

## Influência de inibidores de metaloproteinases na degradação da camada híbrida

### *Influence of metalloproteinase inhibitors on hybrid layer degradation*

Erika Thaís Cruz da Silva\*  
Marcelo Gadelha Vasconcelos\*\*  
Rodrigo Gadelha Vasconcelos\*\*\*

#### Resumo

Objetivo: realizar uma revisão de literatura acerca da eficácia de utilização da clorexidina (CHX) e de outros tipos de inibidores de metaloproteinases (MMPs) na resistência de união da camada híbrida. Métodos: a busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, nos meses de novembro e dezembro de 2018. A pesquisa ocorreu em três fases, com os descritores previamente selecionados. Foram incluídas publicações dos últimos 10 anos no formato de pesquisas científicas realizadas *in vitro* ou *in vivo*. Após análise, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos sete estudos na presente revisão. Resultados/Revisão de literatura: na interface adesiva, os estudos mostram que as MMPs são ativadas durante a etapa de ataque ácido realizada nos protocolos de aplicação de sistemas adesivos, podendo ser ativada tanto por procedimentos adesivos com condicionamento ácido prévio como por sistemas adesivos autocondicionantes. Além da CHX, outras substâncias foram pesquisadas e se mostraram eficazes na inibição de MMPs. Considerações finais: por meio da inibição da atividade das MMPs, é possível obter uma maior durabilidade da interface adesiva e uma menor degradação hidrolítica do colágeno presente na camada híbrida.

*Palavras-chave:* Clorexidina. Inibidor de protease. Metaloproteinases da matriz.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v24i1.9119>

\* Graduanda em Odontologia, Departamento de Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba, Araruna, PB, Brasil.

\*\* Professor doutor, Departamento de Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba, Araruna, PB, Brasil.

\*\*\* Professor doutor, Departamento de Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba, Araruna, PB, Brasil.

## Introdução

A odontologia adesiva tem como objetivo principal promover uma união efetiva e durável entre a estrutura dentária e o material restaurador. Com o avanço das técnicas e dos materiais em odontologia, as restaurações de resina composta passaram a ter um melhor desempenho. Entretanto, ainda existem alguns desafios a serem superados, principalmente no que se refere à estabilidade da interface adesiva dentinária<sup>1,2</sup>.

A ligação do material restaurador ao substrato dentinário ocorre por meio do imbricamento micromecânico dos sistemas adesivos com as fibras colágenas expostas. Tais interações podem ser perdidas ao longo do tempo, prejudicando a durabilidade das restaurações<sup>1</sup>. Com os procedimentos adesivos dentinários, tem-se a formação de uma camada híbrida de resina infiltrada. A camada híbrida é a zona em que os monômeros de resina fluem e polimerizam para estabelecer o intertravamento micromecânico com a matriz de colágeno desmineralizada pelo ácido fosfórico. A qualidade da camada híbrida e a natureza hidrofílica do adesivo interferem diretamente na durabilidade da interface adesiva dentinária<sup>1-4</sup>.

Fibras de colágeno expostas, que foram mal incorporadas por resinas, podem ser lentamente hidrolisadas por enzimas endógenas denominadas de MMPs.<sup>2</sup> Essas enzimas desempenham papel fundamental na degradação da matriz orgânica dentinária em contato com interfaces adesivas. As MMPs atuam promovendo uma degradação da matriz extracelular (MEC) e participam de importantes processos fisiológicos e patológicos em todo o organismo<sup>1,2,5</sup>.

Diferentes MMPs foram encontradas na dentina humana, incluindo MMPs do tipo 2, 3, 8, 9 e 20. Sugere-se que o baixo pH que é criado durante a etapa de condicionamento ácido ativa as MMPs presentes na dentina na presença dos íons cálcio e zinco. Quando ativadas, essas enzimas podem degradar progressivamente as fibrilas de colágeno descobertas pelo adesivo na dentina, prejudicando, assim, a efetividade dos procedimentos restauradores adesivos<sup>1,2</sup>.

Sabendo da atuação dessas enzimas endógenas na degradação da camada híbrida, os estudos passaram a concentrar-se em formas de inibir

a atividade das MMPs como forma de reduzir a degradação das fibras de colágeno e diminuir os danos à camada híbrida. A aplicação desses inibidores é realizada, de forma geral, na superfície da dentina após o condicionamento ácido ou também através da incorporação no sistema adesivo<sup>6</sup>.

