidina
DMA	N- (3,4-diidroxifenetil) metacrilamida
DMP	Proteínas da Matriz Dentinária
EgMA	Eugenol metacrilato
F	Fluoreto
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEC	Matriz extracelular
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MMPs	Matrizes Metaloproteinases
PA	Proantocianidina
PAMAM	Dendrímero de Poli (amidoamina)
pH	Potencial Hidrogênico
Q	Quercetina
STMP	Trimetafosfato de Sódio
Zn	Zinco
ZnO/CuNp	Óxido de Zinco e Cobre

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 Sistemas Adesivos.....	15
2.2 Metaloproteinasas da matriz (MMPs)	17
2.3 Cisteína Catepsinas (CCs).....	18
2.4 Influência da Metaloproteinasas no processo de adesão dentinária	18
2.5 Agentes de Reticulação e Inibidores das MMP's	19
2.6 Mecanismos de ação dos Inibidores de MMPs.....	21
2.7 Formas de análise do colágeno dentinário.....	21
3 METODOLOGIA.....	22
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	23
5 CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

A dentina, juntamente com o esmalte e a polpa, constituem o dente (Nanci, 2013). Esta é compreendida como um tecido mineralizado, elástico e avascular que possui características semelhantes a outros tecidos calcificados, a exemplo do osso ou do cimento, sendo um composto biológico resistente e que apresenta rigidez em sua estrutura (Nanci, 2013; Zhang; Kern, 2009). O tecido dentinário consiste em 70% do seu volume de cristais inorgânicos de apatita, 18% de matriz orgânica (90% colágeno e 10% proteínas não-colágenas) e 12% de água dispostos em uma matriz extracelular (MEC) (Katchburian; Arana, 2012; Zhang; Kern, 2009).

O componente orgânico mais encontrado na matriz extracelular da dentina é o colágeno no tipo I, que representa 85% da matriz orgânica e é responsável pela resistência à tração da dentina e pelas propriedades bioquímicas da dentina, assim, os colágenos do tipo III e V, constituem os outros 5% do colágeno presente na matriz orgânica (Baptista, 2021; Zhang; Kern, 2009), totalizando os 90%. Além do colágeno, a matriz orgânica também é composta por proteínas não-colagenosas, dentre elas a sialoproteína dentinária, proteínas da matriz dentinária 1, 2 e 3 (DMP 1, DMP 2 e DMP 3) e as matrizes metaloproteinases (MMPs) que merecem um destaque especial, já que estas possuem diferentes atribuições no ambiente bucal (Baptista, 2021; Santos Júnior *et al.*, 2016; Shimada *et al.*, 2009).

As MMPs pertencem à família das endopeptidases e foram descritas pela primeira vez no ano de 1962, quando Gross e Lapièrre encontraram, na cultura de fragmentos da pele de ratos, uma enzima ativa que degradou a tripla hélice do colágeno tipo I maduro (Medeiros *et al.*, 2019; Strobel; Hellwig, 2015). Na cavidade bucal, as MMPs foram encontradas na saliva, fluido crevicular gengival e dentina (Strobel; Hellwig, 2015), atuando em diversos eventos neste ambiente, sejam em processos fisiológicos, a exemplo do desenvolvimento tecidual, ou patológicos, como a doença periodontal, cárie e inflamação da polpa dentária (Shimada *et al.*, 2009).

Produzidas pelos odontoblastos durante a dentinogênese, as MMPs não são incorporadas à dentina em sua forma ativa, mas sim, em sua forma inativa (Strobel; Hellwig, 2015). Breschi e colaboradores (2010) afirmam em seu estudo que a matriz dentinária possui, pelo menos, quatro MMPs, são elas: a estromelisina-1 (MMP-3), a colagenase verdadeira (MMP-8) e as gelatinases A (MMP-2) e B (MMP-9).

Estas proteases são ativadas em meio ácido com valores do pH abaixo de 4,5, de forma que são reativadas durante o processo de cárie em razão da acidez do meio, acarretando

na degradação das fibrilas de colágeno (Santos Júnior *et al.*, 2016; Strobel; Hellwig, 2015). Dessa maneira, em uma lesão cariosa, não são apenas os microrganismos patogênicos que degradam o colágeno, mas as MMPs também são responsáveis por esta atividade e pela progressão da doença, destruindo assim a matriz orgânica da dentina (Torre, 2014).

Em relação ao meio ácido promovido pelo condicionamento ácido dos sistemas adesivos, as MMPs desempenham um papel importante na degradação das fibrilas de colágeno expostas pela ação do material (Breschi *et al.*, 2010). No entanto, é válido ressaltar que o desenvolvimento do condicionamento ácido, concomitantemente com os sistemas adesivos dentinários possibilitaram a preservação do tecido dental sadio, bem como, o aumento da resistência de união imediata de resinas compostas à dentina (Miranda *et al.*, 2020; Medeiros *et al.*, 2019).

Anteriormente à odontologia adesiva, a fixação de restaurações em preparos cavitários era concebida por intermédio de retenções macromecânicas, na qual as cavidades precisavam ser adaptadas em profundidade e largura visando melhorar a retenção do material restaurador (Medeiros *et al.*, 2019). De fato, os sistemas adesivos revolucionaram a odontologia conservadora, permitindo a realização de técnicas clínicas que antes não eram possíveis (Breschi *et al.*, 2018).

A adesão da resina à dentina é dependente da formação da camada híbrida que ocorre por meio da desmineralização da dentina e exposição da rede de fibrilas de colágeno pelo condicionamento ácido (Medeiros *et al.* 2019; Breschi *et al.*, 2018). Caso a infiltração dos monômeros resinosos nas fibrilas de colágeno seja ineficaz deixando as fibrilas de colágeno expostas, estas ficam suscetíveis à ação de enzimas colagenolíticas endógenas, como as MMPs, que podem acelerar a degradação do colágeno, interferindo na estabilidade da ligação e na longevidade das restaurações (Medeiros *et al.*, 2019, Simmer *et al.*, 2019).

Sendo assim, faz-se necessário o uso de inibidores sintéticos de MMPs, a exemplo da clorexidina que é o inibidor mais comumente estudado, uma vez que a sua utilização minimiza a atividade das MMPs quando utilizado anteriormente ao tratamento ou quando adicionado ao sistema adesivo comercial (Simmer *et al.*, 2019). Diante do exposto, o presente estudo objetiva identificar, através de uma revisão de literatura, os principais agentes que podem inibir a ação das metaloproteinasas no tecido dentinário, conhecendo-os e analisando-os, de modo que estas informações sejam facilmente compreendidas por profissionais da Odontologia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Sistemas Adesivos

Nos últimos anos, observaram-se grandes avanços nos sistemas adesivos, principalmente no que se refere ao seu mecanismo de ação, composição química, eficácia clínica e protocolo de aplicação (Saffarpour *et al.*, 2020). Medeiros *et al.* (2019) afirma, em seu estudo, que o primeiro e grande progresso da era adesiva foi a utilização de condicionadores ácido em esmalte, já que o uso desse material permite um melhor selamento marginal nas restaurações em resina composta quando as margens estão situadas no esmalte dentário. De diferente modo, o sucesso da adesão na dentina demorou mais tempo em virtude das diferenças nas características morfofisiológicas observadas entre estes dois tecidos (Medeiros *et al.*, 2019).

