

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Alana Gabriele Menosso

**MÉTODOS INIBITÓRIOS DE METALOPROTEINASES DENTINÁRIAS: REVISÃO  
DE LITERATURA**

Florianópolis

2021

Alana Gabriele Menosso

**MÉTODOS INIBITÓRIOS DE METALOPROTEINASES DENTINÁRIAS: REVISÃO  
DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr. Sylvio Monteiro Junior  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Sheila Cristina Stolf Cupani

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Menosso, Alana Gabriele

Métodos inibitórios de metaloproteínases dentinárias :  
revisão de literatura / Alana Gabriele Menosso ;  
orientador, Sylvio Monteiro Junior, coorientadora, Sheila  
Cristina Stolf Cupani, 2021.

49 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Dentística. 3. Adesão. 4. Inibidores  
de metaloproteínases. I. Monteiro Junior, Sylvio. II.  
Cupani, Sheila Cristina Stolf. III. Universidade Federal  
de Santa Catarina. Graduação em Odontologia. IV. Título.

Alana Gabriele Menosso

**MÉTODOS INIBITÓRIOS DE METALOPROTEINASES DENTINÁRIAS: REVISÃO  
DE LITERATURA**

Este trabalho foi julgado adequado para obtenção do Título de “Cirurgiã-Dentista” e aprovado em sua forma final pelo curso de graduação em Odontologia da UFSC.

Florianópolis, 15 de março de 2021.

---

Prof.<sup>a</sup> Gláucia Santos Zimmermann, Dr.<sup>a</sup>  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Sylvio Monteiro Júnior, Dr.  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup> Renata Gondo Machado, Dr.<sup>a</sup>  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup>. Roberta Pinto Pereira  
Universidade Federal de Santa Catarina

## AGRADECIMENTOS

A **Deus** e às **boas energias do universo**, por conduzirem e iluminarem meu caminho, me dando forças para seguir até aqui.

À minha **família** por me fornecerem o suporte que necessitei nesses longos anos. Sou muito grata.

Aos **professores**, por transmitirem múltiplos conhecimentos, em especial aos da disciplina de Dentística, a qual me apaixonei no primeiro instante.

Às professoras **Silvana Batalha Silva**, **Beatriz Álvares Cabral de Barros** e **Renata Gondo Machado** por me proporcionarem tantas oportunidades e incentivar meu amor pela profissão. Vocês são mulheres e profissionais completamente inspiradoras, sonho ter um pouquinho de cada uma em mim.

Aos amigos que conquistei desde o início deste sonho, **Juliana Smaniotto**, **Juliana Lopes**, **Franciele Ribeiro** e **Marília Rech**, obrigada a cada uma por sempre acreditar em mim, me ouvir, me aconselhar e estar presente mesmo à distância, o amor que sinto por vocês transborda.

Às minhas amigas de todos os dias **Laura**, **Thayná**, **Édina** e **Ale** pela companhia, alegria, motivação e apoio. Amo vocês!

À **Julia Quadri Bortoli** que mesmo indo para longe conquistar seu sonho, ficou no coração.

À minha dupla **Larissa**, que acompanhou todos os meus medos, choros e lamentações, mas também as minhas conquistas e as minhas alegrias. Dona do maior coração que eu já conheci, divide o box, os materiais e também os chocolates. Chegar na clínica e passar o dia com você é animador.

À minha “sis” **Valéria Stanguerlin**, pelos conselhos, pelos áudios, pelos mimos e por estar sempre comigo. Impossível explicar em palavras o quão importante você é pra mim.

Às minhas “roomies” eternas, **Rafi**, **Cami** e **Jubi**, que foram família, me motivaram sempre, compartilharam tudo e provaram que morar com “estranhos” pode dar muito certo se você tem a sorte de encontrar pessoas tão incríveis. Vocês são muito importantes pra mim e alegam a minha vida.

Ao meu namorado **Jeff**, pela parceria, pela amizade e por ser meu grande amor. Sem medir esforços, me acolheu, me abraçou, me incentivou, me amou e

acreditou em mim quando nem eu mesma acreditei. Obrigada por tanto, você é uma pessoa incrível e quero estar sempre ao teu lado, te amo demais.

Ao meu orientador **Sylvio Monteiro Junior** por toda dedicação, paciência e disponibilidade, pelas conversas inspiradoras, pela motivação, pelos elogios e por sempre acreditar no meu potencial, você é o maior exemplo de pessoa que tive o privilégio de conhecer.

À minha coorientadora **Sheila Cristina Stolf Cupani**, por ter sido minha segunda mãe, por participar tanto da minha graduação e deste trabalho, por se preocupar comigo e me acompanhar até o último momento.

À Mestre **Roberta Pereira**, por prontamente me auxiliar em tudo que precisei durante a graduação, pela sua energia contagiante e sua vontade de fazer acontecer, tenho extremo orgulho de ser avaliada por ti.

À **Universidade Federal de Santa Catarina** que foi minha casa durante grande parte da minha vida, a qual me proporcionou conhecimento de qualidade, experiência de monitoria, extensão e apresentação de trabalhos.

Por fim, agradeço ao **SUS** e a todos os **pacientes** que tive a oportunidade de acolher, essenciais para meu aprendizado e humanização.

Parte deste estudo foi apresentado na 38ª Jornada Acadêmica de Odontologia da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, e terá o resumo publicado na revista do evento.

## RESUMO

As metaloproteinases são enzimas responsáveis por hidrolisar os componentes da matriz extracelular e participar da remodelação tecidual. Acredita-se que a degradação da matriz orgânica dentinária por estas enzimas seja uma das principais razões para a falha na interface adesiva das restaurações em resina composta, pois sua ação pode resultar no aparecimento de microinfiltrações, cáries secundárias, alterações de cor e sensibilidade pós-operatória. Portanto, a presente revisão de literatura objetivou apresentar métodos no tratamento de metaloproteinases da matriz dentinária na camada híbrida. Para a realização desta pesquisa foram consultadas bases de dados online, tais como, *PubMed (MedLine)*, *Web Of Science*, *Scopus*, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e BBO (Bibliografia Brasileira de Odontologia) resultando na seleção de 41 artigos, publicados em 2019 e 2020. A literatura apresenta vários métodos com resultados positivos na inibição das metaloproteinases da matriz dentinária, envolvendo principalmente a clorexidina, porém ainda não é possível definir um protocolo adesivo ideal e seguro, pois estudos clínicos são necessários para analisar o comportamento das técnicas diretamente na cavidade bucal.

**Palavras-chave:** Metaloproteinases de Matriz. Camada Híbrida. Adesivos Dentinários.

## **ABSTRACT**

Metalloproteinases are enzymes responsible for hydrolyzing the components of the extracellular matrix and participating in tissue remodeling. It is believed that the degradation of the organic dentinal matrix by these enzymes is one of the main reasons for the failure in the adhesive interface of composite resin restorations, as their action may result in the appearance of microleakage, secondary caries, color changes and post-operative sensitivity. Therefore, the aim of this literature review was to present methods for the treatment of dentin matrix metalloproteinases in the hybrid layer. To perform this research, online databases were consulted, such as PubMed (MedLine), Web Of Science, Scopus, LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences) and BBO (Bibliography Brazilian Dentistry) resulting in the selection of 41 articles, published in 2019 and 2020. The literature presents several methods with positive results in the inhibition of metalloproteinases in the dentin matrix, mainly involving chlorhexidine, but it is not yet possible to define an ideal and safe adhesive protocol, in view of the fact that clinical studies are necessary to analyze the behavior of the techniques directly in the oral cavity.

**Keywords:** Matrix metalloproteinases. Hybrid layer. Dentin Adhesives.



## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

10-MDP	10-metacrilóiloxidecil diidrogenofosfato
AHAs	alfa- hidróxiácidos
BAC	cloreto de benzalconio
BisGMA	metacrilato de bisfenol a-glicidil
CHX	clorexidina
CuNp	nanopartículas de cobre
DCC	n, n'-diciclohexilcarbodiimida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	carbodiimida
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
EGCG	epigallocatequina-3-galato
GC	glicol quitosana
GSE	extrato de semente de uva
HEMA	metacrilato de 2-hidroxietil
HIFU	ultrassom focalizado de alta intensidade
KF	fluoreto de potássio
MEC	matriz extracelular
MMPs	metaloproteinases de matriz
PAMAM-COOH	dendrímeros de poliamidoamina terminados em carboxil
PDA	polidopamina
PVPA	ácido polivinilfosfônico
TEGDMA	dimetacrilato de trietilenoglicol
TIMPs	inibidores endógenos de metaloproteinases
TPGS	succinato de D-alfa-tocoferil polietilenoglicol 1000
UDMA	dimetacrilato de uretano
ZnONp	nanopartículas de óxido de zinco

## LISTA DE SÍMBOLOS

pH	potencial hidrogeniônico
%	porcentagem
Zn <sup>2+</sup>	íon zinco
h	hora
M	mol
≥	maior ou igual a
mM	milimolar
mg	miligrama
mL	mililitro
μmol	micromolar
L	litro
p/v	peso por volume
μg	micrograma
kHz	quilo-hertz

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2 CONTEXTUALIZAÇÃO</b> .....	<b>11</b>
2.1 PRINCÍPIOS DA ADESÃO .....	11
2.2 DENTINA COMO SUBSTRATO DE ADESÃO .....	12
2.3 METALOPROTEINASES DE MATRIZ: ESTRUTURA E FUNÇÃO .....	13
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
3.1 SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS COMO PRÉ-TRATAMENTO AO PROCESSO DE HIBRIDIZAÇÃO .....	16
3.2 SUBSTÂNCIAS INCORPORADAS AO SISTEMA ADESIVO .....	24
3.3 MÉTODOS MECÂNICOS APLICADOS SOBRE A DENTINA.....	27
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>28</b>
4.1 OBJETIVO GERAL .....	28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	28
<b>5 METODOLOGIA</b> .....	<b>29</b>
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>30</b>
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>33</b>
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>40</b>
<b>ANEXO A – ATA DA DEFESA</b> .....	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma doença muito prevalente e para restabelecer o tecido dental perdido podem ser utilizadas as restaurações de resina composta. A confecção de uma restauração com este material implica em etapas essenciais para o bom resultado, dentre elas o condicionamento ácido e a aplicação do adesivo. No entanto, devido a acidez e hidrofobicidade dos adesivos, a camada híbrida fica altamente propensa a absorção de água, resultando em instabilidade e degradação do polímero, gerando menor resistência de união entre resina e dentina ao longo do tempo. Essa instabilidade promove a exposição de algumas fibras colágenas tornando-as suscetíveis à fadiga mecânica e hidrolítica, bem como a degradação por proteases intersticiais endógenas (PERDIGÃO; REIS; LOGUERCIO, 2013).

Nesse sentido, a longevidade das restaurações adesivas não é totalmente satisfatória, e o fracasso deve-se principalmente ao surgimento das lesões de cárie secundária, infiltração marginal, desgastes, fraturas e a sensibilidade pós-operatória (DA ROSA RODOLPHO et al., 2006; OPDAM et al., 2010). Além disso, a união entre a dentina e a resina composta é menos durável em relação a ligação esmalte-resina, devido a composição heterogênea do tecido dentinário (CARVALHO et al., 2012). Dentre os fatores que interferem na interface adesiva estão principalmente a degradação da resina, a infiltração incompleta do adesivo na rede de colágeno exposta e degradação do colágeno por endopeptidases (BETANCOURT; BALDION; CASTELLANOS, 2019).