O desenvolvimento de inibidores de MMPs tem usualmente prosseguido ao longo do caminho da inibição do sítio ativo Zn<sup>2+</sup>. O grupo de ligação ao zinco mais comum usado para esta finalidade é o ácido hidroxâmico<sup>7</sup>.

O agente inibidor com maior comprovação científica para inativar as MMPs na interface adesiva é a clorexidina (CHX). Contudo, existem diversas outras substâncias capazes de inibir as MMPs. Essas substâncias podem ser classificadas em sintéticas, como a doxiciclina (DOX), a galaridina e o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), e naturais, como as proantocianidinas (PA)<sup>1,8</sup>.

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca da eficácia de utilização da CHX e de outros tipos de inibidores de MMPs na resistência de união da camada híbrida dentinária.

## Materiais e método

Foi realizada revisão da literatura por meio de uma busca bibliográfica na base de dados PubMed. A pesquisa foi realizada nos meses de novembro e dezembro de 2018, tendo como critérios de inclusão as publicações dos últimos 10 anos, com disponibilidade de textos completos nos idiomas inglês, português e espanhol. Além disso, foram incluídas apenas pesquisas científicas realizadas *in vitro* ou *in vivo* que tivessem como objetivo principal avaliar e/ou investigar o efeito de inibidores de MMPs na redução da degradação e preservação da camada híbrida em interfaces adesivas.

Os critérios de exclusão adotados foram: disponibilidade das publicações apenas com resumo, não apresentar relevância clínica sobre o tema abordado e não apresentar clareza no detalhamento metodológico utilizado.

A estratégia de busca utilizada para pesquisa na base de dados se deu pela utilização dos seguintes descritores: metaloproteinases da matriz (*matrix metalloproteinases*), CHX (*chlorhexidine*) e inibidor de protease (*protease inhibitor*). Por

fim, também foi realizada a busca nas listas de referências dos artigos previamente selecionados.

A pesquisa ocorreu em três fases:

a) busca na base de dados eletrônica com os descritores selecionados;

b) leitura dos resumos e definição dos artigos a serem incluídos;

c) leitura dos artigos na íntegra e construção dos resultados.

O processo de seleção dos artigos está ilustrado na Figura 1.

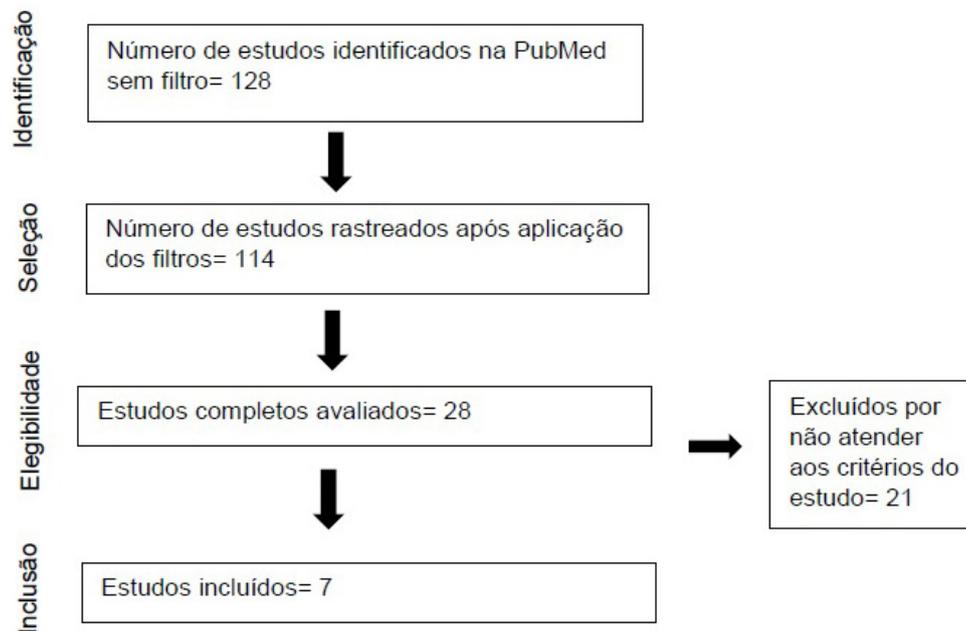


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos

Fonte: autores.