Em virtude da composição inorgânica do esmalte dentário, o condicionamento ácido aplicado anteriormente ao adesivo faz com que haja uma infiltração mais profunda dos monômeros do adesivo, acarretando na formação de tags resinosos (Medeiros *et al.*, 2019). Por outro lado, na dentina, para que ocorra a adesão, faz-se necessário a formação da camada híbrida que se dá em razão do condicionamento ácido prévio possibilitando a desmineralização da dentina e exposição das fibras colágenas (Medeiros *et al.*, 2019).

O sistema adesivo pode aderir à dentina por duas estratégias distintas: os sistemas adesivos de condicionamento total (*etch-and-rinse*), que atuam eliminando a *smear-layer*, e os sistemas adesivos autocondicionantes (*self-etch*) que, de modo diferente dos sistemas adesivos *etch-and-rinse*, preservam a *smear layer* com o intuito de que este substrato seja um meio de união (Saffarpour *et al.*, 2020).

Simmer e colaboradores (2019) mostraram que alguns fatores podem influenciar na qualidade da camada híbrida formada pelos sistemas adesivos, a exemplo das diferenças morfológicas e estruturais encontradas na dentina superficial e na dentina mais profunda. Isto ocorre em razão da baixa quantidade de dentina intertubular e de fibrilas de colágeno presente na dentina profunda que possuem um papel fundamental para uma melhor adesão (Simmer *et al.*, 2019).

Somado a isso, a dentina profunda apresenta um maior número de túbulos perto da câmara pulpar, gerando o aumento da umidade intrínseca. Tal característica é considerada uma barreira para uma eficiente adesão (Simmer *et al.*, 2019). O que tem sido observado em muitos estudos é que, apesar da adesão imediata e de curto prazo à dentina ser eficaz, há uma

diminuição, de forma gradual, da resistência após o envelhecimento sob *in vitro* e *in vivo* (Kang *et al.*, 2019).

Em meados da década de 1950 começou a primeira busca pela união resina-dentina, atingindo sua oitava geração no ano de 2010, como observado na Tabela 1 confeccionada por Zhou e demais autores (2019). A cada geração, os sistemas adesivos buscam simplificar as etapas de colagem, descomplicando o seu uso (Zhou *et al.*; 2019).

Tabela 1 - Desenvolvimento dos adesivos dentinários.

Adesivo	Criação	Técnica de Colagem	Mecanismo de Ligação
Primeira geração	Início dos anos 1960	Não está mais em uso	Interação molecular
Segunda geração	Início dos anos 1980	Não está mais em uso	Fenômeno de molhamento superficial e ligação iônica
Terceira geração	Final dos anos 1980	Condicionamento seletivo em múltiplas etapas	Adesão à dentina coberta com <i>smear layer</i>
Quarta geração	Início dos anos 1990	Técnica de condicionamento total em três etapas	Formando camada híbrida
Quinta geração	Década de 1990	Técnica de condicionamento total em duas etapas	Formando camada híbrida
Sexta geração	Início do século 20	Técnica autocondicionante em 2 etapas	Formando camada híbrida
Sétima geração	Início do século 20	Sem mistura, técnica autocondicionante em um passo	Formando camada híbrida
Oitava geração	Desde 2010	Condicionamento total, condicionamento seletivo do esmalte ou técnica autocondicionante	Formando camada híbrida

Fonte: Zhou *et al.*, 2019.

Apesar das descobertas de novos materiais e técnicas como observado na tabela 1, a interface adesiva continua sendo um grande desafio para a odontologia restauradora, uma vez que ainda existem limitações nos sistemas adesivos atuais que precisam ser superados, visando garantir uma maior durabilidade das restaurações em resina composta (Rey *et al.*, 2022; Longhi *et al.*, 2015). Isto acontece porque a interface adesiva dente-restauração é afetada por uma série de fatores quando expostas ao meio bucal, sofrendo, de maneira lenta, a hidrólise de seus componentes resinosos por esterases, além da degeneração das fibrilas de

colágeno por enzimas proteolíticas endógenas, incluindo as cisteína catepsinas (CCs) e metaloproteinases da matriz (Rey *et al.*, 2022).

Caso haja falha da união resina-dentina, pode haver microinfiltração, cáries, manchas e sensibilidade pós-operatória, de modo que o somatório desses fatores pode acarretar na progressão da degradação da interface de ligação resina-dentina (Zhou *et al.*, 2019). Portanto, há uma necessidade que os sistemas adesivos sejam aperfeiçoados visando acabar com esse ciclo defeituoso (Zhou *et al.*, 2019).

2.2 Metaloproteinases da matriz (MMPs)

Produzidos por componentes celulares de tecido duros e moles do corpo humano, a exemplo dos osteoblastos, osteoclastos, células epiteliais, células endoteliais, células inflamatórias, condrócitos hipertróficos, condroclastos e odontoblastos, as metaloproteinases (MMPs) são uma família de 28 endopeptidases modulares que atuam em diversas atividades fisiológicas de remodelação da matriz extracelular e regulação de sinalização extracelular, orientando o desenvolvimento ósseo, a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), a inflamação, entre outros (Guirado; George, 2021).

As MMPs, produzidas pelos odontoblastos, constituem as MMPs da matriz dentinária que estão presentes no decorrer da formação dos tecidos dentários moles e duros (Kara *et al.*, 2021). Estas proteínas não colágenas ficam presas na matriz mineralizada da dentina ligando-se ao colágeno. Esta união, posteriormente é coberta por nanocristais de apatita que faz com que fiquem imóveis, inativos e não funcionais (Kara *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2019). Sendo assim, ao passo que a dentina permanece mineralizada, as MMPs também mantêm-se estáveis em sua estrutura e função (Kara *et al.*, 2021).

Por outro lado, as MMPs podem ser ativadas de diferentes formas como agentes químicos, baixo pH, tratamento térmico, proteinases e/ou estresse mecânico (Zhou *et al.*, 2019). Nesse sentido, o ambiente ácido motivado por condicionadores ácidos ou por bactérias cariogênicas, bem como, a infiltração incompleta de resina na dentina desmineralizada podem ativar e expor as MMPs ligadas à matriz (Zhou *et al.*, 2019). Uma vez expostas, as MMPs possuem a capacidade de participar de inúmeros processos biológicos (Cunha, 2018).

As MMPs que podem ser encontradas no tecido dentinário são MMP-2, -3, -7, -8, -9, -13, -14, -20, -23 e -25, sendo as MMPs -2 e -9 as mais numerosas na dentina (Guirado; George, 2021; Cunha, 2018). Estas proteases estão envolvidas no desenvolvimento fisiológico do dente, cárie, degradação da camada híbrida, além de estar associada à destruição do

colágeno dentinário, incluindo o colágeno do tipo I que é o principal e mais abundante componente orgânico da dentina madura e sua degradação pode causar impacto negativo na integridade estrutural da dentina (Cunha, 2018; Gonçalves *et al.*, 2018).

2.3 Cisteína Catepsinas (CCs)

De modo semelhante às MMPs, as cisteína catepsinas (família de cisteínas peptidases semelhantes à papaína) também participam da degradação do colágeno na matriz dentinária (Li *et al.*, 2022; Kara *et al.*, 2021). Altinci e colaboradores (2018) afirmam que as CCs atuam de forma secundária sendo responsável pela clivagem dos fragmentos de colágeno não helicoidal, ativando as MMPs (principais enzimas responsáveis pela degradação do colágeno).

No total, 11 tipos de CCs são conhecidas (B, C, F, H, K, L, O, S, V, X e W), entretanto, apenas, a catepsina B e K estão envolvidas no processo de degradação da matriz dentinária (Li *et al.*, 2022; Cunha, 2018). A ativação dessas CCs se dá pela ação do ácido fosfórico ou pela aplicação dos sistemas adesivos autocondicionantes (Li *et al.*, 2022).

