

## **Efeito da clorexidina na degradação das enzimas metaloproteinasas: revisão integrativa da literatura**

**Effect of chlorhexidine on the degradation of metalloproteinase enzymes: integrative review of the literature**

**Efecto de la clorhexidina en la degradación de enzimas metaloproteinasas: revisión integrativa de la literatura**

Recebido: 30/08/2022 | Revisado: 09/09/2022 | Aceito: 11/09/2022 | Publicado: 19/09/2022

**Ana Vitória Londe de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0008-3275>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [analonde@unipam.edu.br](mailto:analonde@unipam.edu.br)

**Iasmyn Araújo de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4605-8817>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [iasmynao@unipam.edu.br](mailto:iasmynao@unipam.edu.br)

**Natália Nunes de Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4320-4965>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [nataliana@unipam.edu.br](mailto:nataliana@unipam.edu.br)

**Priscila Capelari Orsolin**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7366-7437>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [priscilaco@unipam.edu.br](mailto:priscilaco@unipam.edu.br)

**Lorene Queiroz Casali Reis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5551-2255>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [lorenepqc@unipam.edu.br](mailto:lorenepqc@unipam.edu.br)

### **Resumo**

Apesar da evolução da odontologia restauradora, a adesão da resina na superfície dentinária ainda apresenta alguns obstáculos. Dentre esses obstáculos, encontram-se as enzimas metaloproteinasas que hidrolisam os filamentos colágenos desprotegidos e comprometem as restaurações adesivas. A clorexidina (CHX) é um antimicrobiano amplamente discutido nos dias atuais para inibir ou retardar a ação destas enzimas. Diante disto, o objetivo deste trabalho foi avaliar, por meio da literatura, o mecanismo de ação da clorexidina sobre as enzimas metaloproteinasas (MMPs) e sua repercussão clínica na adesividade das restaurações em resinas compostas. Essa pesquisa foi realizada na forma de revisão integrativa da literatura, tendo natureza básica. Para este fim, foram utilizadas as bases de dados Pubmed e Lilacs, com os descritores “chlorhexidine”, “metalloproteinase”, “hybrid layer”, “clorexidina”, “metalloproteinases” e “camada híbrida”, realizando o cruzamento aleatório e empregando o operador booleano AND. Perante o que foi avaliado, a clorexidina pode ser considerada benéfica para seu uso clínico pois consegue quelar íons fundamentais para a constância e função das MMPs, além de alterar a estrutura dimensional das mesmas. Entretanto, ainda existe a necessidade de mais estudos para avaliar os mecanismos de ação da CHX, além de estudos extensos e *in vivo* quanto ao seu uso.

**Palavras-chave:** Metaloproteinasas; Clorexidina; Camada híbrida.

### **Abstract**

Despite the evolution of restorative dentistry, resin adhesion to the dentin surface still presents some obstacles. Among these obstacles are the metalloproteinase enzymes that hydrolyze unprotected collagen filaments and compromise adhesive restorations. Chlorhexidine (CHX) is an antimicrobial widely discussed nowadays to inhibit or delay the action of these enzymes. Therefore, the objective of this study was to evaluate, through the literature, the mechanism of action of chlorhexidine on metalloproteinase enzymes (MMPs) and its clinical impact on the adhesion of composite resin restorations. This research was carried out in the form of an integrative literature review, having a basic nature. For this purpose, Pubmed and Lilacs databases were used with the descriptors “chlorhexidine”, “metalloproteinase”, “hybrid layer”, “clorexidina”, “metalloproteinases” and “camada híbrida”, performing the random crossover and using the operator boolean AND. In view of what has been evaluated, chlorhexidine can be considered beneficial for its clinical use as it can chelate ions that are fundamental for the constancy and function of

MMPs, in addition to altering their dimensional structure. However, there is still a need for further studies to evaluate the mechanisms of action of CHX in addition to extensive and in vivo studies regarding its use.