## Resultados

A partir da estratégia de busca adotada, foram avaliados 28 artigos. Após a leitura completa dos artigos, sete foram incluídos. Todos os estudos incluídos tiveram como objetivo principal avaliar

a eficácia de inibidores de MMPs na redução da degradação da camada híbrida e preservação das interfaces adesivas. O Quadro 1 mostra os trabalhos incluídos e o Quadro 2 mostra a eficácia de inibição de MMPs pelas substâncias que foram pesquisadas nos estudos incluídos.

Quadro 1 – Distribuição dos estudos incluídos na revisão de acordo com autores, ano de publicação, objetivos, resultados e conclusão resumidos

Autores/Ano	Objetivos	Resultados	Conclusão
Sousa et al. <sup>1</sup> (2016)	Avaliar o efeito de <i>primers</i> experimentais contendo compostos sintéticos e naturais (CHX, mistura enriquecida de PA e DOX) nas propriedades adesivas e na atividade gelatinolítica em interfaces adesivas de restaurações oclusais classe I.	O ensaio de fluorescência e a zimografia de gelatina revelaram que o uso de <i>primers</i> experimentais diminuiu a atividade enzimática na interface adesiva após carga cíclica e as MMPs-2 e 9 foram inativadas.	Os <i>primers</i> experimentais contendo compostos sintéticos e naturais (CHX, PA e DOX) podem reduzir <i>in vitro</i> a atividade proteolítica na interface adesiva.
Li F et al. <sup>9</sup> (2015)	Investigar um novo monômero antibacteriano (dimetilamino dodecilo metacrilato - DMADDM) como inibidor de MMPs.	A utilização de 0,1% a 10% de DMADDM exibiu um forte efeito anti-MMP dependente da concentração, atingindo 90% de inibição em rhMMP-8 e rhMMP-9 a 5% de concentração de DMADDM.	O DMADDM é promissor para uso em agentes de adesão para prevenir a degradação do colágeno na camada híbrida e proteger as ligações adesivas dentinárias.
Raquel et al. <sup>5</sup> (2011)	Avaliar se a atividade colagenolítica de MMPs na dentina pode ser prevenida pela CHX após diferentes procedimentos de desmineralização dentinária com ácido fosfórico, EDTA ou monômeros ácidos ( <i>Clearfil SE Bond</i> e <i>XENOV</i> ).	O CHX reduziu significativamente o percentual de degradação do colágeno na dentina desmineralizada em todos os procedimentos de desmineralização, porém com percentuais diferentes.	A atividade colagenolítica das MMPs da dentina existe quando a dentina é desmineralizada. A clivagem do colágeno pelas MMPs é maior em dentina tratada com EDTA ou PA do que na dentina tratada por adesivos autocondicionantes.
Breschi et al. <sup>10</sup> (2010)	Avaliar o efeito de 0,2% e 2% de CHX nas interfaces adesivo-dentina criadas por um sistema adesivo de dois passos.	O uso de CHX a 0,2% e 2% reduziu significativamente a perda de resistência de união e nanoinfiltração observada em dentina tratada com resina tratada com ácido e envelhecida artificialmente por 2 anos.	Com o estudo foi possível esclarecer o papel ativo da MMP-2 da dentina na degradação da camada híbrida e também que o uso de CHX nas concentrações testadas foi efetivo como inibidor das MMP-2.
Breschi et al. <sup>11</sup> (2010)	Determinar a contribuição de um inibidor de MMPs sintético (galardina) para a atividade proteolítica das MMPs dentinárias e para as características morfológicas e mecânicas de camadas híbridas após o envelhecimento.	O efeito inibitório de galardina nas MMPs dentinárias foi confirmado por análise zimográfica, pois foi observada a inibição completa de MMP-2 e -9. O uso de galardina não teve efeito sobre a força de adesão imediata, enquanto diminuiu significativamente a degradação após 1 ano.	O estudo confirmou que a atividade proteolítica das MMPs dentinárias foi inibida pelo uso de galardina.
Ou et al. <sup>12</sup> (2018)	Avaliar o efeito de MMP-8 na ligação adesiva dentinária e discutir o potencial de aplicação de um inibidor sintético específico de MMP-8 (MMP8-I) para ser incorporado em adesivos dentários.	Os procedimentos adesivos ativam MMP-8 e todas as enzimas foram inibidas pela aplicação do inibidor sintético específico MMP8-I. Além disso, o grupo tratado com MMP8-I mostrou uma maior força adesiva e integridade estrutural após 1 ano de acompanhamento.	O inibidor específico de MMP-8 (MMP8-I) pode ser usado para prevenir a degradação do colágeno dentro da camada híbrida e ampliar a longevidade da ligação adesiva dentinária.
Sabatini e Patel. <sup>13</sup> (2013)	Avaliar os efeitos de diferentes concentrações de cloreto de benzalcônio (CBA) na preservação de interfaces adesivas e suas propriedades inibitórias na atividade das MMPs da matriz dentinária.	O CBA, nas concentrações de 0,25%, 0,5%, 1,0% e 2,0%, inibiu a atividade proteolítica da dentina, conforme determinado por zimografia de gelatina. A incorporação de CBA nas misturas PA ou adesivas proporcionou melhor estabilidade das ligações adesivas dentinárias após 18 meses.	O CBA mostrou-se efetivo na inibição de MMPs e também contribuiu para uma melhor estabilidade das ligações adesivas dentinárias.