2.4 Influência das Metaloproteínases no processo de adesão dentinária

A aplicação do ácido fosfórico (35%-37%), utilizados previamente ao *primer* e adesivo nos sistemas adesivos de condicionamento total, possui a capacidade de remover a *smear layer*, expondo, conseqüentemente, as fibrilas de colágeno (3 -7 µm de profundidade). Isto ocorre pelo fato de que a adesão dentinária depende da infiltração dos monômeros de resina nesta matriz de dentina desmineralizada, formando a camada híbrida (Rey *et al.*, 2022). No entanto, os monômeros de resina não conseguem infiltrar totalmente na dentina mineralizada, permitindo assim, que as fibrilas de colágeno, desprotegidas, fiquem expostas e que a camada híbrida esteja passível de sofrer degradação hidrolítica ocasionada pelas proteases dentinárias endógenas (Chen *et al.*, 2021, Maravic *et al.*, 2021), resultando em falha na resistência da união (Kara *et al.*, 2021).

Quando isso ocorre, as fibrilas de colágeno desnudas diminuem suas propriedades mecânicas quando comparadas às demais fibrilas infiltradas por resina ou mineralizadas, resultando em uma maior susceptibilidade à ruptura por fadigas quando sujeitas às repetidas forças de mastigação (Chen *et al.*, 2021).

Tanto as MMPs quanto a cisteína catepsinas (CCs), encontradas na dentina, são responsáveis pela degradação das fibrilas de colágeno e conseqüente, decomposição da

camada híbrida, contudo, as MMPs possui uma ação enzimática mais intensa, sendo mais pertinente no processo de degradação da matriz dentinária (Soares *et al.*, 2022; Kara *et al.*, 2021). Neste contexto, quando associada a atividade destas enzimas com as forças mastigatórias e a ação do biofilme, ao longo do tempo, podem gerar problemas na interface da restauração, como nanoinfiltração, minimização da força de união adesiva e comprometimento da durabilidade das restaurações de resina composta (Rey *et al.*, 2022; Maske *et al.*, 2018).

2.5 Agentes de Reticulação e Inibidores das MMP's

Com intuito de diminuir a degradação da camada híbrida pelas proteases endógenas (MMPs e CCs) e proporcionar uma maior longevidade das restaurações em resinas, inibidores das MMPs e agentes de reticulação vêm sendo tema de estudos científicos (Maravic *et al.*, 2021). Estes materiais agem por intermédio de diferentes estratégias que englobam: inativação/inibição das enzimas endógenas, fortalecimento das fibrilas de colágeno dentro da camada híbrida ou pela junção destes dois meios (Maravic *et al.*, 2018).

A utilização de agentes reticulantes, como por exemplo glutaraldeído, carbodiimida, riboflavina, clorexidina e proantocianidina em matrizes de dentina desmineralizada têm a função de inativar a degradação enzimática desta dentina, fazendo com que os danos dentinários que acometem a interface resina-dentina, ao longo do tempo, possam ser evitados (Rey *et al.*, 2022; Kara *et al.*, 2021). Além disso, Luo e colaboradores (2023) trazem em seu estudo outras competências do uso destes materiais, sendo eles: melhoria da rigidez do colágeno, resistência à tração e módulo de compressão. Tais características fortalecem a camada interfacial através de pontes de hidrogênio adicionais e formação de reticulações intra e intermoleculares covalentes e inibem MMPs do tecido dentinário por meio do mascaramento dos locais de clivagem de colágeno (Luo *et al.*, 2023).

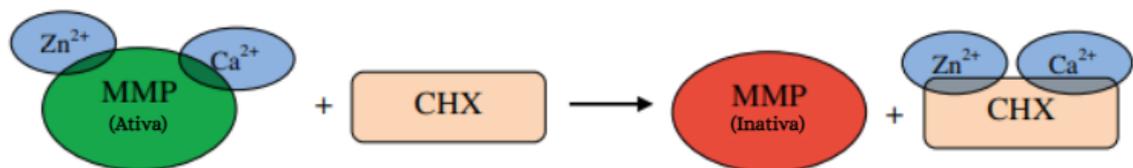
Diante dessas características, atualmente, os reticuladores de colágeno estão sendo bastante incorporados em sistemas adesivos experimentais de modo que sejam reforçadas as propriedades mecânicas das fibrilas de colágeno e sejam inativadas as MMPs e CCs da matriz dentinária (Li *et al.*, 2022). Contudo, apesar dos reticuladores manterem as matrizes de colágeno desmineralizadas em sua integralidade, as fibrilas de colágenas que apresentam flacidez ou que estão espalhadas em resina ou repletas de água tendem a quebrar em razão da fadiga cíclica após forças repetitivas (Luo *et al.*, 2023).

Quanto aos inibidores sintéticos de MMPs, estes foram criados com intuito de possibilitar uma união mais estável (Simmer *et al.*, 2019). A literatura aponta que o uso de inibidores de MMPs exógenos, como a tetraciclina (antibiótico) e a clorexidina, melhoram o resultado clínico das restaurações em resina, uma vez que conseguem conservar a camada híbrida e preservar a resistência da união (Guirado; George, 2021). Sendo assim, a clorexidina é, ainda hoje, o agente inibidor mais encontrado e estudado na literatura, isso ocorre, possivelmente, em virtude do abundante uso deste material na prática clínica odontológica (Breschi *et al.*, 2020).

A clorexidina (CHX) foi investigada pela primeira vez em razão das suas propriedades antimicrobianas, logo depois, na década de 70, a CHX mostrou eficácia na prevenção de cárie, bem como no tratamento da doença periodontal (Breschi *et al.*, 2020). Tendo em vista suas amplas propriedades, pesquisadores começaram a investigar, também, a influência da CHX na inibição das MMPs, sendo descrita pela primeira vez por Gendron *et al.* (1999) (Breschi *et al.*, 2020).

O mecanismo de ação da CHX é a inibição da atividade catalítica da enzima pela sua propriedade quelante através da ligação ao Ca^{2+} e Zn^{2+} na estrutura da enzima (Soares *et al.*, 2022).

Figura 1- Representação esquemática do efeito da clorexidina (CHX) nas MMPs: A CHX quelata os íons metálicos necessários para a ativação e função das MMPs.



Fonte: Strobel; Hellwig, 2015.

Em um estudo realizado por Rayar e colaboradores (2019), cujo objetivo foi avaliar a resistência ao cisalhamento e o modo de falha de agentes adesivos autocondicionantes e de condicionamento total após a aplicação do gluconato de clorexidina a 2% por 60 segundos, foi observado que a CHX melhora de maneira significativa a resistência ao cisalhamento, a durabilidade da interface adesiva, além de diminuir as atividades das MMPs.

Todavia, apesar de ser o inibidor mais conhecido, a ação anti-proteolítica da clorexidina, em longo prazo, é comprometida, pois esta é solúvel em água e apenas, se liga à dentina desmineralizada por intermédio de uma interação eletrostática fraca (Luo *et al.*, 2023).

Desse modo, não é possível afirmar ao certo quanto tempo o efeito inibidor da CHX permanecerá atuando na dentina (Breschi *et al.*, 2020).

Diante disso, muitos estudos buscaram analisar o uso de outros inibidores, mostrando a eficiência destes fatores/materiais na inativação da atividade enzimática na matriz dentinária, dificultando a degradação do colágeno (Li *et al.*, 2022). Tais inibidores de MMPs ou agentes de reticulação serão expostos mais adiante na Tabela 2.