**Keywords:** Metalloproteinases; Chlorhexidine; Hybrid layer.

### Resumen

A pesar de la evolución de la odontología restauradora, la adhesión de la resina a la superficie de la dentina aún presenta algunos obstáculos. Entre estos obstáculos se encuentran las enzimas metaloproteinasas que hidrolizan los filamentos de colágeno desprotegidos y comprometen las restauraciones adhesivas. La clorhexidina (CHX) es un antimicrobiano ampliamente discutido en la actualidad para inhibir o retrasar la acción de estas enzimas. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar, a través de la literatura, el mecanismo de acción de la clorhexidina sobre las enzimas metaloproteinasas (MMP) y su impacto clínico en la adhesión de las restauraciones de resina compuesta. Esta investigación se realizó en forma de revisión integradora de la literatura, teniendo un carácter básico. Para ello se utilizaron las bases de datos Pubmed y Lilacs con los descriptores “chlorhexidine”, “metalloproteinase”, “hybrid layer”, “clorhexidina”, “metaloproteinasas” y “capada híbrida, realizando el cruce aleatorio y utilizando el operador booleano AND. En vista de lo evaluado, la clorhexidina puede considerarse beneficiosa para su uso clínico ya que puede quelar iones fundamentales para la constancia y función de las MMP, además de alterar su estructura dimensional. Sin embargo, todavía es necesario realizar más estudios para evaluar los mecanismos de acción de CHX además de estudios extensos e in vivo con respecto a su uso.

**Palabras clave:** Metaloproteinasas; Clorhexidina; Capa híbrida.

## 1. Introdução

A odontologia adesiva está avançando ao longo dos últimos anos possibilitando menores preparos cavitários e, conseqüentemente, menor desgaste em estrutura remanescente hígida. A diferença morfológica entre o esmalte e dentina fazem com que a adesão também ocorra de forma diferente (Anusavice, 2013).

A adesão da resina ao esmalte é facilitada pela composição significativa de minerais (96%) e por uma pequena porcentagem de estrutura orgânica. Após a introdução do condicionamento ácido, por Buonocore (1955), é garantido que se tenha retenções micromecânicas que aumentem a energia superficial. Essas retenções são provenientes da remoção da camada de esfregaço (*smear layer*) seguida da exposição dos prismas de esmalte (Kugel & Ferrari, 2000; Anusavice, 2013).

Em contrapartida, a adesão da resina na superfície dentinária é mais complexa, visto que sua estrutura apresenta água (10%), alta composição orgânica (20%) e menor quantidade de minerais (70%) quando comparada ao esmalte. Para esta adesão acontecer, é necessário que tenha a formação da camada híbrida estabelecida pela micro infiltração de monômeros resinosos na matriz dentinária desmineralizada e das fibrilas colágenas expostas pelo condicionamento ácido (Breschi *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2019).

A infiltração de monômeros resinosos acontece de forma imperfeita, tendo uma permeação incompleta na dentina desmineralizada. Assim, algumas fibrilas colágenas expostas não conseguem proteção e podem ser hidrolisadas pelas Metaloproteinasas de Matriz Extracelular (MMPs), fazendo com que a efetividade dos procedimentos restauradores seja comprometida (Liu *et al.*, 2011; Breschi *et al.*, 2018).

Presume-se que as MMPs foram descritas pela primeira vez por Gross e Lapière (1962), estas apresentam papéis significativos em processos fisiológicos e patológicos da dentina. As presentes na dentina são produzidas pelos odontoblastos durante a secreção da matriz dentinária e estão incluídas na formação da dentina, já tendo sido encontrado diferentes tipos na dentina humana, dentre elas os tipos 2, 3, 8, 9, 20. Segundo Hannas *et al.* (2007), após a matriz de colágeno ser mineralizada, as MMPs são incorporadas na dentina em sua forma inativa onde podem ser expostas e ativadas, tornando-se enzimas funcionais, durante o processo cariioso em dentina e/ou durante o procedimento restaurador (Gross & Lapière, 1962; Palossari *et al.*, 2003; Strobel & Hellwing, 2015).

As MMPs são enzimas do grupo endopeptidases e estão presentes na matriz dentinária, produzidas pelos odontoblastos e inseridas de forma inativa. Quando ativadas são responsáveis pela degradação dos componentes da matriz

extracelular (MEC) e das membranas basais. A ativação ocorre quando há uma variação do pH tecidual, sendo o condicionamento ácido uma das razões (Strobel & Hellwig, 2015; Santos *et al.*, 2016).