A dentina é composta por tecido mineralizado envolto por uma matriz extracelular. Além do colágeno Tipo I, proteínas não colagenosas compõem a matriz e, dentre essas, pode-se destacar as proteínas catepsinas e as matrizes metaloproteinases (MMPs). As MMPs são enzimas responsáveis pelo remodelamento da matriz extracelular, são secretadas como pró-enzimas pelos odontoblastos durante a produção da matriz extracelular e, após a calcificação da dentina, permanecem inativas. Entretanto, podem ser reativadas durante o processo carioso ou condicionamento ácido por exemplo, devido à queda do pH. Desta maneira, colabora para a degradação do colágeno adjacente, e também das fibras expostas da camada híbrida, tornando a interface mais suscetível às falhas (BRESCHI et al., 2008; CHAUSSAIN-MILLER et al., 2006).

Atualmente são estudadas algumas possibilidades para evitar ou diminuir a atividade dessas enzimas, visando manter a integridade da camada híbrida e, conseqüentemente, influenciar positivamente na longevidade das restaurações (TJÄDERHANE et al., 2013).

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi apresentar, por meio de uma revisão de literatura, possíveis métodos no tratamento de metaloproteinases de matriz na camada híbrida.

## 2 CONTEXTUALIZAÇÃO

### 2.1 PRINCÍPIOS DA ADESÃO

Com o avanço dos materiais e das técnicas restauradoras, a Odontologia tem se tornado cada vez mais conservadora ao objetivar o menor preparo da estrutura dental e substituir o conceito de “extensão preventiva” proposto por Black em 1908, onde grandes preparos atuavam de modo preventivo contra a cárie secundária. Desta forma, os sistemas adesivos estão em constante evolução (BLACK, 1908).

O mecanismo básico de adesão consiste na desmineralização dos tecidos duros dentais e posterior infiltração por monômeros resinosos, originando uma estrutura mista, composta por colágeno encapsulado em material polimérico, água residual e cristais de hidroxiapatita, denominada de camada híbrida, ligando a restauração de resina ao substrato de dentina (NAKABAYASHI, N., KOJIMA, K., MATSUHARA, 1982). Para tal, precisa haver uma boa infiltração do adesivo pela dentina desmineralizada, com a formação de prolongamentos de resina e uma camada híbrida contínua e uniforme. Essa molhabilidade se dá por meio da remoção da lama dentinária produzida na instrumentação da estrutura dental, proporcionada pelo condicionamento ácido (PASHLEY; CARVALHO, 1997).

Entretanto, a lama dentinária não precisa necessariamente ser removida, ela pode também ser modificada, e servir como substrato de adesão. De acordo com esse tratamento, os sistemas adesivos foram classificados em sistemas de condicionamento ácido total (*etch-and-rise*) ou sistemas autocondicionantes (*self-etch*) em versões de três passos (apenas para os de condicionamento total), dois passos e um passo (DE MUNCK et al., 2005; VAN MEERBEEK et al., 1998).

Na versão de três passos, primeiro é aplicado o ácido fosfórico no esmalte e na dentina. Na dentina, ocasionando a remoção da lama dentinária e exposição das fibras colágenas. No esmalte, aumentando a energia livre da superfície (MUÑOZ et al., 2013; VAN MEERBEEK et al., 1998). A segunda etapa compreende a aplicação de um *primer*, o qual possui propriedade hidrofílica com afinidade pelas fibras colágenas e propriedades hidrofóbicas capazes de copolimerizar com o adesivo, em terceira etapa (VAN MEERBEEK et al., 1998) e possibilitar uma penetração mais eficiente (NAKABAYASHI; TAKARADA, 1992). Já nos sistemas autocondicionantes a porção acídica desmineraliza a dentina ao passo que simultaneamente infiltra entre

as fibras colágenas (PERDIGÃO; LOPES, 1999). Devido as divergências de opiniões sobre a estratégia de adesão, alguns fabricantes lançaram versões de adesivos que podem ser utilizados tanto na estratégia autocondicionante quanto na de condicionamento ácido total, tais adesivos são conhecidos como “Universal”, “*Multi-purpose*” ou “Multimodo” (MUÑOZ et al., 2013).

Nesse contexto, a evolução dos sistemas adesivos é constante em busca de proporcionar ao Cirurgião Dentista maior facilidade, menor tempo clínico e maior longevidade das restaurações em resina composta. Porém, há processos na estrutura dental que ainda desafiam a adesão convencional, como é o caso das metaloproteinases presentes na matriz dentinária, que demandam uma maior modificação nos materiais adesivos (ZHOU et al., 2019).

## 2.2 DENTINA COMO SUBSTRATO DE ADESÃO

A dentina é um tecido duro e elástico que envolve e tem íntima relação com a polpa formando o complexo dentino-pulpar e possui cerca de 70% de material mineral em forma de hidroxiapatita, 20% de componentes orgânicos e 10% de água. Dentre a porção orgânica, o principal componente é o colágeno do tipo I. Uma característica importante e diferenciada deste tecido é a sua permeabilização por túbulos estreitamente compridos, os quais abrigam prolongamentos odontoblásticos e que por sua vez podem estimular o reparo por deposição dentinária. Tais túbulos aumentam de diâmetro e diminuem de densidade à medida que se aproximam da polpa, devido a aglomeração dos odontoblastos. Fato este, que confere maior grau de permeabilidade e pode intensificar o processo carioso e/ou acentuar a resposta da polpa aos procedimentos restauradores. A estrutura tubular madura apresenta basicamente dois tipos de dentina: a intratubular, localizada dentro dos túbulos; e a intertubular, localizada entre um túbulo e outro (TEN CATE, 1998).

A ligação dentinária tem sido o foco no campo da pesquisa nos últimos 20 anos. Em 1999, Perdigão e Lopes já afirmavam que a adesão na dentina seria um dos maiores desafios para a Odontologia restauradora, isso porque ela é um substrato anisotrópico, ou seja, as propriedades da dentina se alteram conforme a distribuição dos túbulos (PERDIGÃO; LOPES, 1999; SINHORETI et al., 2017). Além disso, o teor de água varia aproximadamente 20 vezes da dentina superficial à profunda (TJÄDERHANE et al., 2009), tornando-a um tecido extremamente heterogêneo e complexo.

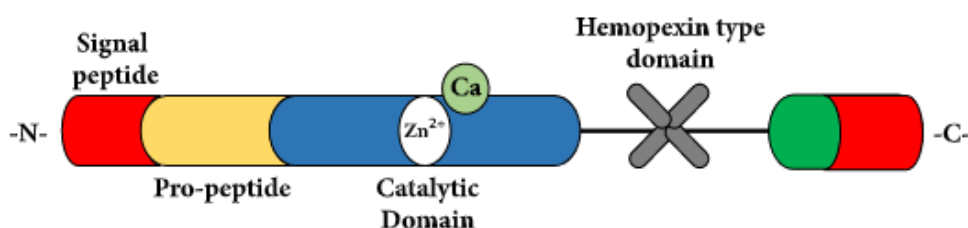
Em relação a matriz extracelular (MEC), dentre os componentes orgânicos, o colágeno tipo I compreende 90%, outros tipos de colágenos como o tipo III também podem ser encontrados na matriz. Estes colágenos, que não o do tipo I, podem estar relacionados ao remodelamento da MEC através da expressão de metaloproteinasas de matriz e das cisteínas catépsinas. Já os outros 10% da matriz consistem em proteoglicanos e outras proteínas não colágenas (TJÄDERHANE et al., 2009).

### 2.3 METALOPROTEINASES DE MATRIZ: ESTRUTURA E FUNÇÃO

O primeiro relato sobre as metaloproteinasas de matriz (MMPs) foi realizado por Jerome Gross e Charles Lapière em 1962, os quais encontraram uma enzima ativa em cultura de pele de rato que degradava o colágeno do tipo I. No entanto só foram relacionadas à degradação hidrolítica do colágeno dentinário após o ano de 1999. A partir disso, iniciaram-se outros estudos para compreender melhor a atividade dessas enzimas e seu papel desempenhado no organismo humano e no prejuízo da camada híbrida (ALHARBI; SAUNDERS; JONES, 2020).

As metaloproteinasas são uma família de endopeptidases dependentes do íon zinco ( $Zn^{2+}$ ), também chamadas de matrixinas, que promovem a degradação de matrizes orgânicas extracelulares, participando da remodelação normal dos tecidos. Vinte e três tipos já foram descritos em humanos, as quais são secretadas de forma inativa como pró-enzimas por neutrófilos, monócitos, macrófagos, fibroblastos, odontoblastos e demais células do tecido conjuntivo (WOESSNER, 1991). Sua atividade proteolítica é precisamente controlada, onde o processo de ativação da enzima é iniciado pela quebra da interação zinco-cisteína, chamada de troca de cisteína, e sua inibição é endógena, por meio dos inibidores teciduais de metaloproteinasas (TIMPs) (BETANCOURT; BALDION; CASTELLANOS, 2019).

**Figura 1 – Estrutura básica da molécula de MMP**



Consiste em quatro domínios principais: o peptídeo sinal regula a secreção da enzima; a região pró-peptídica mantém a enzima inativa até ocorrer a clivagem proteolítica; um domínio catalítico contendo



zinco e cálcio que ligada ao pró peptídeo auxilia na inatividade; e um domínio semelhante a hemopexina<sup>1</sup> que medeia a especificidade pelo substrato e as interações com inibidores endógenos. Fonte: BETANCOURT; BALDION; CASTELLANOS (2019)

Durante o desenvolvimento dental as MMPs desempenham um papel fundamental na remodelação dos tecidos ectomesenquimais, determinando a morfogênese dentária e posteriormente a diferenciação de odontoblastos e ameloblastos. Nesse processo algumas pró-enzimas ficam retidas na matriz mineralizada, possibilitando que estímulos químicos e físicos futuros promovam sua reativação (BETANCOURT; BALDION; CASTELLANOS, 2019).

Certas vias de sinalização teciduais podem levar a maior ou a menor expressão de um tipo de MMP (VIGNOT; SPANO, 2007) e essa expressão pode ser induzida por várias razões, incluindo citocinas, estresse mecânico, modificação de pH, fatores de crescimento e alterações na matriz extracelular (OVERALL; LÓPEZ-OTÍN, 2002).

As MMPs podem ser classificadas com base em sua estrutura e especificidade por substrato, conforme apresentado na Tabela 1:

**Tabela 1:** Tipos de Metaloproteínas de Matriz

<b>Colagenases</b>	MMP-1	MMP-8	MMP-13	MMP-18				
<b>Gelatinases</b>	MMP-2	MMP-9						
<b>Estromelisinases</b>	MMP-3	MMP-10	MMP-11					
<b>Transmembranas</b>	MMP-14	MMP-15	MMP-16	MMP-17	MMP-24	MMP-25		
<b>Matrilisinas</b>	MMP-7	MMP-26						
<b>Outras</b>	MMP-12	MMP-19	MMP-20	MMP-21	MMP-22	MMP-23	MMP-27	MMP-28

Fonte: adaptado de Visse e Nagase (2003)

<sup>1</sup> A hemopexina é uma proteína que capta o grupo heme para proteger o organismo dos efeitos tóxicos da oxidação, ou seja, possui alta afinidade e especificidade pelo seu substrato (HVIDBERG et al., 2005).