2.6 Mecanismos de ação dos Inibidores de MMPs

O mecanismo de ação dos inibidores de MMPs usados na Odontologia pode ocorrer por quelação com íon zinco no domínio catalítico das MMPs, revestindo o substrato ou limitando a motilidade molecular por reticulação, como também, pelo desenvolvimento de pseudopeptídeos que possuem a habilidade de copiar os componentes estruturais dos substratos de MMP, de modo que sejam inibidores reversíveis e competitivos (Li *et al.*, 2022; Soares *et al.*, 2022, Simmer *et al.*, 2019).

2.7 Formas de análise do colágeno dentinário

Existem variadas formas de análise do colágeno dentinário descritas na literatura até os dias atuais, destacando-se a espectroscopia FTIR (Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier), as microscopias eletrônicas de varredura (MEV) e de transmissão (MET), a microscopia confocal, os testes de resistência imediata e longitudinal de microtração e microcisalhamento, a zimografia, a difração de raios-X, entre outros (Gonçalves, 2018). Contudo, observa-se que, no decorrer dos anos, algumas dessas técnicas são preferivelmente mais utilizadas quando o propósito do estudo é investigar a ação das MMPs e CCs, como é o caso da zimografia, a microscopia eletrônica de varredura ou a microscopia confocal (Baptista, 2021). Estes métodos, portanto, são capazes de avaliar a ação destas proteases, observando sua presença, localização, assim como, sua distribuição no tecido dentinário (Baptista, 2021).

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura desenvolvida pelos 06 passos descritos por Mendes, Silveira e Galvão (2008): (1) estabelecimento da questão da pesquisa, (2) amostragem e busca na literatura, (3) categorização dos estudos, (4) avaliação dos estudos incluídos na revisão, (05) interpretação dos resultados e (6) síntese do conhecimento ou apresentação da revisão.

A busca bibliográfica incluiu bases de dados encontradas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo elas: a Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO), a Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Os descritores utilizados para a pesquisa foram “Dentina”, “Metaloproteinases da Matriz” e “Inibidores de Metaloproteinases de Matriz”, empregando os operadores lógicos “AND” e “OR”.

Como critério de inclusão, foram selecionados os artigos classificados como texto completo, publicados entre janeiro de 2018 e Junho de 2023, escritos em inglês ou português e que tratavam sobre agentes de reticulação ou inibidores das MMPs no tecido dentinário. Foram excluídos, portanto, os artigos duplicados e aqueles que não encaixavam com o tema proposto nesta revisão.

Foram encontrados um total de 261 artigos englobando todas as abordagens metodológicas disponíveis, sendo selecionados, após o critério de inclusão, 58 artigos para leitura dos títulos e resumos. Destes, 33 foram excluídos e 25 artigos foram elegidos para esta revisão. Os resultados encontrados, durante a pesquisa, foram tabulados no Microsoft Word Excel 2010, sendo organizados, em ordem alfabética, pelo inibidor das MMPs ou agente de reticulação estudado. Constam também na Tabela 2: o nome do autor, o ano da publicação do estudo e os resultados obtidos acerca da inibição das MMPs e seu efeito no processo de adesão dentinária (interface dentina-resina).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Apesar de serem analisados 25 estudos nesta revisão, foram encontrados, na literatura, 19 agentes/materiais que possuem a capacidade de inibir ou reduzir a ação das metaloproteinases no tecido dentinário, sendo 03 destes abordados duplamente por diferentes autores. Outros 03 estudos (Rey *et al.*, 2022; Altinci *et al.*, 2018, Altinci *et al.*, 2018) concluíram que os materiais analisados não mostraram eficiência na inibição das MMPs, totalizando, dessa forma, os 25 estudos analisados. Os resultados encontrados, durante a pesquisa, serão dispostos a seguir (Tabela 2).

Tabela 2- Possíveis inibidores de MMPs e agentes de reticulação de colágeno encontrados na literatura entre os anos de 2018 e 2023 e sua eficácia no processo de adesão dentinária.

(continua)

Inibidores das MMPs e Agentes de Reticulação do Colágeno	Autor/Ano do estudo	Inibiu as MMPs?	Possui efeito no processo de adesão dentinária (interface dentina-resina)?
Adesivo bioativo contendo metacrilato de dimetilaminoxidil e nanopartículas de fosfato de cálcio	Wu <i>et al.</i> (2022)	<ul style="list-style-type: none"> Reduziu a atividade endógena de MMP em 53%; 	Altamente promissor para: <ul style="list-style-type: none"> Eliminar cáries secundárias; Prevenir a degradação da camada híbrida; Aumentar a longevidade da união resina-dentina.
Ácido Fítico	Forgione <i>et al.</i> (2021)	<ul style="list-style-type: none"> Em relação ao ácido fosfórico a 37%, as atividades de MMP dos feixes de ácido fítico após 3 semanas de incubação foram significativamente menores. 	<ul style="list-style-type: none"> O tratamento com ácido fítico da dentina resultou em menos degradação total do colágeno dentinário do que o tratamento com ácido fosfórico.
Ácido fosfórico contendo proantocianidina (PA)	Rey <i>et al.</i> (2022)	<ul style="list-style-type: none"> 15 s de aplicação de ácido fosfórico contendo 10% PA não foi suficiente para inativar as MMPs na interface resina-dentina. 	<ul style="list-style-type: none"> A biomodificação da dentina com PA foi capaz de preservar a estabilidade da união resina-dentina e aumentar a resistência do adesivo em longo prazo.

Tabela 2- Possíveis inibidores de MMPs e agentes de reticulação de colágeno encontrados na literatura entre os anos de 2018 e 2023 e sua eficácia no processo de adesão dentinária.

(continuação)

Inibidores das MMPs e Agentes de Reticulação do Colágeno	Autor/Ano do estudo	Inibiu as MMPs?	Possui efeito no processo de adesão dentinária (interface dentina-resina)?
Baicaleína (BAI)	Li <i>et al.</i> (2018)	<ul style="list-style-type: none"> A baicaleína na concentração de 0,0 -5,0 µg/mL inibiu as atividades da gelatinase e colagenase de ligação à dentina, especialmente na concentração de 2,5 µg/mL. 	<ul style="list-style-type: none"> Usada como pré-condicionador em um sistema adesivo de condicionamento ácido, a BAI pode melhorar a durabilidade da união resina-dentina; Além de diminuir a nanoinfiltração.
Captopril	Shu <i>et al.</i> (2022)	<ul style="list-style-type: none"> Exerceu melhores efeitos inibitórios sobre as MMPs em comparação com o digluconato de clorexidina a 2%. 	<ul style="list-style-type: none"> O captopril é um promissor <i>primer</i> de adesão à dentina para melhorar a durabilidade da adesão.
Clorexidina (CHX)	Medeiros <i>et al.</i> (2019)	<ul style="list-style-type: none"> Inativa as MMPs e também as cisteínas catepsinas. 	<ul style="list-style-type: none"> Solução aquosa pura de CHX (0,2% por 60s ou 2% por 30s) vai retardar o processo de degradação da camada híbrida e melhorar a estabilidade em longo prazo da ligação adesiva à dentina.
Cranberry (Vaccinium macrocarpon)	Kato <i>et al.</i> (2022)	<ul style="list-style-type: none"> Os componentes do cranberry podem inibir as MMPs. 	<ul style="list-style-type: none"> Mais estudos são necessários para compreender o efeito do cranberry na degradação da matriz orgânica desmineralizada.
Curcuminóides	Seseogullari-Dirihan <i>et al.</i> (2018)	<ul style="list-style-type: none"> O tratamento de dentina desmineralizada com curcuminóides produziu inibição de MMPs endógenas da dentina e catepsina K. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudos futuros são necessários para avaliar seu efeito na interface adesiva.
Dendrímero de Poli (amidoamina) carregado com clorexidina	Cai; Wang (2022)	<ul style="list-style-type: none"> Inibe a atividade de MMPs dentro da camada híbrida depois de liberada do dendrímeros de poli(amidoamina). 	<p>O novo método:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reduz a citotoxicidade da CHX; Mantem a resistência de união à microtração; Induz a remineralização da dentina.