Atualmente, podem ser empregados os sistemas adesivos convencionais, do tipo condiciona e lava, e os sistemas adesivos autocondicionantes, de passo único. Os adesivos convencionais são realizados com condicionamento ácido prévio e lavagem obrigatória, tornando dificultado o controle de umidade, pelo excesso ou ausência da mesma. Já os autocondicionantes não carecem de condicionamento ácido e lavagem, conseqüentemente, o controle de umidade é obtido com maior facilidade (Sofan *et al.*, 2017; Tran & Tran, 2020).

Tendo em vista a falha na longevidade causada pela ativação das MMPs, têm sido estudadas estratégias para obter uma adesão duradoura na camada híbrida, sendo o uso da clorexidina (CHX) uma delas. Trata-se de um antimicrobiano que, mesmo em baixas concentrações (0,02%), é esperado que atue como inibidor de atividade das MMP-2, MMP-8 e MMP-9, além de apresentar substantividade, ou seja, capacidade de manter sua atividade por um período de até 12 semanas (Mohammadi & Abbott, 2009; Liu *et al.*, 2011; Santos *et al.*, 2016).

A justificativa deste trabalho se dá pela quantidade de restaurações que são realizadas frequentemente e que ainda apresentam algumas falhas, dentre elas, a falha na adesão que pode estar relacionada à ação das MMPs, responsável pela degradação da camada híbrida, aumentando as microinfiltrações marginais. Dessa forma, têm sido estudado o uso da clorexidina para inibir ou retardar a ativação destas enzimas, aumentando a longevidade das restaurações.

O objetivo deste trabalho foi avaliar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, o mecanismo de ação da clorexidina sobre as enzimas metaloproteinases (MMPs) e sua repercussão clínica na adesividade das restaurações em resinas compostas.

## 2. Metodologia

Esta pesquisa foi realizada na forma de revisão integrativa da literatura, sendo esta uma ferramenta utilizada na Prática Baseada em Evidência (PBE) (Souza, et al., 2010).

Foi utilizada estratégia PICO, para qual atribuiu-se em “P” (população/problema): adultos que apresentam dentes submetidos a restaurações adesivas; “I” (intervenção): uso da clorexidina nas restaurações adesivas; “C” (comparação/controle): o não uso da clorexidina em restaurações adesivas; e em “O” (desfecho): maior efeito na inibição das enzimas metaloproteinases e, conseqüentemente, na adesividade quando usado clorexidina. A partir desses elementos a pergunta clínica realizada foi “Qual o efeito da clorexidina sobre as enzimas metaloproteinases e sua influência na adesividade?”.

Para a presente pesquisa foram utilizadas as bases de dado National Library of Medicine (Pubmed) e Literatura Latino-Americana de Ciências da Saúde (Lilacs). Como estratégia de busca foram recorridos os descritores “chlorhexidine”, “metalloproteinase”, “clorexidina”, “metalo proteinases”, reconhecidos pelos vocabulários DeCS/MeSH, e “hybrid layer” e “camada híbrida”. Foi realizado o cruzamento dos descritores e empregado o operador booleano AND.

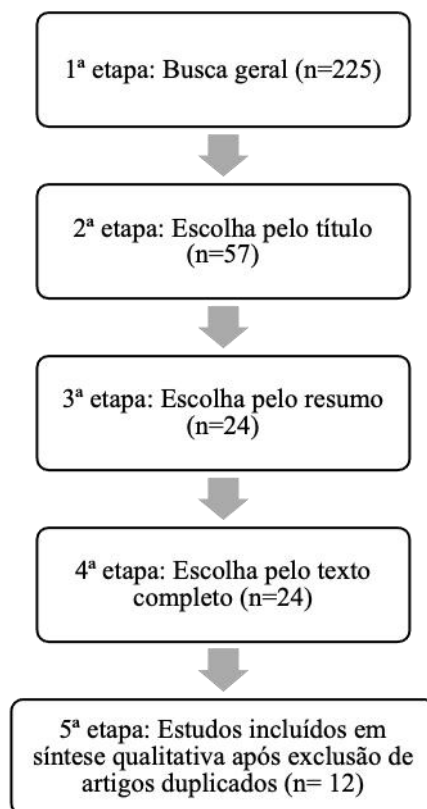
Os artigos foram selecionados por meio de três fases: (i) leitura dos títulos; (ii) leitura dos resumos; (iii) leitura na íntegra. Os critérios para realizar a inclusão foram: (i) artigos que abordavam sobre a ação da clorexidina nas enzimas metaloproteinases; (ii) artigos em línguas portuguesa e inglesa; (iii) artigos publicados entre os anos de 2015 a 2022.