As MMPs também estão relacionadas com o processo e progressão da cárie dental, uma vez que os ácidos liberados pelos microorganismos dissolvem a estrutura mineral da dentina, expondo a matriz colágena. A saliva ao entrar em contato com a lesão cariosa também fornece suas MMPs e colabora com a progressão da lesão (CHAUSSAIN-MILLER et al., 2006; VAN STRIJP et al., 2003).

As principais MMPs encontradas na dentina e/ou em odontoblastos através do teste de zimografia e imuno-histoquímica foram MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9 e MMP-20, no entanto, as MMPs 2, 8 e 9 são consideradas enzimas chave para o processo de degradação da matriz de colágeno na dentina (CHAUSSAIN-MILLER et al., 2006). Condições acidogênicas, tanto produzidas por ácido láctico derivado de bactérias, como pelos ácidos-etanol utilizados nos sistemas de ligação, acompanhado da infiltração incompleta de resina nas fibrilas expostas promove a lise do colágeno (PASHLEY; TAY; IMAZATO, 2011).

Os inibidores teciduais endógenos de metaloproteinases (TIMPs) são proteínas que formam complexos com as MMPs e inibem suas formas ativas. A maioria deles podem ser encontrados na superfície celular em associação com proteínas ligadas à membrana. São os TIMPs que mantêm o equilíbrio entre destruição e regeneração de matriz. Este equilíbrio pode ser afetado por algumas doenças, porém, também pode ser revertido através da estimulação de TIMPs endógenos ou por implementação de inibidores exógenos e sintéticos (BAKER; EDWARDS; MURPHY, 2002).

A presença de ligações cruzadas específicas entre o colágeno, podem fornecer fibrilas com extrema resistência à degradação (CHAUSSAIN-MILLER et al., 2006). Aumentar o número de ligações peptídicas intra e intermolecular e microfibrilar do colágeno por meio de substâncias sintéticas ou naturais é capaz de inibir MMPs e aumentar as propriedades mecânicas da camada híbrida (BEDRAN-RUSSO et al., 2014; SCHEFFEL et al., 2013).

Nesse contexto muitas pesquisas surgem com o propósito de identificar meios e substâncias que permitam ampliar a longevidade das restaurações em resina composta no substrato dentinário. Inibidores sintéticos, remineralização biomimética, remoção de água residual e ligação úmida com etanol e utilização de reticuladores de colágeno são os principais métodos (TJÄDERHANE et al., 2013), alguns serão relatados a seguir.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS COMO PRÉ-TRATAMENTO AO PROCESSO DE HIBRIDIZAÇÃO

Agentes de reticulação são substâncias que fortalecem a união química entre as moléculas de colágeno, formando ligações inter e intracadeias poliméricas oferecendo maior resistência (COMBA et al., 2019a).

A carbodiimida (EDC) é um agente de reticulação solúvel em água, que age reforçando a ligação sem participar do reticulado final, também é capaz de inativar as proteinases da dentina ligadas à matriz desmineralizada, alterando a conformação tridimensional das moléculas de MMPs e inativando seus sítios catalíticos. A EDC foi testada com o propósito de aumentar a estabilidade da camada híbrida na cimentação de pinos de fibra de vidro por diferentes sistemas adesivos. Na análise de microtração observou-se diferença significativa para os grupos que receberam tratamento com EDC, onde a resistência de união melhorou na avaliação de 1 ano de envelhecimento. A análise de zimografia *in situ* demonstrou diminuição na atividade colagenolítica dentro da camada híbrida nas amostras tratadas com EDC, independente do adesivo utilizado. Portanto, a carbodiimida foi eficaz na manutenção da resistência adesiva de pinos de fibra de vidro, uma vez que reduz a atividade das proteases endógenas intraradiculares (COMBA et al., 2019a).

A carbodiimida também foi utilizada como agente de acoplamento<sup>2</sup> para nanopartículas de ouro protegidas por tiopronina (TPAu). Dois preparados contendo a proporção de TPAu 0,25 / 1 EDC e TPAu 0,5 / 1 EDC foram individualmente aplicados por 1 minuto sobre a superfície dentinária após o condicionamento ácido. Os testes demonstraram que houve reticulação do colágeno, preservação das fibras colágenas na camada híbrida e redução das formas ativas de MMP-2 e catepsina-K, consequentemente melhorando módulo de elasticidade em relação aos controles. O efeito da reticulação é dependente da proporção, pois os maiores níveis foram encontrados em 0,5 de TPAu (DAOOD et al., 2019).

---

<sup>2</sup> Agente de acoplamento é utilizado para juntar as partículas com diferença de polaridade compatibilizando melhor a mistura (FONSECA DOS SANTOS, 2007).

Em comparação com outros inibidores (clorexidina 0,2% e DMSO), a EDC melhorou a resistência a microtração de amostras após termociclagem, porém seu efeito ainda é inferior ao da clorexidina (SAFFARPOUR et al., 2020).

A N, N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC) é um reticulador da família da EDC, porém, solúvel em etanol, o que pode ajudar a neutralizar os efeitos indesejáveis da água na colagem adesiva (COMBA et al., 2020).

Em pesquisa realizada por Comba *et al.*, (2020) 0,5 M de DCC foi esfregado por 1 minuto sobre a superfície da restauração tanto no modo autocondicionante quanto no modo de condicionamento e enxágue para o adesivo Scotchbond Universal. O modo de condicionamento e enxágue foi o único que reduziu a atividade enzimática da camada híbrida no tempo zero. Após o envelhecimento apenas o modo autocondicionante inibiu a atividade de MMP. Além do efeito inibitório, também promoveu melhor infiltração de resina, maior resistência de união e menor nanoinfiltração mesmo após 12 meses de envelhecimento.

O extrato de semente de uva (GSE) é rico em proantocianidinas, capazes de melhorar as propriedades mecânicas da camada híbrida através da indução de ligações cruzadas entre as fibras colágenas. A utilização como pré-tratamento à aplicação de dois adesivos (Single Bond Universal e G-Premio Bond) no modo de condicionamento e enxágue demonstrou que sua aplicação tem potencial na redução de gelatinases ativas da dentina, com maior benefício quando utilizada em conjunto com um adesivo hidrofóbico (SANON; SANCHAVANAKIT; SRISAWASDI, 2019). A incorporação de GSE no ácido fosfórico foi capaz de produzir uma biomodificação dentinária<sup>3</sup> simultânea ao procedimento do condicionamento ácido, melhorando as propriedades de adesão na dentina afetada por cárie e reduzindo a atividade de MMPs da camada híbrida (HASS *et al.*, 2020).

Algumas intervenções podem ser realizadas na cavidade bucal e acabar interferindo na estrutura dental. Clareadores, por exemplo, podem causar alterações transitórias químicas e morfológicas sobre a estrutura dental, interferindo na aplicação dos sistemas adesivos e influenciando na hibridização do substrato. Para que haja melhor resultado na resistência de adesão, foi proposto que o tratamento restaurador deva ser adiado para 24h a 28 dias após o clareamento, tempo suficiente para haver

---

<sup>3</sup> A biomodificação dentinária consiste na tentativa de melhorar as propriedades físicas da dentina através da criação de ligações químicas adicionais, semelhantes às ligações presentes durante a formação do elemento dental (BETANCOURT; BALDION; CASTELLANOS, 2019).

a liberação completa do oxigênio residual. Visando a redução nesse tempo de espera foi testada a aplicação de ascorbato de sódio como tratamento de superfície neutralizante, avaliando-se a atividade enzimática das MMPs e a resistência adesiva ao micro cisalhamento após sua aplicação. Porém o seu uso não afetou a atividade de MMPs, demonstrando não possuir efeito inibitório sobre a atividade colagenolítica e sobre a resistência de união em 24h de avaliação, no entanto após 30 dias, melhorou os valores de força de união. Deste modo, não foi significativo no que se refere a redução do tempo de espera para realizar o tratamento restaurador, tanto em relação a atividade colagenolítica quanto em resistência adesiva (NASCIMENTO et al., 2019).

Alguns agentes presentes na composição de adesivos odontológicos já possuem potencial de inibir MMPs e cisteínas catepsinas da dentina, principalmente MMP-2 e MMP-9, impedindo a degradação proteolítica, o fluoreto de potássio (KF) é o componente mais utilizado na composição de adesivos odontológicos e agentes dessensibilizantes. Através de testes utilizando soluções com concentrações crescentes do íon fluoreto, o ensaio colorimétrico, a zimografia em gelatina e outras análises específicas, constataram que a utilização do fluoreto de potássio é relevante, pois inibe cisteínas catepsinas a curto e longo prazo quando em concentrações  $\geq 24\text{mM}$  de fluoreto, mas não é eficaz contra a atividade de MMPs, ou seja, o KF sozinho não é uma boa alternativa quando se deseja evitar a degradação geral das matrizes de dentina, considerando que as MMPs são as principais enzimas responsáveis pela degradação das fibras colágenas desprotegidas (ALTINCI et al., 2019).

Outro agente que não obteve efeito positivo sobre a inibição de metaloproteinases foi o tetrafluoreto de titânio a 2,5%, quando aplicado por 60 segundos previamente a aplicação do adesivo, pois não inibiu a atividade gelatinolítica na interface adesivo-dentina a longo prazo (BRIDI et al., 2019).

A quitosana, substância derivada da desacetilação<sup>4</sup> da quitina, é utilizada como pré-tratamento de superfície com a função de agir como quelante e promover a estabilidade da camada híbrida em restaurações. Aplicada com a finalidade de promover uma desmineralização extra-fibrilar da dentina, resulta na remoção seletiva dos cristais de apatita da matriz mineralizada, preservando minerais intra-fibrilares, impedindo o colapamento dos túbulos dentinários após a secagem com jato de ar. Na dentina, desmineraliza de maneira análoga ao ácido etilenodiaminotetracético (EDTA)

---

<sup>4</sup> Desacetilação consiste em uma transformação química que proporciona a solubilidade da quitosana em meios ácidos, diferenciando-a assim da quitina (FOOK et al., 2016).

e sua potência de ação pode ser comparada aos adesivos autocondicionantes leves contemporâneos. Um estudo promovido por GU et al. (2019) empregou a quitosana solubilizada em ácido acético para analisar a adesão a seco e úmida em dentina e melhorar a união. Como resultado, concluíram que o uso da quitosana reduz a degradação endógena iniciada pelas MMPs, permite ligação a seco, evita a infiltração de água na cama híbrida e mata bactérias superficiais da dentina (GU et al., 2019). Outro estudo envolvendo essa substância testou uma mistura de glicol quitosana (GC) e ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), como substituto do ácido fosfórico. Ao misturar EDTA ao GC, as características da quitosana e a excelente propriedade quelante de cálcio do EDTA criam um condicionador que desmineraliza seletivamente a porção extra-fibrilar da dentina. As amostras condicionadas com 25 mg / mL da mistura por 30 segundos, alcançaram resistência adesiva equivalente às tratadas com ácido fosfórico 32% por 15 segundos, além de atuarem na inibição de proteases endógenas, principalmente MMP-9, e ter efeito antibacteriano sobre o biofilme envolvido em cáries ativas e cáries secundárias, também mostrou baixo teor citotóxico (GUO et al., 2019).