Tabela 2- Possíveis inibidores de MMPs e agentes de reticulação de colágeno encontrados na literatura entre os anos de 2018 e 2023 e sua eficácia no processo de adesão dentinária.

(continuação)

Inibidores das MMPs e Agentes de Reticulação do Colágeno	Autor/Ano do estudo	Inibiu as MMPs?	Possui efeito no processo de adesão dentinária (interface dentina-resina)?
Dendrímero de Poli (amidoamina) carregado com clorexidina	Chen <i>et al.</i> (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Pode inibir as MMPs endógenas ligadas à dentina; 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode induzir a remineralização na dentina condicionada.
Dendrímeros de poli(amidoami-na) terminado em polihidroxi (PAMAM-OH)	Luo <i>et al.</i> (2023)	<ul style="list-style-type: none"> • PAMAM-OH possui atividade antiproteolítica; • E evita degradação das fibras de colágeno expostas na camada híbrida. 	<ul style="list-style-type: none"> • O pré-tratamento com PAMAM-OH prolongou as ligações resina-dentina.
Fluoreto de potássio	Altinci <i>et al.</i> (2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Altas concentrações de fluoreto de potássio inibiu significativamente a atividade catalítica dos CCs ligados à matriz de dentina; • Mas não pareceu ser eficaz para a atividade mediada por MMP. 	<ul style="list-style-type: none"> • O fluoreto de potássio não pareceu ser eficaz para a atividade mediada por MMP.
Fluoreto e/ou trimetafosfato de sódio	Nunes (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • 3% trimetafosfato de sódio atua como um agente antiproteolítico contra MMP da matriz dentinária; • A associação com 1100F (fluoreto) inibe totalmente a atividade gelatinolítica de MMPs -2/-9. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser utilizado no pré-tratamento da dentina, utilizando-os como agentes reticuladores de colágeno em procedimentos restauradores.
Fluoreto de Cálcio (CaF₂)	Altinci <i>et al.</i> (2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve inibição nas atividades de MMP-2 e MMP-9 de acordo com a zimografia. 	<ul style="list-style-type: none"> • O CaF₂ não impede a degradação de matrizes de dentina desmineralizadas.

Tabela 2- Possíveis inibidores de MMPs e agentes de reticulação de colágeno encontrados na literatura entre os anos de 2018 e 2023 e sua eficácia no processo de adesão dentinária.

(continuação)

Inibidores das MMPs e Agentes de Reticulação do Colágeno	Autor/Ano do estudo	Inibiu as MMPs?	Possui efeito no processo de adesão dentinária (interface dentina-resina)?
GM1489 nos sistemas adesivos	Miranda <i>et al.</i> (2020)	<ul style="list-style-type: none"> O GM1489 pode se ligar ao sítio ativo da MMP, quelando o íon zinco que está localizado no domínio catalítico da MMP. 	<ul style="list-style-type: none"> Concentrações de 5 μM ou 10 μM de GM1489 para adesivo experimental formulado no estudo e 5 μM para o sistema adesivo Adper Single Bond 2 (SB) (3M ESPE, Sumaré, SP, Brasil) devem ser a escolha para melhorar a união dentinária.
Monômero inspirado em mexilhão N-(3,4-diidroxifenetil) metacrilamida (DMA)	Li <i>et al.</i> (2022)	<ul style="list-style-type: none"> DMA inibiu seletivamente MMP-2 e -8, mas não MMP-9; A capacidade antiproteolítica do DMA aumentou de maneira dose-dependente, com exceção da MMP-9. 	<ul style="list-style-type: none"> Mais estudos são necessários para avaliar os efeitos antiproteolíticos a longo prazo do DMA e sua influência nas ligações resina-dentina.
Óxido de zinco e cobre (ZnO/CuNp) adicionados em sistemas adesivos	Gutiérrez <i>et al.</i> (2019)	<ul style="list-style-type: none"> A adição de nanopartículas de ZnO/CuNp a dois sistemas adesivos universais pode conferir-lhes propriedades anti-MMP. 	<ul style="list-style-type: none"> A adição de nanopartículas de ZnO/CuNp em concentrações de até 5/0,2% em peso em dois sistemas adesivos universais pode ser uma alternativa para melhorar a integridade da camada híbrida em dentina e a qualidade da interface resina/dentina.
Primer à base de acroleína	Maravic <i>et al.</i> (2018)	<ul style="list-style-type: none"> Reduz as atividades das MMP após a aplicação da solução aquosa de acroleína a 0,01%. 	<ul style="list-style-type: none"> A reticulação de colágeno dentinário desmineralizado por um <i>primer</i> à base de acroleína aumenta a durabilidade das ligações resina-dentina ao longo do tempo.

Tabela 2- Possíveis inibidores de MMPs e agentes de reticulação de colágeno encontrados na literatura entre os anos de 2018 e 2023 e sua eficácia no processo de adesão dentinária.

(continuação)

Inibidores das MMPs e Agentes de Reticulação do Colágeno	Autor/Ano do estudo	Inibiu as MMPs?	Possui efeito no processo de adesão dentinária (interface dentina-resina)?
Quercetina	Hong <i>et al.</i> (2022)	<ul style="list-style-type: none"> As porcentagens inibitórias de 75 µg/mL de quercetina e 150 µg/mL de quercetina foram significativamente menores que as de CHX; Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre 300 µg/mL de quercetina e CHX. 	<ul style="list-style-type: none"> Em estudos anteriores, a quercetina demonstrou reduzir a degradação da interface adesivo-dentina ao inibir a atividade de MMP.
Quitosana (Ch)	Baena <i>et al.</i> (2020)	<ul style="list-style-type: none"> A expressão de pro-MMP-2 e pro-MMP-9 diminuiu; E a MMP-2 não foi mais detectável. 	<ul style="list-style-type: none"> O uso de solução de Ch 0,1% como <i>primer</i> adicional não influencia a durabilidade ou a resistência da união resina-dentina ao longo do tempo.
Quitosana (Ch)	Maravic <i>et al.</i> (2020)	<ul style="list-style-type: none"> O tratamento de dentina desmineralizada com quitosana 0,1% em água inibiu a expressão de proteases endógenas dentinárias. 	<ul style="list-style-type: none"> A quitosana 0,1% dissolvida em água pode possivelmente contribuir para a preservação da resistência de união ao longo do tempo.
Sistema adesivo dentinário multifuncional combinando um monômero de fosfato com metacrilato de eugenil (EgMA)	Alkattan, Banerji, Deb (2022)	<ul style="list-style-type: none"> Os resultados da zimografia <i>in situ</i> demonstrou atividade gelatinolítica mínima dentro da dentina em 48 h. 	<ul style="list-style-type: none"> A adição de EgMA melhorou a capacidade de vedação na interface resina-dentina e a durabilidade da união após o envelhecimento.
Terapia Fotodinâmica verde de indocianina (ICG) e azul de toluidina (TB)	Kara <i>et al.</i> (2021)	<ul style="list-style-type: none"> A terapia fotodinâmica antimicrobiana inibe CCs e MMPs ligadas à matriz. 	<ul style="list-style-type: none"> A inibição da atividade da protease endógena melhora a estabilidade da ligação dentina-adesivo e a durabilidade da força de união.