Os critérios de exclusão foram: (i) artigos que abordavam a ação da clorexidina em dentes decíduos; (ii) artigos sobre o efeito da clorexidina em dentinas erosivas; (iii) artigos sobre outros tipos de inibidores; (iv) artigos sobre a ação da clorexidina em nanocápsulas; (v) cartas ao editor, ensaios e opinião de especialistas; (vi) artigos indexados repetidamente nas bases de dados.

### 3. Resultados

Ao realizar a busca com os descritores citados foram encontrados 225 estudos. Ao fim, aplicando os critérios de exclusão, chegou-se em 12 artigos selecionados e utilizados na íntegra, para realizar a revisão qualitativa. A Figura 1 exibe o processo que foi utilizado para seleção dos artigos.

**Figura 1** – Fluxograma utilizado para processo de seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2022).

Com base nos estudos selecionados foi elaborado o Quadro 1, contendo informações sobre ano de publicação, objetivo e resultados ou conclusão, visando gerar maior síntese.

**Quadro 1:** Estudos selecionados com base na metodologia.

AUTORES/ANO	PERIÓDICO DE PUBLICAÇÃO	OBJETIVOS	RESULTADOS/ CONCLUSÃO
Mazzoni <i>et al.</i> (2015)	Journal of Dental Research	Descrever as MMPs e sua presença na dentina, focando no seu papel na cárie e na perda de colágeno na camada híbrida em restaurações de resina composta.	Os inibidores enzimáticos podem desempenhar um papel crucial em protocolos terapêuticos e preventivos. No entanto, são necessários mais estudos sobre novos produtos químicos capazes de inibir a atividade de MMP e contribuir efetivamente para a prevenção da cárie e melhorar a estabilidade da interface adesiva.
Strobel e Hellwig (2015)	Swiss Dental Journal	Fornecer uma visão geral dos efeitos MMPs e da clorexidina na resistência adesiva.	Ao usar sistemas de lava e seca, a aplicação de uma solução aquosa pura de CHX (0,2%; 30s) como primer terapêutico após o condicionamento e antes da administração do agente adesivo pode contribuir para retardar os processos de degradação e, portanto, melhorar a estabilidade a longo prazo da ligação adesiva a dentina.
Zheng e Chen (2017)	Scientific Reports	Avaliar e comparar o efeito de diferentes inibidores exógenos de	Inibidores de MMP do grupo CHX 2%, doxíciclina 2% e proantocianidinas 5% poderiam ser usados para o pré-tratamento de superfícies de dentina para aumentar o adesivo