A doxiciclina é um antibiótico derivado da tetraciclina e também age como quelante, interagindo com íons de zinco ou cálcio presentes no domínio catalítico da colagenase, seu método de ação é semelhante ao da clorexidina. Nas concentrações de 2% e 0,2% tanto doxiciclina quanto clorexidina foram capazes de inibir a expressão de MMP-2 e ambas preservaram a resistência de união ao longo de 6 meses de acompanhamento, porém as amostras tratadas com doxiciclina apresentaram manchamento da interface adesiva, o que provavelmente limita seu uso clínico (DE CARVALHO et al., 2020).

Monômeros de éster de fosfato podem interagir quimicamente com a hidroxiapatita e melhorar a adesão à dentina, o 10-Metacrilóiloxidecil diidrogenofosfato (10-MDP), é um exemplo amplamente utilizado, com potencial de condicionar o substrato dental. O 10-MDP pode se auto ligar formando uma estrutura em nanocamada pela deposição de sais de cálcio, prevenindo a degradação da camada híbrida via inibição de MMPs. Por ser um produto comum, presente nos adesivos, pode interagir clinicamente com a clorexidina. Por conta disso, Shen *et al.* (2020), formularam e testaram um primer contendo 10% de 10-MDP associado ao adesivo com e sem 10-MDP na composição, e em conjunto com a clorexidina 2%. Ambos os componentes possuem afinidade química com a camada híbrida, promovendo

resultados de nanoinfiltração reduzida imediatamente e após 6 meses. A menor resistência adesiva foi encontrada no grupo tratado por ácido fosfórico e adesivo convencional, e a maior resistência esteve presente nos grupos com 10-MDP. A zimografia *in situ* indicou inibição da atividade de metaloproteinases e hidrólise em todos os grupos tratados por 10-MDP ou clorexidina isoladamente. No entanto, quando 10-MDP e clorexidina estavam associados, a atividade enzimática foi aumentada. A aplicação de 10-MDP separadamente ou em associação com a clorexidina alcança ligações mais fortes, no entanto, separadamente a ação do MDP sobre a superfície da camada híbrida foi mais eficaz em todos os aspectos. A interação com clorexidina reduziu a formação de sais de cálcio, prejudicando parte de sua ação, contudo, isso não apresenta um efeito deletério detectável.

Para que um produto tenha seu uso seguro na prática clínica, é essencial não promover citotoxicidade. As células pulpares são as principais responsáveis pela secreção de metaloproteinases e cisteínas catepsinas, e estão suscetíveis a sofrer interferência de agentes aplicados sobre a dentina, por isso qualquer substância desenvolvida com o propósito de tratamento dentinário deve ser testada quanto ao efeito sobre a viabilidade celular. Foi demonstrado que o efeito de concentrações com até 25  $\mu\text{mol} / \text{L}$  de baicaleína não afeta a proliferação celular *in vitro*, e inibe a expressão de MMP-2, MMP-9 (concentração de 3,125  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ), catepsina-B e catepsina-K (concentração de 12,5  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ), e conseqüentemente aumenta a resistência na interface resina-dentina, sendo um favorável candidato a ser usado como agente de pré-condicionamento (CHU et al., 2019).

Na estratégia de adesão úmida<sup>5</sup> com etanol, a baicaleína gerou maior resistência a microtração, inibiu *Streptococcus mutans* e atividade de MMPs dentro da camada híbrida, além de reduzir a expressão de espécies reativas de oxigênio em células da polpa dental e resistir a toxicidade do adesivo. Seu efeito é dose dependente a partir de 0,05% (p/v) (YI et al., 2019).

Também analisando a viabilidade celular em células da papila dental de ratos, foi utilizado ácido polivinilfosfônico (PVPA) como inibidor de proteases. O PVPA pode ser usado como inibidor de MMPs e remineralizador biomimético para as fibras de

---

<sup>5</sup> A colagem úmida tradicional refere-se à colagem com a presença de água, revelando sensibilidade na técnica, pois a umidade da água é incontrolável. A teoria da ligação úmida com etanol foi proposta porque o gradiente de etanol pode substituir a água na matriz dentinária e promover melhor penetração da resina hidrofóbica na rede de colágeno, produzindo uma camada híbrida de alta qualidade, melhorando a resistência e durabilidade da ligação (YI et al., 2019).

colágeno desnudas de resina, induzindo a deposição de apatita nos espaços interfibrilares da camada híbrida. Esse tipo de remineralização promete ser superior ao resultado alcançado por reticuladores e inibidores de MMPs. O PVPA quando utilizado na concentração de 200 µg/mL e 500 µg/mL não afetou a viabilidade celular, revelando-se mais seguro que a clorexidina em concentrações de 0,2%, além de ter fornecido aumento na resistência de união resina-dentina (XIE et al., 2019).

Para um efeito mais duradouro na inibição de proteases poderia ser empregado um método de liberação de substâncias lenta e gradual, atuando sobre o tecido dentinário e a atividade colagenolítica por mais tempo. A utilização de dendrímeros<sup>6</sup> de poliamidoamina terminados em carboxil (PAMAM-COOH) facilita este modo de distribuição, podendo atuar também induzindo a remineralização biomimética na matriz orgânica da dentina, assim como agir inibindo MMP-9, a qual possui similaridade estrutural e funcional com MMP-2. Testes de zimografia *in situ* e análises da interferência sobre propriedades mecânicas da camada híbrida demonstraram diminuição da atividade proteolítica quando PAMAM-COOH de quarta geração foi utilizado como primer sem afetar a adesão resina-dentina (WU et al., 2019).

Outra forma de aumentar a biodisponibilidade e reduzir a toxicidade seria através de uma matriz composta por partículas de argila, solvente etanol, copolímero BisGMA, UDMA, HEMA e TEGMA associado a canforquinona e digluconato de clorexidina 0,5%, 1%, 2% e 4%. Este método foi empregado com a finalidade de promover a difusão de clorexidina partindo diretamente da camada híbrida, a argila estaria atuando como agente reforçador e modulador da ação, além de elevar as propriedades mecânicas do sistema adesivo, gerando uma interface mais resistente. A clorexidina por sua vez mostrou-se favorável nas concentrações de 1% e 2% como inibidor de MMP-2 por um maior período de tempo (DE MENEZES et al., 2019).

Devido ao fato das MMPs serem ativadas pela mudança de pH também proveniente do processo carioso, a restauração em substratos com remanescente cariado envolve maiores desafios, pois quando a dentina saudável é comparada à dentina afetada por cárie estão presentes alterações estruturais resultantes da desmineralização, e essas mudanças envolvem aspectos químicos, físicos e

---

<sup>6</sup> Estruturas quase esféricas com inúmeros subgrupos, altamente ramificadas, utilizadas para liberação de fármacos no ramo químico e farmacêutico, principalmente fármacos hidrofóbicos. Promove uma liberação programada e contínua (TOPAN, 2016).



biomecânicos importantes, tornando a interface de ligação formada mais suscetível à degradação hidrolítica, refletindo em diminuição na resistência da ligação. A utilização de inibidores de MMPs como epigallocatequina-3-galato (EGCG) nas concentrações de 0,02%, 0,2% e 0,5% e digluconato de clorexidina (CHX) na concentração de 2% melhora as propriedades de união em substratos afetados, estes componentes apresentaram diminuição na microinfiltração em interface adesiva, no entanto não foram capazes de aumentar a resistência de união ao longo do tempo, não sendo interessantes para utilização na prática clínica (FIALHO et al., 2019). Já um outro estudo envolvendo a EGCG na concentração de 0,5% analisada em contraste com a clorexidina 2% sobre dentina sadia desmineralizada, esclerótica e afetada por cárie, obteve resultados favoráveis na biomecânica da camada híbrida imediatamente após a restauração, porém, após a indução de atividade catalítica, o melhor efeito de resistência à tração, nanodureza e módulo de elasticidade foi obtido pela utilização da clorexidina 2%. EGCG não foi promissora para ser utilizada visando a longevidade da camada híbrida (OLIVEIRA-REIS et al., 2019).

No entanto, quando utilizado como pré-tratamento sobre dentina sadia e erodida, associada a utilização de um adesivo autocondicionante de duas etapas (Clearfil SE Bond), a EGCG 0,1% demonstrou não interferir na resistência a microtração de ambos os substratos ao longo do tempo. A clorexidina 2%, por sua vez, agiu negativamente sobre as propriedades da ligação (COSTA et al., 2019).

O digluconato de clorexidina 2% obteve bons resultados quando utilizado previamente a aplicação de um adesivo universal por 60 segundos, melhorou a resistência de união e resistência ao cisalhamento avaliados após termociclagem e armazenamento por 24h, auxiliando na manutenção da interface adesiva nos procedimentos de ataque ácido total e autocondicionante, sendo que associado ao condicionamento ácido total obteve os melhores resultados (RAYAR et al., 2019). Novamente ao ser utilizada no modo condicionamento e enxágue, para os adesivos All-Bond Universal, Single Bond Universal e G-Bond Plus a clorexidina melhorou significativamente o desempenho de todos os agentes de ligação a curto (24h) e longo prazo (6 meses) (ŞIŞMANOĞLU, 2019).

Quando avaliada em relação a outros inibidores de MMPs (EDC e DMSO), a clorexidina na concentração de 0,2% obteve o melhor desempenho na resistência a microtração após termociclagem (SAFFARPOUR et al., 2020).

O pré-tratamento com clorexidina 0,2% aliada ao método de condicionamento e enxágue de duas etapas, foi avaliada antes e após o envelhecimento de 10 anos em saliva artificial, o maior período de estudo *in vitro* já relatado pela literatura. Demonstrou resultados extremamente satisfatórios. Imediatamente após a colagem a atividade enzimática foi reduzida em 28% e após o envelhecimento reduziu mais 40%. A camada híbrida se manteve 95% intacta no grupo tratado e 98% degradada no grupo não tratado (BRESCHI et al., 2020).

A galardina é conhecidamente um inibidor sintético e necessita ser usada vinculada a um solvente, tem sua atividade sobre as MMPs 1, 2, 3, 8 e 9, atuando como quelante do íon zinco e desativando o sítio catalítico das enzimas. Com o propósito de buscar por um solvente que não interfira na resistência de união, 5 µmol de galardina foi combinada ao etanol absoluto e ao dimetilsulfóxido (DMSO) 100%, e analisada em diferentes sistemas adesivos. O etanol não é adequado para ser utilizado como solvente da galardina, pois afetou negativamente a força de união imediata em comparação com DMSO e outros solventes. Além disso o sistema adesivo universal aplicado no modo autocondicionante revelou a menor resistência de união a curto prazo dentre as formas utilizadas no estudo (EBRAHIMI CHAHAROM et al., 2019).

Primers contendo proantocianidina ou riboflavina foram avaliados sobre dentinas erodidas por ácido cítrico e refrigerantes, seguida pela adesão com diferentes tipos de sistemas adesivos (Prime & Bond Elect; Scotchbond Universal e Tetric N-bond Universal). A dentina erodida por ácido cítrico apresentou menor resistência a microtração, menor nanodureza, menor módulo de Young e maior infiltração por nitrato de prata quando comparada a erodida por refrigerantes. Após 2 anos ambos os primers mantiveram as forças de união estáveis e diminuíram a infiltração por nitrato de prata em todos os grupos. No geral os agentes Scotchbond Universal e Tetric N-bond Universal apresentaram melhor desempenho do que Prime & Bond Elect (DE SIQUEIRA et al., 2019).