Tabela 2- Possíveis inibidores de MMPs e agentes de reticulação de colágeno encontrados na literatura entre os anos de 2018 e 2023 e sua eficácia no processo de adesão dentinária.

(conclusão)

Inibidores das MMPs e Agentes de Reticulação do Colágeno	Autor/Ano do estudo	Inibiu as MMPs?	Possui efeito no processo de adesão dentinária (interface dentina-resina)?
Trimetafosfato de sódio (STMP)	Gonçalves <i>et al.</i> (2018)	<ul style="list-style-type: none"> O STMP apresenta um efeito antiproteolítico contra as atividades das MMPs-2 e -9; Esta inibição dependente da dose e não observada para as concentrações inferiores a 1,5%. 	<ul style="list-style-type: none"> 1,5% STMP promove a remineralização da dentina previamente submetido a desafio ácido, melhorando as propriedades mecânicas da superfície.
Trimetafosfato de sódio (STMP)	Gonçalves <i>et al.</i> (2018)	<ul style="list-style-type: none"> Pode-se concluir que 1,5% de trimetafosfato de sódio pode servir como um inibidor eficaz da degradação do colágeno mediada por MMP-2 e MMP-9 purificadas humanas, bem como proteases extraídas da dentina sã. 	<ul style="list-style-type: none"> A solução de STMP a 1,5% contendo hidróxido de cálcio (Ca(OH)_2) pode fortalecer a dentina danificada, promover efeitos anticáries e otimizar os procedimentos de união dentinária ao longo do tempo.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Em concordância com Baptista (2021), nos estudos examinados nesta revisão, a zimografia foi a técnica mais frequentemente empregada para analisar a atividade das MMPs quando submetidas a um agente de inibição das metaloproteinases. Isto acontece em razão da simplicidade deste método que permite reconhecer e diferenciar as formas ativas e latentes das enzimas proteolíticas através do peso molecular, sendo considerada uma técnica qualitativa e, também, quantitativa cuja quantificação é dada pela observação da densidade da coloração final das regiões equivalente a cada enzima (Baptista, 2021).

Além da CHX (Medeiros *et al.*, 2019), foram encontrados na literatura, entre os anos de 2018 a junho de 2023, 18 materiais que atuaram, de maneira eficaz, sobre as proteases endógenas do tecido dentinário. Observou-se, portanto, que por ser o inibidor mais utilizado pelos profissionais da Odontologia no dia-a-dia clínico, a CHX foi comumente citada pelos autores como referencial, de modo que, alguns destes pesquisadores compararam os novos materiais estudados com a CHX, a exemplo da quercetina, do monômero inspirado em mexilhão e do captopril analisados, respectivamente, por Hong *et al.* (2022), Li *et al.* (2022) e Shu *et al.* (2021). Já outros autores, incorporaram a CHX a um novo agente, como por

exemplo, o dendrímero de poli (amidoamina) carregado com CHX (Cai; Wang, 2022; Chen *et al.*, 2021).

A CHX é um forte inibidor que possui capacidade inespecífica sobre a MMP -2, -8, -9 e sobre a CC -K e -B (Soares *et al.*, 2022). Medeiros *et al.* (2019) traz em seu estudo a aplicação clínica deste material, ressaltando a vantagem de ser um inibidor extra e específico para as cisteínas catepsinas. Dessa maneira, a clorexidina deve ser utilizada após o condicionamento ácido e anteriormente a administração do adesivo por um tempo de 60 s (solução de CHX a 0,2%) ou por 30 s (solução de CHX a 2%). Sua aplicação resultará no retardo da degradação da camada híbrida, aumentando a estabilidade, em longo prazo, da ligação adesiva à dentina (Medeiros *et al.*, 2019).

Cai e Wang (2022), conhecendo o potencial anti-MMPs da CHX a 0,2%, assim como, sua capacidade de aumentar a durabilidade da colagem, propôs, em sua pesquisa, um novo material como um agente de pré-tratamento. Os autores incorporaram o dendrímero de poli(amidoamina) (PAMAM) com a clorexidina cujo objetivo final era reduzir o efeito citotóxico da CHX, mantendo as propriedades antiproteolíticas. Comparado com a solução de CHX a 0,2% em peso, a CHX carregado com o dendrímero de poli(amidoamina) foi capaz de inibir as atividades das MMPs, possibilitar a remineralização da dentina, manter a resistência a microtração, além de reduzir a citotoxicidade da clorexidina, assegurando uma melhor durabilidade da união (Cai; Wang, 2022). De modo semelhante, Chen e colaboradores (2021) observaram o efeito do PAMAM terminado em carboxila carregado com CHX nas atividades de MMPs de matriz e, assim como Cai e Wang (2022) verificaram que este material pode inativar as metaloproteinases e promover a remineralização *in situ* na dentina condicionada.

Outro material que foi comparado à CHX foi a solução de captopril 0,2%, já que, na literatura, podem ser encontrados estudos que evidenciam a eficiente inativação das gelatinases por fármacos como o captopril (Kuntze, 2012). Shu e demais autores (2022) investigaram os efeitos inibitórios do captopril sobre as metaloproteinases da matriz em relação ao digluconato de clorexidina a 2%, bem como, sua atuação como *primer* na longevidade da adesão, obtendo resultados positivos na sua pesquisa, nas quais, quando comparado com o digluconato de clorexidina, a solução aquosa de Captopril (aplicada como um pré-tratamento por 60 segundos após a dentina ser condicionada por 15 segundos) mostrou melhor eficiência inibitória sobre as MMPs e menores defeitos na interface identificados por nanoinfiltração, sendo um bom *primer* de adesão à dentina (Shu *et al.*, 2022).

Entretanto, existem outros materiais que, quando comparados à CHX, não obtiveram

melhores resultados como é o caso da Quercetina analisada por Hong e colaboradores (2022) que, embora consiga inibir as MMPs, as porcentagens inibitórias são menores que a CHX (quando utilizada as concentrações de quercetina com 75 µg/mL e 150 µg/mL) ou não teve nenhuma diferença significativa entre a quercetina e clorexidina (quando empregue a concentração de quercetina 300 µg/mL).

Ressalta-se que os materiais encontrados e analisados neste estudo podem inativar totalmente as atividades das MMPs ou apenas reduzir a sua ação na matriz dentinária. Nunes (2021), por exemplo, em sua análise sobre a capacidade de soluções contendo fluoreto e/ou trimetafosfato de sódio constatou que 3% trimetafosfato de sódio age como um agente antiproteolítico contra as MMPs. Já a associação deste com 1100F (fluoreto) de sódio pode inibir totalmente a atividade das MMPs -2 e -9, podendo ser utilizado no pré-tratamento da dentina como um agente *cross-linker* (substância que pode formar novas ligações entre as cadeias de colágeno, aperfeiçoando as características mecânicas das fibrilas do colágeno) em procedimentos restauradores (Rey *et al.*, 2022; Nunes, 2021). Por outro lado, o *primer* a base de acroleína a 0,01%, analisado por Maravic *et al.* (2018), reduziu a atividade das MMPs, porém o autor não cita que as inativou totalmente como observado no estudo de Nunes (2021).