		MMPs nas propriedades físicas dos adesivos, resistência de união, micro permeabilidade e atividade do substrato das MMPs.	da resina dentinária. A aplicação dos inibidores pelo tempo de 1 minuto após realizar o condicionamento ácido mostra uma melhora significativa na resistência de união, a exposição às fibras de colágeno e uniformiza a forma densa da camada híbrida, o que evita sua degradação. Os efeitos a longo prazo devem ser analisados em estudos longitudinais futuros.
Breschi <i>et al.</i> (2018)	Dental Materials	Analisar e avaliar criticamente as pesquisas disponíveis sobre os fatores que influenciam a estabilidade das ligações resina-dentina e as métodos de preservação da interface adesiva no decorrer do tempo.	A degradação da camada híbrida ocorre por meio de dois mecanismos principais: a degradação enzimática de suas fibrilas de colágeno e a lixiviação da resina da camada híbrida. Eles são ativados pela água residual não ligada entre as fibrilas de colágeno desnudas, presas na parte inferior do HL. Consequentemente, enzimas dentinárias endógenas, como as MMPs e as catepsinas de cisteína são ativadas e podem degradar a matriz de colágeno desnudada.
Maske, Kuper e Cenci (2018)	Caries Research	Avaliar o papel da CHX 2% no desenvolvimento de lesões de cárie secundárias e sua progressão em diferentes condições de interface, incluindo condições adesivas e não adesivas com vários tamanhos de lacunas.	O pré-tratamento de dentina com o inibidor de MMP, CHX 2%, não foi capaz de retardar o desenvolvimento da lesão de cárie secundária em fendas pequenas ou largas neste modelo de biofilme.
Ou <i>et al.</i> (2018)	Dental Materials	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.	Comparado com CHX, a aplicação de MMP8-I causou menor citotoxicidade, estresse oxidativo e distúrbio da resposta imune, indicando que MMP8-I é menos tóxico que CHX para aplicação clínica em odontologia adesiva.
Medeiros <i>et al.</i> (2019)	Revista Salusvita	Esclarecer o efeito das MMPs na degradação da camada híbrida e os efeitos da clorexidina no processo de adesão.	A ligação adesiva à dentina diminui com o passar dos anos devido à ação das MMPs que degradam o colágeno não infiltrado por monômeros adesivos na parte mais profunda da camada híbrida. Além disso, a clorexidina como inibidor terapêutico em sistemas adesivos convencionais é capaz de inibir as MMPs e assim a ligação adesiva à dentina pode ser mantida estável por um período de tempo mais longo.
Silva, Vasconcelos e Vasconcelos (2019)	Revista da Faculdade de Odontologia - UPF	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.	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.
Breschi <i>et al.</i> (2020)	Dental Materials	Investigar se a CHX retém suas propriedades inibidoras de MMP, preserva a camada híbrida e se ainda estava presente na camada híbrida após 10 anos de envelhecimento em saliva artificial.	A clorexidina demonstra efeito antiproteolítico e proteção da camada híbrida da degradação após 10 anos de envelhecimento acelerado. Os resultados reforçam ainda mais a importância da inibição de MMP para a preservação da integridade da interface resina-dentina. Estudos futuros devem validar os resultados atuais usando adesivos contendo CHX.
Josic <i>et al.</i> (2020)	Journal of Esthetic and Restorative Dentistry	Fornecer uma visão geral dos ensaios clínicos que avaliaram os efeitos da CHX antes da aplicação de restaurações adesivas. Discutir o potencial clínico e os benefícios do uso de CHX como agente terapêutico	A evidência científica atual não pode fortemente recomendar ou desencorajar a aplicação de CHX como primer terapêutico em restaurações de resina composta. Estudos com períodos de acompanhamento mais longos com restaurações adesivas colocados na dentina após a remoção da cárie, ao invés de apenas em lesões cervicais não cariosas (LCNC), são desejáveis para investigar ainda mais o efeito terapêutico de CHX no desempenho clínico de restaurações de resina composta.

		adicional.	
Zhang <i>et al.</i> (2020)	Journal of Dental Sciences	Avaliar o efeito da adição de CHX, um inibidor de MMP, ao sistema de união na estabilidade da resistência de união resina-dentina imediata e a longo prazo da interface de união dentina estabilizada com CHX.	O uso de 0,1% e 0,2% CHX não afetou negativamente a resistência de união imediata. Ambos CHX 0,1% e 0,2% mantiveram a estabilidade da resistência de união por 12 meses. Nesses ensaios clínicos <i>in vitro</i> , a CHX manteve a estabilidade da resistência de união quando adicionada a ambos os autocondicionantes.
Kiuru <i>et al.</i> (2021)	International Journal of Dentistry	Revisar sistematicamente a literatura para estudos que avaliaram o efeito dos inibidores de MMP na resistência de união à dentina imediata e envelhecida.	Nenhuma diferença imediata significativa foi observada entre CHX e o controle. As forças de união na CHX foram maiores do que no grupo de controle após o envelhecimento. As fraturas ocorridas na interface adesiva aumentaram após o envelhecimento. Mais estudos de longo prazo com menor risco de viés devem ser realizados.

Fonte: Autores (2022).