Visando potencializar o efeito da reticulação, um combinado entre riboflavina e succinato de D-alfa-tocoferil polietilenoglicol 1000 (TPGS) foi formulado nas concentrações de 0,125 / 0,25 e 0,125 / 0,50. Sua aplicação foi executada por 60 segundos e ativada por luz ultravioleta. Após análise a concentração e expressão de MMP-2 e catepsina-K nos grupos reticulados foi significativamente menor que nos controles e mostrou-se dose-dependente. Como outros resultados, foi obtido maior

integridade estrutural das fibrilas de colágeno, estabilidade mecânica e depósitos minerais em associação com as fibrilas dentina-colágeno (DAOOD; MATINLINNA; FAWZY, 2019).

Utilizar um ácido menos agressivo e mais biocompatível em substituição ao fosfórico pode ser uma alternativa no momento da hibridização. A aplicação de alfa-hidróxiácidos (AHAs), como o glicólico, láctico, cítrico, málico e tartárico foi empregada afim de analisar sua ação sobre a atividade enzimática endógena sem interferir em propriedades essenciais da camada híbrida. Na concentração de 35% os melhores resultados foram obtidos pelo ácido tartárico e pelo glicólico, produzindo profundidades menores de desmineralização e promovendo uma camada híbrida mais fina e mais bem permeabilizada por resina, reduziram a atividade colagenolítica, apresentaram boa resistência de união e boa capacidade de selamento em dentina, já em esmalte prevaleceu o ácido fosfórico com melhor resultado (TREVELIN et al., 2019).

Outras formulações preparadas para substituir o condicionador tradicional foram o ácido cítrico 10% com cloreto férrico 3% e o ácido nítrico 1,4% ambos aplicados utilizando a técnica de adesão à seco por 15 segundos. Promoveram ligação estável e adequada, não reduziram o módulo de elasticidade e a resistência à flexão, os melhores resultados foram observados quando associados ao adesivo One-Step (Bisco) do que com o XP Bond (Dentsply). Já a utilização de oxalato férrico 6,8% não foi promissora (SEBOLD et al., 2019).

### 3.2 SUBSTÂNCIAS INCORPORADAS AO SISTEMA ADESIVO

Para aumentar a praticidade e diminuir o tempo clínico, seria ideal que o produto inibidor pudesse estar incorporado ao sistema adesivo.

De maneira experimental, o cloreto de benzalcônio (BAC) foi misturado em diferentes concentrações (0,1% de BAC e 1% de metacrilato de BAC) a um adesivo universal, e obteve um ótimo resultado no que diz respeito a inibição das formas de MMP-2 e MMP-9 a curto prazo, porém não contribuiu para melhora da resistência adesiva ao longo do tempo (COMBA et al., 2019b). Já a utilização de inibidores sintéticos como Batimastat e GM1489 (5 µmol) agregados ao adesivo Adaper Single Bond 2, obteve resultados mais satisfatórios, apresentando estabilidade de adesão na dentina superficial e profunda sem comprometer o grau de conversão, solubilidade e sorção de água do agente de ligação, além de manifestar maior resistência ao

microcissalhamento e menor grau de nanoinfiltração em comparação à ligação convencional (Adper Single Bond 2 original), ambos obtiveram melhores resultados quando comparados ao digluconato de clorexidina em concentração de 2%, devido a este ter apresentado diminuição na solubilidade e sorção de água quando adicionado ao adesivo (SIMMER et al., 2019). Novamente, em outro estudo, 5  $\mu\text{mol}$  de GM1489 foi agregado ao Adper Single Bond 2 e a um adesivo experimental, não houve prejuízo às propriedades mecânicas e adesivas da ligação após 1 ano de armazenamento para ambos os adesivos, destacando-se como boa escolha para a melhora da adesividade (MIRANDA et al., 2020).

A clorexidina 10% e 20% foi incorporada em nanotúbulos de argila de aluminossilicato a um adesivo disponível comercialmente (Adper Scotch Bond Multi-Purpose 3M), os nanotúbulos serviram para liberar lentamente a clorexidina, e após os testes não demonstrou danos às propriedades químico-físicas do agente de ligação, inibiu crescimento de *S. mutans* e *L. casei* e não afetou a viabilidade de células da polpa dental, porém não impediu a atividade da MMP-1 (FEITOSA et al., 2019).

O adesivo Peak Universal Bond (Ultradent) comercializado já apresenta em sua composição Clorexidina 0,2%, possibilitando aplicação nos modos condicionamento/enxágue e autocondicionamento, sendo que em ambos os métodos de tratamento mostrou inibir a atividade da MMP-2 e reduzir atividade da MMP-9 na camada híbrida, oferecendo aumento na resistência de união (MARAVIĆ et al., 2019).

Um polímero sintético baseado nos compostos presentes em moluscos, os quais lhes conferem propriedades de adesão à diferentes superfícies e capacidade de ancoragem de íons e moléculas tem sido investigada para promover benefícios na área odontológica. A polidopamina 1% (PDA) foi incorporada em sistemas adesivos de condicionamento total e autocondicionantes para promover melhorias na adesão, pois possui ótima capacidade adesiva em ambientes úmidos, superando forças repulsivas. A PDA também é capaz de promover remineralização biomimética através da captação de íons de cálcio e fosfato. A avaliação de atividade proteolítica evidenciou a ativação das pró-enzimas em formas ativas após a desmineralização dentinária com ácido fosfórico, reforçando a teoria já conhecida de que a utilização de ácidos desperta as formas ativas de MMPs. A finalidade da PDA em quelar íons metálicos e bloquear o sítio catalítico das collagenases é constatada quando nos grupos experimentais houve redução das formas ativas de MMP-2 e MMP-9. A análise

estatística também mostrou maior resistência adesiva nos grupos tratados, mesmo após 6 meses, grau de conversão mantido pela inclusão da PDA e menor degradação da camada híbrida após o envelhecimento nos grupos tratados (DEVARAJAN et al., 2020).

A incorporação de partículas metálicas ao agente ligante, também pode fornecer resistência e promover atividade antimicrobiana à dentina remanescente afetada por cárie. Nanopartículas de óxido de zinco (ZnONp) e nanopartículas de cobre (CuNp) possuem resultados *in vitro* favoráveis por promoverem alterações conformacionais nos sítios catalíticos das colagenases, inibir MMPs e estimular TIMPs. Ao serem conjuntamente incorporadas a adesivos universais na concentração de 5% em peso de ZnONp e 0,2% em peso de CuNp demonstraram bons resultados antimicrobianos para *Streptococcus mutans*, sem interferir nas propriedades mecânicas do adesivo, tornando-se uma alternativa para melhorar a integridade da camada híbrida, principalmente quando associadas ao adesivo Ambar Universal (FGM) (GUTIÉRREZ et al., 2019).

Quando epigallocatequina-3-galato (EGCG) foi incorporada a um adesivo experimental nas concentrações de 0,5% e 1% em peso, produziu uma camada híbrida fina e contínua que manteve a força de união estável após 6 meses, também sustentou as propriedades químicas e físicas do agente adesivo. A viabilidade celular dos grupos contendo EGCG foi maior que a dos grupos controles. Na concentração de 1,5% EGCG reduziu a força de união e não mostrou-se viável à prática clínica (FONSECA et al., 2019).

A riboflavina na concentração de 0,1% incorporada a adesivos universais e ativada com luz azul por 20 segundos demonstrou pouca ou nenhuma degradação do colágeno, aumento da resistência de união quando associada a um adesivo de marca específica e formação de uma camada híbrida bem infiltrada e definida. Análises específicas apontaram que ela se liga efetivamente aos sítios catalíticos das MMPs 2 e 9 bloqueando a ação dessas enzimas (FU et al., 2020). Ao associar a riboflavina ao succinato de D-alfa-tocoferil polietilenoglicol 1000 (TPGS) e incorporá-los a um adesivo universal, foi novamente demonstrado o potencial inibição das proteases MMP-2 e MMP-9 via bloqueio de sítio, uma vez que o TPGS também apresenta energia de ligação favorável com os sítios ativos dessas enzimas. A incorporação do TPGS também promove redução na liberação de espécies reativas de oxigênio pela

riboflavina, sendo essa associação promissora a bons resultados (DAOOD et al., 2020).

Os próprios monômeros presentes nos materiais resinosos podem afetar tanto positivamente quanto negativamente a atividade gelatinolítica, agir sobre as células pulpares e promover um certo nível de toxicidade, pois não são completamente polimerizados, ficando suscetível a lixiviação por 24h a um mês, o dimetacrilato de trietilenoglicol (TEGDMA) é um deles. A investigação sobre sua influência na ativação de MMPs sugere que concentrações subletais de TEGDMA aumentam a atividade de colagenases/gelatinases, bem como aumento da expressão de MMP-2, MMP-8 e MMP-9 nas células pulpares (LOVÁSZ et al., 2020).

### 3.3 MÉTODOS MECÂNICOS APLICADOS SOBRE A DENTINA

A utilização do ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU - High Intensity Focused ultrasound) para complementar os métodos de adesão em dentina parece oferecer uma nova estratégia, visando substituir o condicionamento de ácido fosfórico e minimizando as fibras colágenas descobertas pelo adesivo. Em 120 segundos de exposição e na frequência de 250 kHz o HIFU foi capaz de remover a lama dentinária, expor os túbulos dentinários e criar uma superfície texturizada preservando a estrutura das fibrilas intactas. Além disso, as amostras tratadas pelas ondas demonstraram maior redução no módulo de elasticidade e dureza da dentina em relação às tratadas com ácido fosfórico, assim como redução na expressão de MMP-2 e Catepsina-K (FAWZY; DAOOD; MATINLINNA, 2019).

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

- Apresentar, por meio de uma revisão de literatura, métodos no tratamento de metaloproteinases da matriz dentinária na camada híbrida.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relatar métodos que interferem na expressão e atividade das enzimas metaloproteinases da dentina;
- Descrever os principais resultados obtidos por estudos pré-existentes;
- Avaliar a segurança dos métodos em relação a toxicidade celular;
- Analisar a viabilidade dos métodos a serem aplicados clinicamente.

## 5 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada busca bibliográfica nas bases de dados *PubMed (MedLine)*, *Web Of Science*, *Scopus*, *LILACS* (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e *BBO* (Bibliografia Brasileira de Odontologia). Aplicando-se uma estratégia de busca na qual foram utilizados descritores em inglês de acordo com o *Medical Subject Headings (MESH)*, dos quais destacam-se “*Matrix Metalloproteinases*” e “*Hybrid layer*” e seus sinônimos, e em português de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), “Metaloproteinases da Matriz”, “Camada Híbrida” e “Adesivos Dentinários” e seus sinônimos.