Entre os reticuladores encontrados na literatura têm-se, também, o polímero natural quitosana que é caracterizado pelas suas propriedades, dando destaque a sua bioadesão, atividade antibacteriana e antienzimática, compatibilidade com outros biomateriais e sua eficácia mecânica capaz de constituir uma rede micro e nanofibrilar de colágeno-quitosana. Essas propriedades presentes na quitosana evidenciam o motivo da grande utilização deste polímero na medicina e na odontologia (Maravic *et al.*, 2021).

De fato, Baena *et al.* (2020) e Maravic *et al.* (2021), em seus estudos, comprovam a capacidade que a quitosana 0.1% possui no tratamento da dentina desmineralizada, inibindo a expressão das proteases endógenas do tecido dentinário. O que foi observado no estudo de Maravic *et al.* (2021) é que a solução aquosa de quitosana 0,1% aparenta agir de maneira mais eficiente quando é utilizada com os sistemas adesivos universais e que quanto menor a concentração de quitosana, menor a atividade das enzimas. No que se refere a interferência deste material na interface resina-dentina, estes autores divergem em suas conclusões. Enquanto Maravic e colaboradores (2021) afirmam que a aplicação da quitosana 0,1% dissolvida em água pode, possivelmente, ajudar na resistência da união resina-dentina no decorrer do tempo, Baena *et al.* (2020) afirmam que o uso, como *primer* adicional, da solução de quitosana 0,1% não interfere na resistência da interface resina-dentina ao longo do tempo.

É válido ressaltar que apesar da literatura afirmar que a catepsina B e catepsina K, também, participam da degradação do colágeno da matriz dentinária (Li *et al.*, 2022), mesmo que de forma secundária (Altinci *et al.*, 2018), alguns estudos, abordados nesta revisão, não mencionam a ação destas enzimas no processo de degradação, de forma que os resultados das pesquisas, geralmente, são direcionados, apenas, para a atuação dos inibidores sobre as MMPs.

Contudo, Kara *et al.* (2021) e Altinci *et al.* (2018) mostraram em seus estudos a relação dos agentes estudados com a inibição dos CCs. Desse modo, foi possível observar que o pré-tratamento das matrizes dentinárias com a terapia fotodinâmica antimicrobiana pode inibir tanto as MMPs quanto a catepsina –K (Kara *et al.*, 2021) e o fluoreto de potássio, em altas concentrações, é eficaz na inativação da atividade catalítica das CCs, mas não das MMPs (Altinci *et al.*, 2018). Enfatiza-se, portanto, a necessidade de mais estudos que tenham o objetivo de analisar diferentes agentes capazes de inibir não só as MMPs, mas também, as CCs.

Futuras pesquisas devem ser realizadas mostrando a técnica de aplicação dos materiais inibidores das MMPs e CCs no dia-a-dia clínico do cirurgião-dentista, viabilizando, dessa forma, o uso de outros agentes, além da CHX, na prática profissional.

5 CONCLUSÃO

- O uso da CHX na Odontologia restauradora é bastante eficaz;
- São necessários mais estudos para o desenvolvimento de outros materiais que, agregados aos sistemas adesivos, possam atuar inativando as MMPs, simplificando os protocolos adesivos utilizados na prática clínica odontológica;
- Diferentes agentes/materiais são capazes de atuar inativando as proteases endógenas, sendo um grande avanço para a Odontologia restauradora e estética, melhorando a longevidade das restaurações em resina composta.

REFERÊNCIAS

- ALKATTAN, R.; BANERJI, S.; DEB, S. A multi-functional dentine bonding system combining a phosphate monomer with eugenyl methacrylate. **Dental Materials**, [S.L.], v. 38, n. 6, p. 1030-1043, jun. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2022.04.005>.
- ALTINCI, P. *et al.* Effect of calcium fluoride on the activity of dentin matrix-bound enzymes. **Archives Of Oral Biology**, [S.L.], v. 96, p. 162-168, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.09.006>.
- ALTINCI, P. *et al.* Inhibition of dentin matrix-bound cysteine cathepsins by potassium fluoride. **European Journal Of Oral Sciences**, [S.L.], v. 127, n. 1, p. 1-9, 10 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/eos.12581>.
- BAENA, E. *et al.* Effect of Chitosan as a Cross-Linker on Matrix Metalloproteinase Activity and Bond Stability with Different Adhesive Systems. **Marine Drugs**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 263, 18 maio 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/md18050263>.
- BAPTISTA, A. L. **Degradação do Colágeno Dentinário por ação de Metaloproteínas e Cisteíno Catepsinas**. 2021. 41 f. TCC (Graduação) - Curso de Odontologia, Odontologia, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2021.
- BRESCHI, L. *et al.* Chlorhexidine preserves the hybrid layer in vitro after 10-years aging. **Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials**, v. 36, n. 5, p. 672–680, 1 maio 2020.
- BRESCHI, L. *et al.* Dentin bonding systems: from dentin collagen structure to bond preservation and clinical applications. **Dental Materials**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 78-96, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2017.11.005>.
- BRESCHI, L. *et al.* Use of a specific MMP-inhibitor (galardin) for preservation of hybrid layer. **Dental Materials**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 571-578, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2010.02.007>.
- CAI, X.; WANG, X. Chlorhexidine-loaded poly (amido amine) dendrimer and a dental adhesive containing amorphous calcium phosphate nanofillers for enhancing bonding durability. **Dental Materials**, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 824-834, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2022.04.009>.
- CHEN, L. *et al.* Effect of chlorhexidine-loaded poly(amido amine) dendrimer on matrix metalloproteinase activities and remineralization in etched human dentin *in vitro*. **Journal Of The Mechanical Behavior Of Biomedical Materials**, [S.L.], v. 121, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104625>.
- CUNHA, S. R. **The Effects of Ionizing Radiation on Dentin Endogenous Proteases**. 2018. 112 p. Tese (Doutorado) - Pós-Graduação em Odontologia Restauradora , Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

FORGIONE, D. *et al.* The effect of phytic acid on enzymatic degradation of dentin. **European Journal Of Oral Sciences**, [S.L.], v. 129, n. 2, p. 1-8, 28 fev. 2021. <http://dx.doi.org/10.1111/eos.12771>

GENDRON, R. *et al.* Inhibition of the activities of matrix metalloproteinases 2, 8, and 9 by chlorhexidine. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 6, n. 3, p. 437–439, 1 maio 1999.

GONÇALVES, L. L. **Sistema Adesivo Universal: análise da interface adesiva e degradação colagenolítica em dentina submetida à diferentes protocolos de condicionamento ácido**. 2018. 119 p. Tese (Doutorado) - Pós-Graduação em Odontologia Restauradora, Universidade Estadual Paulista- Unesp, São José dos Campos, 2018.

GONÇALVES, R. S. *et al.* Sodium Trimetaphosphate as a Novel Strategy for Matrix Metalloproteinase Inhibition and Dentin Remineralization. **Caries Research**, [S.L.], v. 52, n. 3, p. 189-198, 2018. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000484486>.

GONÇALVES, R. S. *et al.* Use of sodium trimetaphosphate in the inhibition of dentin matrix metalloproteinases and as a remineralizing agent. **Journal Of Dentistry**, [S.L.], v. 68, p. 34-40, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2017.10.009>.