#### 4. Discussão

O desenvolvimento dos adesivos dentinários no decorrer do tempo trouxe muitas melhorias, entretanto, segundo Zheng e Chen (2017) e Josic *et al.* (2020), a camada híbrida ainda se trata do elemento mais sensível quando se fala em odontologia adesiva. Esta camada apresenta grande dificuldade em conservar sua integridade, tendo as enzimas metaloproteinases (MMPs) como agravantes, já que as mesmas degradam fibrilas colágenas expostas que não adquiriram proteção durante a infiltração dos monômeros resinosos.

Diante disso, Strobel e Hellwing (2015) descreveram que a falta de proteção pode se dar por dois modos diferentes: (1) na parte mais basal, existem áreas onde há maior quantidade de água que adesivo, isso faz com que o gradiente de difusão química de ligação dos agentes não deixe acontecer a infiltração completa deste, sendo assim, as fibras colágenas ficam expostas; (2) quando há secagem excessiva ou condicionamento prolongado.

A primeira maneira sucede com colabamento das fibrilas de colágeno, de forma que a penetração do agente de ligação fique prejudicada e, por conseguinte, a formação da camada híbrida. Já a segunda, decorre de uma desmineralização mais profunda e exposição maior da rede de colágeno, tendo como resultado uma maior dificuldade do agente de ligação ao infiltrar na camada mais profunda, aumentando os espaços vazios (Strobel & Hellwing, 2015; Medeiros *et al.*, 2019).

De acordo com Mazzoni *et al.* (2015), esta degradação causa *gap* entre a interface adesiva e o material restaurador, tendo como resultado uma adesão deficiente. Entretanto, é relatado que as catepsinas de cisteína também podem estar envolvidas neste processo de degradação. Com isso, foi reportado que a principal causa de substituição das restaurações em resina composta é devido a cárie secundária.

Como relatado por Maske *et al.* (2018), as MMPs estão envolvidas com avanço da cárie e na degradação das fibrilas colágenas, elas são incorporadas na dentina em sua forma inativa onde podem ser expostas e ativadas, tornando-se enzimas funcionais, durante o processo cariioso, em dentina e/ou durante o procedimento restaurador.

Mazzoni *et al.* (2015) e Breschi *et al.* (2018) relatam que as MMPs são enzimas da família endopeptidases, dependentes de íons de cálcio ( $Ca^{2+}$ ), para garantir sua estabilidade, e de íons de zinco ( $Zn^{2+}$ ), para conservar a funcionalidade do sítio ativo, sendo, por isso, consideradas metaldependentes. As MMPs estão presentes em todo o corpo, porém as encontradas na dentina são as do tipo 2, 9 (gelatinases), 8, 13 (colagenase) e 20 (enamelisina).

Segundo Silva, et al., (2019), nos últimos anos, a clorexidina (CHX) tem sido a substância mais estudada para inibir a ação das MMPs. A CHX, ao inibir as metaloproteinases, faz com que o adesivo penetre de maneira mais adequada na rede de

colágeno basal e, com isso, as fibrilas colágenas fiquem mais protegidas, e também se apresentem, após 12 semanas, mais constantes (Zheng & Chen, 2017).

Breschi *et al.* (2020) alegam que os mecanismos desta substância sobre as MMPs ainda não foram totalmente esclarecidos. Não obstante, Strobel e Hellwing (2015) relatam que ela consegue alterar a estrutura dimensional da enzima e quelar os íons de zinco e cálcio, como mencionado anteriormente, fundamentais para a estabilidade e funcionalidade das mesmas.

Kiuru *et al.* (2021) apontam que, por não apresentar malefícios para a resistência de maneira imediata e ter capacidade de trazer benefícios a longo prazo, a CHX deve ser utilizada. Em contradição, Ou *et al.* (2018) trazem que a CHX pode apresentar efeitos citotóxicos, dependendo da dose e do tempo, justificado pelo aumento significativo na produção das espécies reativas de oxigênio (EROs) após 3 dias, induzindo ao estresse oxidativo, aumento dos níveis de IL-1 e IL-8 em 30 minutos e após 3 dias, mostrando uma maior resposta inflamatória, além de diminuição dos níveis de IL-10 em 3 dias, evidenciando maior desordem na resposta imunológica, isto quando comparada ao inibidor específico de MMP-8 e ao grupo controle. Por isso, trazem que seria viável escolher outra substância menos tóxica para aplicação clínica.