Esta pesquisa foi limitada de acordo com critérios de inclusão como estudos clínicos e laboratoriais publicados nos anos de 2019 e 2020, entre janeiro e dezembro, nos idiomas inglês e português, os quais apresentassem métodos inibitórios contra as metaloproteinases ou a elas relacionados, com aplicabilidade clínica ou relevantes para o tratamento das metaloproteinases. Foram selecionados artigos contendo os descritores e as palavras-chaves presentes no título, no resumo ou em ambos. De acordo com os critérios de exclusão foram eliminados estudos os quais não estivessem relacionados a prática odontológica ou ao tratamento das metaloproteinases e melhora da adesão, além de publicações duplicadas, cartas, capítulos de livros, editoriais e estudos com dentes decíduos.

O resultado obtido por meio da busca inicial foi enviado para o *software MENDELEY®*, onde foram excluídas as duplicatas. Para estes textos, como segunda etapa, fez-se a leitura completa aplicando-se os critérios de elegibilidade e selecionado os 41 trabalhos que integram esta revisão.



## 6 RESULTADOS

A seguir (Tabela 2) encontram-se os resultados obtidos pela revisão de literatura, levando em consideração apenas a substância empregada e sua relação com a inibição de MMPs dentinárias.

**Tabela 2:** Resumo dos agentes encontrados na revisão de literatura

(continua)

Agente	Técnica	Inibiu MMPs?	Autores
Carbodiimida (EDC)	Pré-tratamento	Sim	(COMBA <i>et al.</i> , 2019a) (DAOOD <i>et al.</i> , 2019) (SAFFARPOUR <i>et al.</i> , 2020)
N, n'-diclohexilcarbodiimida	Pré-tratamento	Sim	(COMBA <i>et al.</i> , 2020)
Extrato de semente de uva (GSE)	Pré-tratamento	Sim	(SANON; SANCHAVANAKIT; SRISAWASDI, 2019)
Ascorbato de sódio	Pré-tratamento	Não	(NASCIMENTO <i>et al.</i> , 2019)
Fluoreto de potássio (KF)	Pré-tratamento	Não	(ALTINCI <i>et al.</i> , 2019)
Quitosana	Pré-tratamento	Sim	(GU <i>et al.</i> , 2019) (GUO <i>et al.</i> , 2019)
Doxiciclina	Pré-tratamento	Sim	(DE CARVALHO <i>et al.</i> , 2020)
10-Metacrilóiloxidecil dihidrogenofosfato (10-MDP)	Pré-tratamento e incorporado ao adesivo	Sim	(SHEN <i>et al.</i> , 2020)
Baicaleína	Pré-tratamento	Sim	(YI <i>et al.</i> , 2019) (CHU <i>et al.</i> , 2019)
Ácido polivinilfosfônico (PVPA)	Pré-tratamento	Sim	(XIE <i>et al.</i> , 2019)
Dendrímeros de poliamidoamina terminados em carboxil (PAMAM-COOH)	Pré-tratamento	Sim	(WU <i>et al.</i> , 2019)
Partículas de argila associada a CHX 1% e 2%	Pré-tratamento	Sim	(DE MENEZES <i>et al.</i> , 2019)
Nanotúbulos de argila de aluminossilicato	Pré-tratamento	Não	(FEITOSA <i>et al.</i> , 2019)
Epigallocatequina-3-galato (EGCG)	Pré-tratamento	Não avaliou Não Não avaliou	(FIALHO <i>et al.</i> , 2019) (OLIVEIRA-REIS <i>et al.</i> , 2019) (COSTA <i>et al.</i> , 2019)

**Tabela 2:** Resumo dos agentes encontrados na revisão de literatura (continuação)

Agente	Técnica	Inibiu MMPs?	Autores
Clorexidina (CHX)	Pré-tratamento	Não avaliou	(RAYAR <i>et al.</i> , 2019)
		Não avaliou	(ŞIŞMANOĞLU, 2019)
		Não avaliou	(SAFFARPOUR <i>et al.</i> , 2020)
		Sim	(BRESCHI <i>et al.</i> , 2020)
		Não	(FEITOSA <i>et al.</i> , 2019)
		Sim	(MARAVIĆ <i>et al.</i> , 2019)
		Sim	(DE CARVALHO <i>et al.</i> , 2020)
		Sim	(DE MENEZES <i>et al.</i> , 2019)
		Sim	(OLIVEIRA-REIS <i>et al.</i> , 2019)
		Sim*	(SHEN <i>et al.</i> , 2020)
		Sim*	(XIE <i>et al.</i> , 2019)
Sim*	(SIMMER <i>et al.</i> , 2019)		
Galardina	Pré-Tratamento	Não avaliou	(EBRAHIMI CHAHAROM <i>et al.</i> , 2019)
Proantocianidina ou Riboflavina	Pré-tratamento	Não avaliou	(DE SIQUEIRA <i>et al.</i> , 2019)
Riboflavina e succinato de D-alfa-tocoferil polietilenoglicol 1000 (TPGS)	Pré-tratamento	Sim	(DAOOD; MATINLINNA; FAWZY, 2019)
Ácido glicólico e ácido tartárico	Pré-tratamento	Sim	(TREVELIN <i>et al.</i> , 2019)
Ácido cítrico 10% com cloreto férrico 3% e o ácido nítrico 1,4%	Pré-tratamento	Não avaliou	(SEBOLD <i>et al.</i> , 2019)
Cloreto de benzalcônio	Incorporado ao adesivo	Sim	(COMBA <i>et al.</i> , 2019b)
Batimastat e GM1489	Incorporado ao adesivo	Não avaliou Não avaliou	(SIMMER <i>et al.</i> , 2019) (MIRANDA <i>et al.</i> , 2020)
Polidopamina 1% (PDA)	Incorporado ao adesivo	Sim	(DEVARAJAN <i>et al.</i> , 2020)
Nanopartículas de óxido de zinco (ZnONp) e nanopartículas de cobre (CuNp)	Incorporado ao adesivo	Sim	(GUTIÉRREZ <i>et al.</i> , 2019)
Epigallocatequina-3-Galato (EGCG)	Incorporado ao adesivo	Não avaliou	(FONSECA <i>et al.</i> , 2019)
Riboflavina	Incorporado ao adesivo	Sim	(FU <i>et al.</i> , 2020)
Riboflavina + succinato de D-alfa-tocoferil polietilenoglicol 1000 (TPGS)	Incorporado ao adesivo	Sim	(DAOOD <i>et al.</i> , 2020)
Trietilenoglicol dimetacrilato (TEGDMA)	Incorporado ao adesivo	Aumenta atividade de MMPs	(LOVÁSZ <i>et al.</i> , 2020)

**Tabela 2:** Resumo dos agentes encontrados na revisão de literatura  
(conclusão)

Agente	Técnica	Inibiu MMPs?	Autores
Ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU)	Pré-tratamento/Mecânico	Sim	(FAWZY; DAOOD; MATINLINNA, 2019)

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: \*Inibiu MMPs, porém obteve resultados inferiores comparado à outras substâncias.

## 7 DISCUSSÃO

Neste estudo buscou-se investigar as técnicas e métodos mais empregados atualmente para promover a melhora na adesão e na longevidade da restauração em resina composta, visto que a adesão à dentina é um desafio, por ser um substrato heterogêneo com alto teor proteolítico derivado principalmente de MMPs (BETANCOURT; BALDION; CASTELLANOS, 2019; ZHOU et al., 2019).

Dentre os métodos encontrados destacam-se principalmente agentes quelantes, reticuladores, desmineralizadores seletivos, remineralizadores biomiméticos, moduladores de liberação e inibidores sintéticos de MMPs (COMBA et al., 2019a; DAOOD et al., 2019; MIRANDA et al., 2020; SIMMER et al., 2019; WU et al., 2019; XIE et al., 2019).

Alguns trabalhos relatados não analisaram a influência dos agentes sobre a atividade enzimática, em razão de serem substâncias conhecidas na literatura como inibidores de MMPs, portanto, sua avaliação se deu sobre a influência na resistência de união, citotoxicidade ou interação com as propriedades do agente adesivo (COSTA et al., 2019; DE SIQUEIRA et al., 2019; EBRAHIMI CHAHAROM et al., 2019; SAFFARPOUR et al., 2020; SIMMER et al., 2019).

Variações na metodologia influenciam diretamente nos resultados, tais como o tipo de substrato dentinário, o tempo de aplicação, concentração da substância, interação química dentro de formulações, período de avaliação e modo de utilização do adesivo (autocondicionante ou condicionamento e enxágue), que é variado entre os estudos (BRESCHI et al., 2020; COMBA et al., 2020; COSTA et al., 2019; EBRAHIMI CHAHAROM et al., 2019; FIALHO et al., 2019; RAYAR et al., 2019)

A clorexidina (CHX) é um dos produtos com maior evidência na literatura, isso se justifica ao fato de ser bem conhecida, amplamente utilizada e facilmente disponível (BRESCHI et al., 2020). Atua principalmente como quelante, sequestrando íons essenciais para o metabolismo das MMPs e competindo com seu sítio catalítico (DEVARAJAN et al., 2020; XIE et al., 2019). Alguns autores a utilizam como parâmetro para analisar outras substâncias que estão sendo testadas (CARVALHO et al., 2020; SAFFARPOUR et al., 2020; SHEN et al., 2020), ou para desenvolver um novo método que forneça eficácia e aplicabilidade clínica (BRESCHI et al., 2020; RAYAR et al., 2019). A grande maioria dos trabalhos analisados obteve resultados positivos no que

diz respeito a manutenção ou melhora das propriedades adesivas e inibição de MMPs com o uso de CHX (BRESCHI *et al.*, 2020; DE CARVALHO *et al.*, 2020; DE MENEZES *et al.*, 2019; MARAVIĆ *et al.*, 2019; OLIVEIRA-REIS *et al.*, 2019). Dois estudos relataram prejuízo às propriedades de ligação (COSTA *et al.*, 2019; XIE *et al.*, 2019) e outros dois apontaram métodos mais favoráveis sem descartar a utilização de CHX como tratamento (SIMMER *et al.*, 2019; SHEN *et al.*, 2020). O estudo de longo prazo mais relevante deste trabalho utiliza a CHX em primer aquoso na concentração de 0,2% por 30 segundos aliada ao método de condicionamento ácido e enxágue de duas etapas, e demonstra ótimos resultados na manutenção da camada híbrida e efeito antiprotelítico (BRESCHI *et al.*, 2020). Essa concentração está presente também em formulações adesivas comercializadas que apresentaram sucesso nos testes para os dois métodos de ligação (MARAVIĆ *et al.*, 2019).

A doxíciclina é um antibiótico que no tecido dentinário atua semelhante à clorexidina, é capaz de manter a resistência de união e inibir MMP-2, porém nos testes *in vitro* promoveu manchamento da interface adesiva, inviabilizando o uso clínico (DE CARVALHO *et al.*, 2020).

A quitosana, galardina, polidopamina (PDA) e o ácido polivinilfosfônico (PVPA) também são agentes quelantes relatados. A quitosana, associada ao EDTA atua como substituto à utilização do ácido fosfórico, permitindo ligação a seco, o que evita as consequências da presença de água na interface adesiva (GU *et al.*, 2019; GUO *et al.*, 2019). A galardina age de forma semelhante e possui propriedades conhecidas sobre a inibição de várias MMPs, em associação com o solvente DMSO mostrou manter a estabilidade adesiva (EBRAHIMI CHAHAROM *et al.*, 2019), já a polidopamina além das propriedades quelantes sobre as MMPs, é capaz de produzir remineralização na camada híbrida, protegendo as fibrilas de um possível descobrimento pela incompleta polimerização dos monômeros da resina (DEVARAJAN *et al.*, 2020), tal como o PVPA (XIE *et al.*, 2019).