Quadro 2 – Distribuição dos estudos incluídos na revisão de acordo com autores/ano, substância pesquisada e eficácia de inibição de MMPs.

Autor/Ano	Substância Pesquisada	Eficácia de Inibição de MMPs
Sousa et al. <sup>1</sup> (2016)	CHX, PA e DOX	Sim
Li F et al. <sup>9</sup> (2015)	DMADDM	Sim
Raquel et al. <sup>5</sup> (2011)	CHX	Sim
Breschi et al. <sup>10</sup> (2010)	CHX	Sim
Breschi et al. <sup>11</sup> (2010)	Galardina	Sim
Ou et al. <sup>12</sup> (2018)	MMP8-I	Sim
Sabatini e Patel <sup>13</sup> (2013)	CBA	Sim

Fonte: autores.

## Revisão de literatura/discussão

A perda da força de adesão na interface adesiva dentinária está relacionada, principalmente, com a degradação da camada híbrida. Essa degradação acontece por meio da hidrólise da matriz de colágeno dentinária presente na camada híbrida que não foi adequadamente encapsulada pelos sistemas adesivos<sup>6,13</sup>. Assim, buscar meios que preservem a integridade da matriz de colágeno é imprescindível para que se consiga uma melhor durabilidade da estabilidade de união na interface adesiva em restaurações dentárias<sup>6</sup>.

Estudos *in vivo* e *in vitro* relatam que a degradação do colágeno ocorre dentro da camada híbrida incompletamente infiltrada pelos sistemas adesivos, ou seja, em fibras de colágenos que são deixadas expostas. Essa degradação tem sido atribuída a enzimas endógenas derivadas do próprio hospedeiro, denominadas MMPs<sup>1,5</sup>.

As MMPs pertencem ao grupo das endopeptidases zinco e cálcio dependentes. São secretadas principalmente por células do tecido conjuntivo, como os odontoblastos, na forma de zimogênio (pró-enzima inativa) e estão localizadas na MEC. Quando ativas, são capazes de degradar componentes da MEC, incluindo colágeno em sua forma natural ou desnaturada<sup>5,14,15</sup>.

Essas enzimas participam de diversos processos fisiológicos que ocorrem no organismo, atuando principalmente na remodelação de tecidos por meio da degradação de proteínas, com ênfase em colágeno através de hidrólise. As MMPs estão presentes em quase todos os tecidos do corpo e, na cavidade oral, são encontradas em saliva, fluido crevicular gengival e dentina<sup>16</sup>.

De acordo com Breschi et al.<sup>11</sup> (2010), a matriz de dentina mostrou conter pelo menos quatro MMPs: a estromelisin-1 (MMP-3), a colagenase-2 (MMP-8) e as gelatinases A e B (MMP-2 e MMP-9, respectivamente).