No estudo de Zhang *et al.* (2020) foi relatado que a inibição das MMPs pode estar ligada a concentração da CHX. As concentrações de 0,1% e 0,2% aumentaram a resistência de união e, por isso, os autores concluíram que há evidência para aplicação de CHX nas restaurações adesivas. Entretanto, quando estudado nas concentrações de 2% e, principalmente, 5%, foi referido que houve uma diminuição significativa na resistência, porém ainda faltam mais estudos nessas concentrações. Em contrapartida, Zheng e Chen (2017) apontam que a CHX na concentração de 2% apresenta maior resistência de união após 24 horas e 3 meses, além de evidenciar uma infiltração resinosa superior nos túbulos dentinários, quando comparada a solução de doxiciclina 2%, proantocianidina 5% e ao grupo controle.

Breschi *et al.* (2020) reforçam a importância de conservar a camada híbrida e, para isso acontecer, é necessário inibir as MMPS, com isso, em seus estudos concluíram que a CHX é um bom inibidor e é capaz de se manter presente mesmo após um longo período de tempo. Contudo, seus estudos foram realizados *in vitro* e com envelhecimento acelerado, sendo necessário realizar mais estudos.

Zheng e Chen (2017) concluíram em seus estudos que a CHX faz com que as fibrilas colágenas se apresentem mais protegidas e constantes mesmo após 3 meses. Além disso, concluíram que a CHX diminuiu as nano infiltrações interfaciais das restaurações adesivas.

## 5. Conclusão

Perante o que foi avaliado, a clorexidina pode ser considerada benéfica para uso clínico, pois consegue quelar íons fundamentais para a constância e função das MMPs, além de alterar a estrutura dimensional das mesmas. Em suma, os autores relatam que o uso da clorexidina faz com que as restaurações permaneçam por maior tempo, visto que garante maior resistência de união e menores infiltrações marginais. Entretanto, ainda sugere-se a realização de novos estudos *in vitro* com ênfase na avaliação dos mecanismos de ação da CHX, além de estudos de sobrevivência *in vivo* focados na longevidade das restaurações.

## Referências

Anusavice, K. J. (2013). *Phillips Materiais Dentários* (12a ed). Grupo GEN.

Buonocore, M. G. (1955). A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *Journal of dental research*, 34(6), 849–853. <https://doi.org/10.1177/00220345550340060801>.