GUIRADO, E.; GEORGE, A. Dentine matrix metalloproteinases as potential mediators of dentine regeneration. **European Cells and Materials**, v. 42, p. 392–400, 24 nov. 2021.

GUTIÉRREZ, M. F. *et al.* Zinc oxide and copper nanoparticles addition in universal adhesive systems improve interface stability on caries-affected dentin. **Journal Of The Mechanical Behavior Of Biomedical Materials**, [S.L.], v. 100, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.07.024>.

HONG, D. W. *et al.* Dual function of quercetin as an MMP inhibitor and crosslinker in preventing dentin erosion and abrasion: an in situ/in vivo study. **Dental Materials**, [S.L.], v. 38, n. 12, p. 297-307, dez. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2022.09.019>.

KANG, J. *et al.* Assaying endogenous matrix metalloproteinases (MMPs) in acid-etched dentinal cavity walls. **Dental Materials Journal**, v. 38, n. 6, p. 934–939, 2019.

KARA, O. *et al.* Inhibition of cathepsin-K and matrix metalloproteinase by photodynamic therapy. **Dental Materials**, [S.L.], v. 37, n. 10, p. 485-492, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2021.08.015>.

KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. **Histologia e embriologia oral: texto, atlas, correlações clínicas**. 3. ed. Rio de Janeiro. Grupo Gen - Guanabara Koogan, 2012.

KATO, M. T. *et al.* Effect of the cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) juice on reducing dentin erosion: an *in vitro* study. **Brazilian Oral Research**, [S.L.], v. 36, 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1807-3107bor-2022.vol36.0076>.

KUNTZE, L. B. **Efeito inibitório do captopril sobre a Metaloproteinase-2 da Matriz Extracelular (MMP-2) in vitro**. 2017. 78 p. Dissertação (Mestre) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

LI, J. *et al.* Effect of Baicalein on Matrix Metalloproteinases and Durability of Resin-Dentin Bonding. **Operative Dentistry**, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 426-436, 1 jul. 2018. Operative Dentistry. <http://dx.doi.org/10.2341/17-097-1>.

LI, K. *et al.* Mussel-inspired monomer – A new selective protease inhibitor against dentine collagen degradation. **Dental Materials**, [S.L.], v. 38, n. 7, p. 1149-1161, jul. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2022.05.002>.

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. 71–9, 2015.

LUO, Y. *et al.* Effect of polyhydroxy-terminated PAMAM dendrimer on dentin matrix metalloproteinases within the hybrid layers. **Bmc Oral Health**, [S.L.], v. 23, n. 1, 11 mar. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12903-023-02841-2>.

MARAVIĆ, T. *et al.* Endogenous Enzymatic Activity in Dentin Treated with a Chitosan Primer. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 16, p. 8852, 17 ago. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22168852>.

MARAVIC, T. *et al.* Experimental use of an acrolein-based primer as collagen cross-linker for dentine bonding. **Journal Of Dentistry**, [S.L.], v. 68, p. 85-90, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2017.11.006>.

MASKE, T. T. *et al.* Secondary caries development and the role of a matrix metalloproteinase inhibitor: A clinical in situ study. **Journal of Dentistry**, v. 71, p. 49–53, 1 abr. 2018.

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

MENDES, K. S.; SILVEIRA, R. C.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072008000400018>.

MIRANDA, M. E. *et al.* Resin-dentin bond stability of etch-and-rinse adhesive systems with different concentrations of MMP inhibitor GM1489. **Journal Of Applied Oral Science**, [S.L.], v. 28, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1678-7757-2019-0499>.

NANCI, A. Estrutura dos Tecidos Orais. In: NANCI, Antonio. **Ten Cate: Histologia Oral**. 8. ed. [S.L.]: Elsevier, 2013. Cap. 1, p. 1.

- NUNES, G. P. **Análise in vitro da capacidade de soluções contendo fluoreto e/ou trimetafosfato na remineralização da dentina e na inibição da atividade de metaloproteínas da matriz dentinária.** 2021. 71 f. Dissertação (Mestrado) - Odontologia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp, Araçatuba, 2021.
- RAYAR, S. *et al.* Effect of 2% chlorhexidine on resin bond strength and mode of failure using two different adhesives on dentin: An in vitro study. **Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences**, v. 11, n. 6, p. 325, 2019.
- REY, Y. C. *et al.* Phosphoric acid containing proanthocyanidin enhances bond stability of resin/dentin interface. **Brazilian Dental Journal**, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 62-70, ago. 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440202203941>.
- SAFFARPOUR, A. *et al.* Effect of matrix metalloproteinase inhibitors on microtensile bond strength of dental composite restorations to dentin in use of an etch-and-rinse adhesive system. **Clinical and Experimental Dental Research**, v. 6, n. 6, p. 686–692, 29 set. 2020.
- SANTOS JUNIOR, V. E. *et al.* Mecanismo de ação da clorexidina sobre as enzimas metaloproteínas e sua repercussão clínica: um estudo de revisão. **RFO**, Passo Fundo, v. 21, n. 3, p. 306-311, 2016.
- SESEOGULLARI-DİRİHAN, R. *et al.* Inhibitory effect of curcuminoid pretreatments on endogenous dentin proteases. **Dental Materials Journal**, [S.L.], v. 37, n. 3, p. 445-452, 28 maio 2018. Japanese Society for Dental Materials and Devices. <http://dx.doi.org/10.4012/dmj.2017-116>.
- SHIMADA, Y. *et al.* Localization of matrix metalloproteinases (MMPs-2, 8, 9 and 20) in normal and carious dentine. **Australian Dental Journal**, [S.L.], v. 54, n. 4, p. 347-354, dez. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01161.x>
- SHU, C. *et al.* Captopril inhibits matrix metalloproteinase activity and improves dentin bonding durability. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 3213-3225, 8 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-021-04303-x>.
- SIMMER, F. S. *et al.* Bond stability of conventional adhesive system with MMP inhibitors to superficial and deep dentin. **Journal Of The Mechanical Behavior Of Biomedical Materials**, [S.L.], v. 100, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103402>.
- SOARES, I. P. *et al.* Inhibitory activity of S-PRG filler on collagen-bound MMPs and dentin matrix degradation. **Journal of Dentistry**, v. 124, p. 104237, 1 set. 2022.
- STROBEL, S.; HELLWIG, E. The effects of matrix-metalloproteinases and chlorhexidine on the adhesive bond. **Swiss Dental Journal**. [S.L.], p. 134-140. 2015.
- TORRE, E. N. **Metaloproteínas da Matriz Extracelular e Cárie Dentária.**: avaliação dos fluoretos tif4, snf2, znf2 e naf na expressão das mmp-2 e mmp-9 salivares humanas. 2014. 84

f. Tese (Doutorado) - Curso de Odontologia, Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2014.

WU, L. *et al.* Novel bioactive adhesive containing dimethylaminohexadecyl methacrylate and calcium phosphate nanoparticles to inhibit metalloproteinases and nanoleakage with three months of aging in artificial saliva. **Dental Materials**, [S.L.], v. 38, n. 7, p. 1206-1217, jul. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2022.06.017>.

ZHANG, S. C.; KERN, M. The Role of Host-derived Dentinal Matrix Metalloproteinases in Reducing Dentin Bonding of Resin Adhesives. **International Journal Of Oral Science**, [S.L.], v. 1, n. 4, p. 163-176, dez. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.4248/ijos.09044>.

ZHOU, W. *et al.* Modifying Adhesive Materials to Improve the Longevity of Resinous Restorations. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3, p. 723, 8 fev. 2019.