As MMPs podem ser ativadas por agentes químicos, tais como agentes modificadores de tiol, glutatona oxidada, agentes caotrópicos, espécies reativas de oxigênio, tratamento térmico e baixo pH<sup>5</sup>.

No entanto, na interface adesiva, os estudos mostram que as MMPs são ativadas durante a etapa de ataque ácido realizada nos protocolos de aplicação de sistemas adesivos, podendo ser ativada tanto por procedimentos adesivos com condicionamento ácido prévio ou sistemas adesivos autocondicionantes. Sugere-se que valores de pH abaixo de 4,5 são capazes de ativá-las e torná-las enzimas funcionais<sup>14-16</sup>.

## Clorexidina

A utilização de inibidores de MMPs com o intuito de estabilizar a adesiva dentinária tem sido estudada ao longo do tempo. Existem várias substâncias capazes de inibir a ação dessas enzimas, no entanto, a mais bem estudada é a CHX<sup>5</sup>.

A CHX pode ser aplicada de diferentes modos: (1) incorporada no agente de ataque ácido, que é enxaguado da superfície; (2) incorporada na composição do sistema adesivo; (3) aplicada como uma solução diretamente na superfície da dentina após o ataque, que permanece em contato com a superfície (o modo mais utilizado)<sup>6</sup>.

Sugere-se que o mecanismo de atuação da CHX na inativação enzimática é devido à origem anfipática de sua molécula, que pode se ligar a várias proteínas por um mecanismo de quelação. Dessa forma, a CHX vai prevenir a ligação de íons como Zn<sup>2+</sup> e Ca<sup>2+</sup> à estrutura das MMPs, que, conseqüentemente, por serem enzimas zinco e cálcio dependentes, terão sua atividade catalítica inibida<sup>1</sup>.

No estudo realizado por Raquel et al.<sup>5</sup> (2011) para avaliar se a atividade colagenolítica de MMPs na dentina pode ser prevenida pela CHX após diferentes procedimentos de desmineralização dentinária com ácido fosfórico, EDTA ou monômeros ácidos (*ClearfilSEBond* e *XENOV*), foi possível observar uma redução significativa no percentual de degradação de colágeno da dentina, em virtude da aplicação da CHX em todos os procedimentos de desmineralização, porém com percentuais de redução diferentes para cada substância de desmineralização utilizada. Observou-se, ainda, que os adesivos autocondicionantes examinados no estudo são capazes de produzir descalcificação suficiente na dentina para permitir a clivagem do colágeno pelas MMPs.

A eficácia da CHX na inativação das MMPs pode ser observada mesmo quando ela é utilizada em baixas concentrações. Isso foi observado no estudo realizado por Breschi et al.<sup>10</sup> (2010), que procurou avaliar o efeito da aplicação de 0,2% e 2% de CHX nas interfaces adesivas dentinárias e concluiu que a CHX, nessas concentrações, foi capaz de inibir a atividade enzimática, reduzindo significativamente a perda de resistência de união e nanoinfiltração observada na interface adesiva tratada com ácido e envelhecida artificialmente por 2 anos.

No entanto, apesar das comprovadas propriedades inibitórias e antienzimáticas da CHX em MMPs, esta pode ter uma diminuição na sua eficácia anti-MMP em longo prazo. Isso acontece

devido à solubilidade em água da CHX, que se liga eletrostaticamente à matriz de dentina desmineralizada, podendo se difundir para fora da matriz de colágeno da dentina por meio de um mecanismo competitivo de desorção na presença de outros cátions<sup>9</sup>.

Além disso, estudos recentes têm demonstrado que a CHX possui um efeito tóxico em células semelhantes a odontoblastos e em células-tronco de dentes decíduos humanos esfoliados. Sendo assim, é importante que os estudos busquem alternativas para melhorar a eficácia da interface adesiva dentinária<sup>12</sup>.

## Outros inibidores de MMPs

Além da CHX, outros compostos têm sido estudados com o intuito de avaliar suas propriedades antienzimáticas e inibitórias de MMPs. Esses compostos podem atuar por mecanismos diferentes ou similares na inibição das enzimas, sendo assim, eles podem ser mais potentes ou menos potentes na inativação de MMPs, variando até mesmo de acordo com a sua concentração<sup>1</sup>.