- Breschi, L., Maravic, T., Cunha, S. R., Comba, A., Cadenaro, M., Tjäderhane, L., Pashley, D. H., Tay, F. R., & Mazzoni, A. (2018). Dentin bonding systems: From dentin collagen structure to bond preservation and clinical applications. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials*, 34(1), 78–96. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.11.005>
- Breschi, L., Maravic, T., Comba, A., Cunha, S. R., Loguercio, A. D., Reis, A., Hass, V., Cadenaro, M., Mancuso, E., Mayer-Santos, E., Niu, L., Pashley, D. H., Tay, F. R., & Mazzoni, A. (2020). Chlorhexidine preserves the hybrid layer in vitro after 10-years aging. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials*, 36(5), 672–680. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.03.009>
- Gross, J. & Lapière, C. M. (1962) Collagenolytic activity in amphibian tissue: a tissue culture assay. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 48(6), 1014–1022. <https://doi.org/10.1073/pnas.48.6.1014>
- Hannas, A. R., Pereira, J. C., Granjeiro, J. M., & Tjäderhane, L. (2007). The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta odontologica Scandinavica*, 65(1), 1–13. <https://doi.org/10.1080/00016350600963640>
- Josic, U., Maravic, T., Mazzitelli, C., Del Bianco, F., Mazzoni, A., & Breschi, L. (2021). The effect of chlorhexidine primer application on the clinical performance of composite restorations: a literature review. *Journal of esthetic and restorative dentistry: official publication of the American Academy of Esthetic Dentistry ... [et al.]*, 33(1), 69–77. <https://doi.org/10.1111/jerd.12701>
- Kiuru, O., Sinervo, J., Vähänikkilä, H., Anttonen, V., & Tjäderhane, L. (2021). MMP Inhibitors and Dentin Bonding: Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of Dentistry*, 2021, [9949699]. <https://doi.org/10.1155/2021/9949699>
- Kugel, G., & Ferrari, M. (2000). The science of bonding: from first to sixth generation. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 131 Suppl, 20S–25S. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2000.0398>
- Liu, Y., Tjäderhane, L., Breschi, L., Mazzoni, A., Li, N., Mao, J., Pashley, D. H., & Tay, F. R. (2011). Limitations in bonding to dentin and experimental strategies to prevent bond degradation. *Journal of dental research*, 90(8), 953–968. <https://doi.org/10.1177/0022034510391799>
- Maske, T. T., Kuper, N. K., Cenci, M. S., & Huysmans, M. (2019). Chlorhexidine, a Matrix Metalloproteinase Inhibitor and the Development of Secondary Caries Wall Lesions in a Microcosm Biofilm Model. *Caries research*, 53(1), 107–117. <https://doi.org/10.1159/000490195>
- Mazzoni, A., Tjäderhane, L., Checchi, V., Di Lenarda, R., Salo, T., Tay, F. R., Pashley, D. H., & Breschi, L. (2015). Role of dentin MMPs in caries progression and bond stability. *Journal of dental research*, 94(2), 241–251. <https://doi.org/10.1177/0022034514562833>
- Medeiros, A. F., Avelar, W. V., Lima, D. A., Queiroz, A. M., Campos, F., Vasconcelos, R. G., & Vasconcelos, M. G. (2019) Os efeitos das Metaloproteínas da matriz extracelular - MMPS e clorexidina no mecanismo de adesão dentária. *Rev. Salusvita*, 38(4), 1127-1149.
- Mohammadi, Z., & Abbott, P. V. (2009) Antimicrobial substantivity of root canal irrigants and medicaments: a review. *Australian Endodontic Journal*, 35(3), 131-139.
- Ou, Q., Tan, L., Huang, X., Luo, Q., Wang, Y., & Lin, X. (2018). Effect of matrix metalloproteinase 8 inhibitor and chlorhexidine on the cytotoxicity, oxidative stress and cytokine level of MDPC-23. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials*, 34(11), e301–e308. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.08.295>
- Palosaari, H., Pennington, C. J., Larmas, M., Edwards, D. R., Tjäderhane, L., & Salo, T. (2003). Expression profile of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in mature human odontoblasts and pulp tissue. *European journal of oral sciences*, 111(2), 117–127. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2003.00026.x>
- Santos, V., Gomes Lyra, J., Silva, M., Heimer, M., & Rosenblatt, A. (2017). Mecanismo de ação da clorexidina sobre as enzimas metaloproteínas e sua repercussão clínica: um estudo de revisão. *Revista Da Faculdade De Odontologia - UPF*, 21(3). <https://doi.org/10.5335/rfo.v21i3.5696>
- Silva, E., Vasconcelos, M., & Vasconcelos, R. (2019). Influência de inibidores de metaloproteínas na degradação da camada híbrida. *Revista da Faculdade de Odontologia - UPF*, 24(1), 162-169.
- Sofan, E., Sofan, A., Palaia, G., Tenore, G., Romeo, U., & Migliau, G. (2017). Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type. *Annali di stomatologia*, 8(1), 1–17. <https://doi.org/10.11138/ads/2017.8.1.001>
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. d. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Strobel, S., & Hellwig, E. (2015). The effects of matrix-metallo- proteinases and chlorhexidine on the adhesive bond. *Swiss dental journal*, 125(2), 134–145.
- Tran, X. V., & Tran, K. Q. (2021). Microleakage and characteristics of resin-tooth tissues interface of a self-etch and an etch-and-rinse adhesive systems. *Restorative dentistry & endodontics*, 46(2), e30. <https://doi.org/10.1016/j.rdent.2021.03.001>
- Zhang, X., Wang, L., Liu, S., Bai, H., & Niu, W. (2020). Evaluation of the bond strength of chlorhexidine incorporated into the adhesive system composition: A PRISMA guided meta-analysis. *Journal of dental sciences*, 15(3), 315–328. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2019.10.005>
- Zheng, P., & Chen, H. (2017). Evaluate the effect of different mmps inhibitors on adhesive physical properties of dental adhesives, bond strength and mmp substarte activity. *Scientific reports*, 7(1), 4975. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04340-0>