A carbodiimida (EDC), a N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), o Extrato de semente de uva (GSE), e a riboflavina são agentes que promovem a reticulação do colágeno, um processo onde há formação de ligações cruzadas entre cadeias e moléculas tornando a estrutura mais resistente e difícil de ser degradada. A EDC isoladamente ou em associação com outros compostos produziu reticulação e teve efeito positivo sobre as MMPs, no entanto sua ação ainda é inferior à da CHX (COMBA *et al.*, 2019a; DAOOD *et al.*, 2019; SAFFARPOUR *et al.*, 2020). A DCC é um composto

semelhante a EDC, mas por ser solúvel em etanol, promove maior deslocamento de água nos túbulos dentinários, reduzindo a hidrólise e promovendo melhor infiltração da resina (COMBA et al., 2020). Já o GSE tem como princípio ativo as proantocianidinas, um agente antioxidante presente em algumas plantas que auxilia na manutenção das forças de ligação (DE SIQUEIRA et al., 2019). Além de promover ligações cruzadas, a implementação de GSE provocou inibição de MMPs e produziu uma biomodificação na dentina através de ligações químicas adicionais, semelhantes às formadas no processo de desenvolvimento dental promovendo reforço estrutural (HASS et al., 2020; SANON; SANCHAVANAKIT; SRISAWASDI, 2019). Os estudos envolvendo a utilização da riboflavina indicaram a inibição das MMPs 2 e 9 e melhora em várias propriedades adesivas por dois anos de avaliação (DE SIQUEIRA et al., 2019), inclusive quando foi incorporada ao agente de adesivo, o que promove uma expectativa favorável no que diz respeito à praticidade clínica (DAOOD et al., 2020; FU et al., 2020), a sua associação a um derivado de vitamina E fortaleceu as propriedades da riboflavina tanto isoladamente quanto agregado a um adesivo (DAOOD; MATINLINNA; FAWZY, 2019; DAOOD et al., 2020).

A EGCG também é um agente de reticulação bastante investigado como inibidor de MMPs e reforço para a ligação. Nesta pesquisa, os trabalhos não apresentaram resultados significativos. Como pré-tratamento foi positivo apenas na redução da microinfiltração, para outras propriedades adesivas não obteve diferença significativa (COSTA et al., 2019; FIALHO et al., 2019), também não foi capaz de promover inibição após a indução de atividade catalítica (OLIVEIRA-REIS et al., 2019). No entanto, quando incorporada a um adesivo experimental manteve as forças de ligação estáveis, e maior viabilidade celular (FONSECA et al., 2019), isso sugere que incluído ao agente de ligação a EGCG pode ser mais favorável do que isoladamente como pré-tratamento.

O 10-Metacrilóiloxidecil dihidrogenofosfato (10-MDP) é um monômero de éster de fosfato bastante presente em formulações adesivas, seu mecanismo de ação é baseado em uma forte ligação química com o cálcio dentinário e na formação de sais insolúveis que estabilizam a adesão. O emprego de 10-MDP mostrou-se favorável quando utilizado como primer e também como componente de um adesivo comercializado. Em interação com a CHX aumentou a atividade enzimática, apesar disso as forças de ligação foram superiores à ausência de qualquer um dos componentes (SHEN et al., 2020).

Possuir biocompatibilidade é indispensável para que um produto possa ser utilizado com segurança sobre tecidos vivos, assim sendo, as análises geralmente são sobre a resposta e viabilidade das células pulpares. Neste trabalho foram encontrados alguns resultados referentes ao estudo da toxicidade de alguns agentes, tais como a baicaleína, excelente inibidor de MMPs e cisteínas catepsinas, redutor de formas reativas de oxigênio e aprimorador de adesão, que não afetou a proliferação celular em concentrações adequadas (CHU et al., 2019; YI et al., 2019). O ácido polivinilfosfônico (PVPA) também teve sua viabilidade celular analisada, e mostrou-se mais seguro em relação a CHX (XIE et al., 2019).

Uma forma de reduzir a toxicidade e interferência na viabilidade celular é através de sistemas de liberação lenta, um exemplo disso é a utilização de dendrímeros de poliamidoamina, o qual pela sua conformação ramificada e extensa é capaz de armazenar substâncias e liberá-las de forma mais controlada, aumentando a biodisponibilidade no meio, mesmo sem carregar nenhuma substância mostrou-se eficaz na inibição de metaloproteinases (WU et al., 2019). Partículas de argila também podem atuar como um modulador de liberação, possibilitando maior segurança no uso de concentrações elevadas de um produto em questão. Quando incorporadas em uma matriz de monômeros usualmente presentes em agentes resinosos, possibilita que maiores concentrações de CHX sejam utilizadas (DE MENEZES et al., 2019). Um adesivo já comercializado foi incorporado com nanotúbulos de argila carregados por CHX, e não interferiu nas propriedades químico-físicas da adesão, mas também não inibiu a MMP-1, única metaloproteinase avaliada (FEITOSA et al., 2019), no entanto não podemos considerá-lo como um método fracassado, visto que as MMPs mais relevantes para o processo de degradação (MMP-2, MMP-8 e MMP-9) não foram avaliadas.

A produção de adesivos com componentes que promovem uma liberação mais sustentada de inibidores de MMP podem configurar um futuro altamente promissor na área de adesão à dentina (DE MENEZES et al., 2019).

Promover o reforço da camada híbrida através de nanopartículas incorporadas ao adesivo pode ser uma alternativa viável, além de oferecer resistência, atuam sobre a atividade enzimática, ao exemplo das partículas de cobre e de óxido de zinco, que podem também estimular a liberação de inibidores endógenos e possuem atividade antimicrobiana sobre o *S. mutans* da dentina afetada, sem prejudicar as propriedades adesivas (GUTIÉRREZ et al., 2019).

O condicionamento ácido e a água remanescente do enxágue causam a ativação das enzimas endógenas, métodos alternativos são capazes de promover uma desmineralização menos agressiva à matriz de colágeno e possibilitar uma ligação com menor quantidade de água residual (GU et al., 2019). O emprego do ácido tartárico e do ácido glicólico em dentina promoveu melhor infiltração da resina nas fibras colágenas, favorecendo a proteção contra a ação das metaloproteinases (TREVELIN et al., 2019). Baixas concentrações de ácido cítrico com cloreto férrico e ácido nítrico também promoveram resultados positivos (SEBOLD et al., 2019). Um método mecânico foi analisado nessa revisão, pelo uso do Ultrassom Focalizado de Alta Intensidade para a remoção da lama dentinária sem prejudicar a estrutura dos túbulos dentinários, além de promover uma ótima desmineralização, reduziu a expressão de uma das principais MMPs em dentina (FAWZY; DAOOD; MATINLINNA, 2019).

O antisséptico cloreto de benzalcônio incorporado ao agente adesivo inibiu MMPs, porém a longo prazo não apresentou aumento na resistência adesiva (COMBA et al., 2019b), apontando para que estudos posteriores possam encontrar um método mais adequado onde sua ação forneça também longevidade para a interface adesiva.

O Batimastat e o GM1489 incorporados ao Apter Single Bond 2 apresentaram excelentes resultados no efeito inibitório das metaloproteinases sem interferir nas propriedades do adesivo (MIRANDA et al., 2020; SIMMER et al., 2019).

Algumas das substâncias encontradas demonstraram prejuízo à ligação, interferindo negativamente na força de união, apresentando falha na inibição de MMPs ou aumento de sua expressão. Tais como o ascorbato de sódio, o fluoreto de potássio (KF) e o dimetacrilato de trietilenoglicol (TEGDMA). O ascorbato de sódio não exerce influência sobre a atividade de MMPs (NASCIMENTO et al., 2019), já o fluoreto de potássio promove inibição às cisteínas catepsinas mas não às MMPs, isso auxilia na preservação da camada híbrida mas isoladamente não promove resultados significativos (ALTINCI et al., 2019). O TEGDMA, que é um monômero habitualmente utilizado em matrizes resinosas na odontologia, promoveu um certo nível de estresse celular e aumentou a expressão das enzimas endógenas quando exposto às células da polpa, demonstrando assim, que a polimerização incompleta do adesivo pode por meio da lixiviação monomérica, alcançar o tecido pulpar e desencadear a produção de MMP-2, MMP-8 e MMP-9 (LOVÁSZ et al., 2020).



A degradação da camada híbrida é inevitável, pois além da ação de metaloproteinases, outros fatores também estão correlacionados a elas (ação de enzimas catepsinas, sensibilidade da técnica, absorção de água, variação nos sistemas adesivos, etc.), e os métodos apresentados para inibição fornecem apenas um prolongamento na longevidade da restauração em resina composta (ALTINCI et al., 2019).

Em virtude da complexidade nas metodologias dos estudos e da diversidade de agentes relatados na literatura, é evidente a necessidade de pesquisas clínicas que possibilitem acompanhamento a longo prazo. Além disso é fundamental avaliar a mesma técnica ou substância, com o emprego de sistemas adesivos diferentes, visto que, há divergência nos resultados de inibição das MMPs de acordo com o método de adesão utilizado (RAYAR et al., 2019; COMBA et al., 2020).

## 8 CONCLUSÃO

Com base na presente revisão de literatura, foi possível concluir que:

- Há dificuldade para encontrar um protocolo adesivo que além de inibir a ação das metaloproteinases da matriz dentinária, forneça resistência de união ao longo do tempo, não prejudique as propriedades do agente adesivo e ainda possibilite a praticidade clínica;
- A clorexidina é o produto mais avaliado como método inibitório de metaloproteinases e com maior número de evidências, porém ainda não há embasamento suficiente para elaboração de um protocolo clínico;
- Os protocolos adesivos mais seguros para a manutenção da saúde da polpa dental parecem ser os que promovem a liberação da substância diretamente na cama híbrida de forma lenta e prolongada;