A DOX é um antimicrobiano pertencente ao grupo das tetraciclinas capaz de inibir a atividade de MMPs. Representa, ainda, o único inibidor de MMPs aprovado para uso clínico pelo US Food and Drug Administration para o tratamento de doenças periodontais em dose “subantimicrobiana”, ou seja, em doses que produzem concentrações plasmáticas menores do que as requeridas para sua ação antimicrobiana<sup>17-19</sup>.

Os estudos comprovam que a aplicação da DOX após a técnica de condicionamento ácido aumenta a força de adesão na camada híbrida. Embora as tetraciclinas sejam quelantes de íons  $Zn^{2+}$ , o seu mecanismo primário de inibição de MMPs não está totalmente esclarecido. Contudo, foi proposto que a DOX é capaz de se ligar próximo ao  $Zn^{2+}$  no sítio catalítico e romper a ligação entre esse íon e o cálcio, bloqueando, assim, o sítio ativo e inibindo a atividade de MMPs<sup>17,18</sup>.

A DOX deve ser aplicada em baixas doses, em decorrência do seu potencial antimicrobiano, para que não produza resistência bacteriana. É uma medicação segura e bem tolerada pelos pacientes, produzindo efeitos colaterais leves e sen-

do o trato gastrointestinal o mais afetado naqueles pacientes sintomáticos<sup>17,20</sup>.

Outros compostos relatados na literatura que têm a capacidade de controlar a atividade das MMPs são as proantocianidinas (PAs)<sup>21-23</sup>. As PAs são metabólitos naturais provenientes de plantas, largamente encontrados em frutas, vegetais, nozes, sementes, flores e caules, sendo prevalentes em extratos de casca de pinheiros, ulmeiros e sementes de uva. Atuam como inibidores de MMPs e controlam ainda mais as doenças meditativas de MMPs, como a periodontite. Muitos autores sugerem que os compostos de PAs desempenham um papel importante na inibição de MMPs dos tipos 2, 8 e 9<sup>17,21</sup>.

As PAs têm baixa toxicidade, baixo custo e fácil obtenção, uma vez que são provenientes de sementes ou frutas encontradas abundantemente na natureza. O mecanismo de ação pelo qual as PAs são capazes de inibir proteases ainda não está bem definido, ou seja, pode envolver diversos mecanismos diferentes. No entanto, por ser uma substância classificada em agentes formadores de ligações cruzadas, sugere-se que atua promovendo a estabilidade dos polipeptídios e a inativação do sítio catalítico das proteases, por meio da formação de novas ligações covalentes entre os peptídeos adjacentes<sup>21</sup>.

Segundo Delgado et al.<sup>21</sup> (2015), os estudos ainda apresentam controvérsias em relação ao tempo de aplicação clinicamente viável dos compostos de PAs, para confirmar diretamente o efeito antiproteolítico desse agente sobre a matriz dentinária desmineralizada. Em seu estudo, que foi realizado com o objetivo de avaliar o efeito da aplicação das PAs extraídas de sementes de uva, em curtos períodos de tempo (5, 10 e 30 segundos), sobre a inativação de MMPs *in situ*, foi possível observar que, independentemente do tempo de aplicação, as PAs na concentração de 5% foram capazes de reduzir a atividade total de MMPs da dentina condicionada, em comparação ao grupo controle. Porém, os melhores resultados foram observados para os períodos mais longos (15 e 30 segundos).

A galardina é um inibidor sintético de MMPs com atividade específica contra MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8 e MMP-9. Seu mecanismo de ação é por meio da quelação de íons zinco, que

está localizado no domínio catalítico de MMPs. Esta substância tem um esqueleto semelhante ao colágeno que se liga ao sítio ativo das MMPs e uma estrutura que quela o íon de zinco do domínio catalítico de MMPs<sup>8,24</sup>.

O CBA é um agente de ação superficial catiônica nitrogenada, que pertence ao grupo do amônio quaternário e tem sido utilizado na odontologia como desinfetante de cavidades, dessensibilizante e irrigante endodôntico. O CBA é uma mistura de cloretos de alquilbenzildimetilamônio de várias cadeias alquilo. Além disso, é considerado um agente catiônico de ação superficial com um grupo de amônio quaternário usado como agente antimicrobiano e surfactante. Concentrações de CBA a 0,5% inibiram completamente as MMPs-2, 8 e 9 solúveis e produziram até 66% e 81% de redução na degradação do colágeno da dentina desmineralizada. Os resultados indicam que o CBA é também uma substância eficaz na inibição da degradação enzimática da matriz dentinária<sup>8,13</sup>.

## Considerações finais

Por meio da inibição da atividade das MMPs, é possível obter uma maior durabilidade da interface adesiva e uma menor degradação hidrolítica do colágeno presente na camada híbrida. A CHX apresentou-se como sendo a substância mais pesquisada e que possui comprovados efeitos de inibição das MMPs, mesmo em pequenas concentrações. No entanto, foi demonstrado um efeito tóxico em células semelhantes a odontoblastos e em células-tronco de dentes decíduos humanos esfoliados. Outras substâncias (sintéticas e naturais) também foram pesquisadas e demonstraram possuir comprovados efeitos de inibição de MMPs.

## Abstract

Objective: to perform a literature review on the efficacy of chlorhexidine (CHX) and other types of metalloproteinase inhibitors (MMPs) on hybrid layer bond strength. Methods: the bibliographic search was performed in PubMed, in the months of november and december of 2018. The research was carried out in three phases with the previously selected descriptors. Publications have been

included in the last 10 years in the form of scientific research conducted in vitro or in vivo. After analysis, following the inclusion and exclusion criteria, 7 studies were included in the present review. Results / Literature review: in the adhesive interface, the studies show that the MMPs are activated during the acid attack stage carried out in the application protocols of adhesive systems, and can be activated either by adhesive procedures with prior acid conditioning or self-etching adhesive systems. In addition to CHX, other substances were investigated and shown to be effective in inhibiting MMPs. Final considerations: through the inhibition of the MMPs activity it is possible to obtain a greater durability of the adhesive interface and lower hydrolytic degradation of the collagen present in the hybrid layer.

**Keywords:** Chlorhexidine. Protease inhibitor. Matrix metalloproteinases.

## Referências

1. Sousa ABS, Vidal CMP, Leme-Kraus AA, Souza FCPP, Russo AKB. Experimental primers containing synthetic and natural compounds reduce enzymatic activity at the dentin-adhesive interface under cyclic loading. *Dent Mater* 2016; 32(10):1248-55.
2. Sinha DJ, Jaiswal N, Vasudeva A, Garg P, Tyagi SP, Chandra P. Comparative evaluation of the effect of chlorhexidine and *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera*) on dentin stabilization using shear bond testing. *J Conserv Dent* 2016; 19(5):406-9.
3. Palasuk J, Windsor LJ, Platt JÁ, Lvov Y, Geraldeli S, Bottino MC. Doxycycline-loaded nanotube-modified adhesives inhibit MMP in a dose-dependent fashion. *Clin Oral Investig* 2018; 22(3):1243-52.
4. Talungchit S, Jessop JLP, Cobb DS, Qian F, Geraldeli S, Pashley DH, et al. Ethanol-wet Bonding and Chlorhexidine Improve Resin-Dentin Bond Durability: Quantitative Analysis Using Raman Spectroscopy. *J Adhes Dent* 2014; 16(5):441-50.
5. Raquel O, Mónica Y, Estrella O, Estrella RRM, David P, Franklin T, et al. Effect of dentin etching and chlorhexidine application on metalloproteinase-mediated collagen degradation. *Eur J Oral Sci* 2011; 119(1):1-13.
6. Montagner AF, Sarkis-Onofre R, Pereira-Cenci T, Cenci MS. MMP Inhibitors on Dentin Stability. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res* 2014; 93(8):733-43.
7. Fields GB. New strategies for targeting matrix metalloproteinases. *Matrix Biol* 2015; 0:239-46.
8. Tjäderhane L, Nascimento FD, Breschi L, Mazzoni A, Tersariol ILS, Geraldeli S. Optimizing dentin bond durability: strategies to prevent hydrolytic degradation of the hybrid layer. *Dent Mater* 2013; 29(10):999-1011.
9. Li F, Majd H, Weir MD, Arola DD, Xu HHK. Inhibition of matrix metalloproteinase activity in human dentin via novel antibacterial monomer. *Dent Mater* 2015; 31(3):284-92.

10. Breschi L, Mazzoni A, Nato F, Carrilho M, Visintini E, Tjäderhane L. Chlorhexidine stabilizes the adhesive interface: a 2 year in vitro study. *Dent Mater* 2010; 26(4):320-5.
11. Breschi L, Martin P, Mazzoni A, Nato F, Carrilho M, Tjäderhane L, et al. Use of a specific MMP inhibitor (Galardin) for preservation of hybrid layer. *Dent Mater* 2010; 26(6):571-8.
12. Ou Q, Hu Y, Yao S, Wang Y, Lin X. Effect of matrix metalloproteinase 8 inhibitor on resin-dentin bonds. *Dent Mater* 2018; 34(5):756-63.
13. Sabatini C, Patel SK. Matrix metalloproteinase inhibitory properties of benzalkonium chloride stabilizes adhesive interfaces. *Eur J Oral Sci* 2013; 121(6):610-6.
14. Moon PC, Weaver J, Brooks CN. Review of Matrix Metalloproteinases' Effect on the Hybrid Dentin Bond Layer Stability and Chlorhexidine Clinical Use to Prevent Bond Failure. *Open Dent J* 2010; 4:147-52.
15. Ricci HA, Sanabe ME, Costa CAS, Pashley DH, Hebling J. Chlorhexidine increases the longevity of in vivo resin-dentin bonds. *Eur J Oral Sci* 2010; 118(5):411-7.
16. Strobel S, Hellwig E. The effects of matrix-metalloproteinases and chlorexidine on the adhesive bond. A literature review. *Swiss Dent J* 2015; 125(2):134-45.
17. Zheng P, Chen H. Evaluate the effect of different MMPS inhibitors on adhesive physical properties of dental adhesives, bond strength and MMP substarte activity. *Sci Rep* 2017; 7(1):4975.
18. Guimarães DA, Rizzi E, Ceron CS, Oliveira AM, Gerlach RF, Santos JET. Inibição de metaloproteinases da matriz extracelular: uma possível estratégia terapêutica na hipertensão arterial? *Rev Bras Hipertens* 2010; 17(4):226-30.
19. Castro MM, Kandasamy AD, Youssef N, Schulz R. Matrix metalloproteinase inhibitor properties of tetracyclines: therapeutic potential in cardiovascular diseases. *Pharmacol Res* 2011; 64(6):551-60.
20. Pimenta SP, Baldi BG, Acencio MMP, Kairalla RA, Carvalho CRR. Doxíciclina em pacientes com linfangioleiomiomatose: segurança e eficácia no bloqueio de metaloproteinases. *J Bras Pneumol* 2011; 37(4):424-30.
21. Delgado CC, Scheffel DLS, Scheffel RH, Pashley D, Hebling J. Redução da atividade proteolítica da dentina após curtos períodos de aplicação de proantocianidina. *Rev Odontol Unesp* 2015; 44(6):355-9.
22. Hass V, Luque-Martinez I, Munoz MA, Reyes MFG, Abunaf G, Sinhoretif MAC. The effect of proanthocyanidin-containing 10% phosphoric acid on bonding properties and MMP inhibition. *Dent Mater* 2015; 32(3): 468-75.
23. Epasinghe DJ, Yiu CKY, Burrow MF, Hiraishi N, Tay FR. The inhibitory effect of proanthocyanidin on soluble and collagen-bound proteases. *Journal of Dentistry* 2015; 41(9):832-9.
24. Almahdy A, Koller G, Sauro S, Bartsch JW, Sherriff M, Watson TF. Effects of MMP Inhibitors Incorporated within Dental Adhesives. *J Dent Res* 2012; 91(6):605-11.

**Endereço para correspondência:**

Rodrigo Gadelha Vasconcelos  
 Universidade Estadual da Paraíba  
 Av. Coronel Pedro Targino  
 CEP 58233-000 – Araruna, PB, Brasil  
 Telefone: (83) 3373-1040  
 E-mail: rodrigogadelhavasconcelos@yahoo.com.br

*Recebido: 19/02/19. Aceito: 02/05/19.*