## REFERÊNCIAS

- ALHARBI, A.; SAUNDERS, W.; JONES, S. A new method for dentine matrix metalloproteinase extraction. **Archives of Oral Biology**, v. 113, p. 104694, 1 maio 2020.
- ALTINCI, P. et al. Inhibition of dentin matrix-bound cysteine cathepsins by potassium fluoride. **European Journal of Oral Sciences**, v. 127, n. 1, p. 1–9, 2019.
- BAKER, A. H.; EDWARDS, D. R.; MURPHY, G. Metalloproteinase inhibitors : biological actions and therapeutic opportunities. v. 9, 2002.
- BEDRAN-RUSSO, A. K. et al. Dentin biomodification: Strategies, renewable resources and clinical applications. **Dental Materials**, v. 30, n. 1, p. 62–76, 2014.
- BETANCOURT, D. E.; BALDION, P. A.; CASTELLANOS, J. E. Resin-dentin bonding interface: Mechanisms of degradation and strategies for stabilization of the hybrid layer. **International Journal of Biomaterials**, v. 2019, 2019.
- BLACK, G. V. Operative Dentistry. 1908.
- BRESCHI, L. et al. Dental adhesion review: Aging and stability of the bonded interface. **Dental Materials**, v. 24, n. 1, p. 90–101, 2008.
- BRESCHI, L. et al. Chlorhexidine preserves the hybrid layer in vitro after 10-years aging. **Dental Materials**, v. 36, n. 5, p. 672–680, 1 maio 2020.
- BRIDI, E. C. et al. Long-term nanomechanical properties and gelatinolytic activity of titanium tetrafluoride-treated adhesive dentin interface. **Dental Materials**, v. 35, n. 10, p. 1471–1478, 2019.
- CARVALHO, R. F. et al. Effect of the photo-initiator system contained in universal adhesives on radicular dentin bonding. **Operative Dentistry**, v. 45, n. 5, p. 547–555, 1 set. 2020.
- CARVALHO, R. M. et al. Durability of bonds and clinical success of adhesive restorations. **Dental Materials**, v. 28, n. 1, p. 72–86, 2012.
- CHAUSSAIN-MILLER, C. et al. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. **Journal of Dental Research**, v. 85, n. 1, p. 22–32, 2006.
- CHU, P. et al. Effects of baicalein on the expression of collagenolytic enzymes in human dental pulp cells and durability of resin-dentin bonding. **Journal of Adhesive Dentistry**, v. 21, n. 3, p. 273–280, 2019.
- COMBA, A. et al. Carbodiimide inactivation of matrix metalloproteinases in radicular dentine. **Journal of Dentistry**, v. 82, p. 56–62, 2019a.
- COMBA, A. et al. Effect of benzalkonium chloride on dentin bond strength and endogenous enzymatic activity. **Journal of Dentistry**, v. 85, p. 25–32, 2019b.
- COMBA, A. et al. Effect of an ethanol cross-linker on universal adhesive. **Dental Materials**, v. 36, n. 12, p. 1645–1654, 1 dez. 2020.
- COSTA, C. A. G. A. et al. Effect of metalloproteinase inhibitors on bond strength of a self-etching adhesive on erosively demineralized dentin. **Journal of Adhesive**

**Dentistry**, v. 21, n. 4, p. 337–344, 2019.

DA ROSA RODOLPHO, P. A. et al. A clinical evaluation of posterior composite restorations: 17-year findings. **Journal of Dentistry**, v. 34, n. 7, p. 427–435, 2006.

DAOOD, U. et al. Dentine collagen cross-linking using tiopronin-protected Au/EDC nanoparticles formulations. **Dental Materials**, v. 35, n. 7, p. 1017–1030, 2019.

DAOOD, U. et al. Novel riboflavin/VE-TPGS modified universal dentine adhesive with superior dentine bond strength and self-crosslinking potential. **Dental Materials**, v. 36, n. 1, p. 145–156, 1 jan. 2020.

DAOOD, U.; MATINLINNA, J. P.; FAWZY, A. S. Synergistic effects of VE-TPGS and riboflavin in crosslinking of dentine. **Dental Materials**, v. 35, n. 2, p. 356–367, 2019.

DE CARVALHO, R. V. et al. Doxycycline as a dentin pretreatment agent for MMP-2 inhibition and maintaining hybrid layer stability over time. **International Journal of Adhesion and Adhesives**, v. 98, p. 102510, abr. 2020.

DE MENEZES, L. R. et al. The use of clays for chlorhexidine controlled release as a new perspective for longer durability of dentin adhesion. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 30, n. 12, 2019.

DE MUNCK, J. et al. A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: Methods and results. **Journal of Dental Research**, v. 84, n. 2, p. 118–132, 2005.

DE SIQUEIRA, F. S. F. et al. Improving bonding to eroded dentin by using collagen cross-linking agents: 2 years of water storage. **Clinical Oral Investigations**, 2019.

DEVARAJAN, S. S. et al. Effect of polydopamine incorporated dentin adhesives on bond durability. **Journal of Adhesion Science and Technology**, v. 35, n. 2, p. 185–198, 17 jan. 2020.

EBRAHIMI CHAHAROM, M. E. et al. Effect of galardin and its solvents on the microtensile bond strength of different adhesive systems to dentin. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 19, n. 1, 2019.

FAWZY, A. S.; DAOOD, U.; MATINLINNA, J. P. Potential of high-intensity focused ultrasound in resin-dentine bonding. **Dental Materials**, v. 35, n. 7, p. 979–989, 2019.

FEITOSA, S. A. et al. Physicochemical and biological properties of novel chlorhexidine-loaded nanotube-modified dentin adhesive. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 107, n. 3, p. 868–875, 2019.

FIALHO, M. P. N. et al. Effect of epigallocatechin-3-gallate solutions on bond durability at the adhesive interface in caries-affected dentin. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 91, p. 398–405, 2019.

FONSECA, B. M. et al. Mechanical-physicochemical properties and biocompatibility of catechin-incorporated adhesive resins. **Journal of Applied Oral Science**, v. 27, 2019.

FONSECA DOS SANTOS, E. **Efeito de agentes de acabamento em compósitos de polipropileno com fibras de côco**. [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.

FOOK, B. R. P. et al. **ESTUDO DA DESACETILAÇÃO DA QUITINA PARA**

**PRODUÇÃO DE QUITOSANA.** [s.l: s.n.].

FU, C. et al. Multiscale in-vitro analysis of photo-activated riboflavin incorporated in an experimental universal adhesive. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 112, p. 104082, dez. 2020.

GU, L. S. et al. Chitosan-Based Extrafibrillar Demineralization for Dentin Bonding. **Journal of Dental Research**, v. 98, n. 2, p. 186–193, 2019.

GUO, J.-M. et al. Polymer conjugation optimizes EDTA as a calcium-chelating agent that exclusively removes extrafibrillar minerals from mineralized collagen. **Acta Biomaterialia**, v. 90, p. 424–440, 2019.

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**, v. 100, 2019.

HASS, V. et al. Is it possible for a simultaneous biomodification during acid etching on naturally caries-affected dentin bonding? **Clinical Oral Investigations**, 2020a.

HASS, V. et al. Is it possible for a simultaneous biomodification during acid etching on naturally caries-affected dentin bonding? **Clinical Oral Investigations**, 16 nov. 2020b.

HVIDBERG, V. et al. Identification of the receptor scavenging hemopexin-heme complexes. **Blood**, v. 106, n. 7, p. 2572–2579, out. 2005.

LOVÁSZ, B. V. et al. Influence of TEGDMA monomer on MMP-2, MMP-8, and MMP-9 production and collagenase activity in pulp cells. **Clinical Oral Investigations**, 26 ago. 2020.

MARAVIĆ, T. et al. Long-term bond strength and endogenous enzymatic activity of a chlorhexidine-containing commercially available adhesive. **Journal of Dentistry**, v. 84, p. 60–66, maio 2019a.

MARAVIĆ, T. et al. Long-term bond strength and endogenous enzymatic activity of a chlorhexidine-containing commercially available adhesive. **Journal of Dentistry**, v. 84, p. 60–66, 1 maio 2019b.

MIRANDA, M. E. DA S. N. G. et al. Resin-dentin bond stability of etch-and-rinse adhesive systems with different concentrations of MMP inhibitor GM1489. **Journal of Applied Oral Science**, v. 28, p. e20190499, 2020.

MUÑOZ, M. A. et al. Immediate bonding properties of universal adhesives to dentine. **Journal of Dentistry**, v. 41, n. 5, p. 404–411, 2013.

NAKABAYASHI, N., KOJIMA, K., MATSUHARA, E. Promotion of adhesion by infiltration monomers into tooth substrates. **J Biomed Mat Res.**, v. 16, p. 265–73, 1982.

NAKABAYASHI, N.; TAKARADA, K. Effect of HEMA on bonding to dentin. **Dental Materials**, v. 8, n. 2, p. 125–130, 1992.

NASCIMENTO, G. C. R. et al. Effect of sodium ascorbate on bond strength and metalloproteinases activity in bleached dentin. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry**, v. 11, p. 259–265, 2019.

- OLIVEIRA-REIS, B. et al. Influence of protease inhibitors on the degradation of sound, sclerotic and caries-affected demineralized dentin. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 97, p. 1–6, 2019.
- OPDAM, N. J. M. et al. 12-year survival of composite vs. amalgam restorations. **Journal of Dental Research**, v. 89, n. 10, p. 1063–1067, 26 out. 2010.
- OVERALL, C. M.; LÓPEZ-OTÍN, C. Strategies for MMP inhibition in cancer: Innovations for the post-trial era. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 9, p. 657–672, 2002.
- PASHLEY, D. H.; CARVALHO, R. M. Dentin permeability and dentine adhesion. **Journal of Dentistry**, v. 25, n. 5, p. 355–372, 1997.
- PASHLEY, D. H.; TAY, F. R.; IMAZATO, S. How to increase the durability of resin-dentin bonds. **Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)**, v. 32, n. 7, p. 60- 64,66, 2011.
- PERDIGÃO, J.; LOPES, M. Dentin bonding - Questions for the new millennium. **Journal of Adhesive Dentistry**, v. 1, n. 3, p. 191–209, 1999.
- PERDIGÃO, J.; REIS, A.; LOGUERCIO, A. D. **Dentin adhesion and MMPs: A comprehensive review** **Journal of Esthetic and Restorative Dentistry**, ago. 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/jerd.12016>>. Acesso em: 9 jun. 2019
- 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. S325–S330, 2019a.
- 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. S325–S330, 2019b.
- 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, 1 dez. 2020.
- SANON, K.; SANCHAVANAKIT, N.; SRISAWASDI, S. Grape Seed extract reduces active gelatinases using an Etch-and-Rinse mode universal adhesive. **Journal of Adhesive Dentistry**, v. 21, n. 2, p. 159–165, 2019a.
- SANON, K.; SANCHAVANAKIT, N.; SRISAWASDI, S. Grape Seed extract reduces active gelatinases using an Etch-and-Rinse mode universal adhesive. **Journal of Adhesive Dentistry**, v. 21, n. 2, p. 159–165, 2019b.
- SCHEFFEL, D. et al. Inactivation of Matrix-bound Matrix Metalloproteinases by Cross-linking Agents in Acid-etched Dentin. **Operative Dentistry**, v. 39, n. 2, p. 152–158, 2013.
- SEBOLD, M. et al. Dry-bonding to dentin using alternative conditioners based on iron-containing solutions or nitric acid. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 94, p. 238–248, 2019.
- SHEN, J. et al. Evaluation of the interaction of chlorhexidine and MDP and its effects on the durability of dentin bonding. **Dental Materials**, v. 36, n. 12, p. 1624–1634, 1

dez. 2020.

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**, v. 100, 2019.

SINHORETI, M. A. C. et al. Microtensile bond strength of adhesive systems in different dentin regions on a class ii cavity configuration. **Brazilian Dental Journal**, v. 28, n. 4, p. 474–481, 2017.

ŞIŞMANOĞLU, S. Bond durability of contemporary universal adhesives: effect of dentin treatments and aging. **Journal of Adhesion Science and Technology**, v. 33, n. 18, p. 2061–2070, 2019.

TEN CATE, R. **Oral Histology: Development, Structure and Function**. 5<sup>a</sup> ed. Sait Louis, Missouri: [s.n.].

TJÄDERHANE, L. et al. Dentin basic structure and composition-an overview. **Endodontic Topics**, v. 20, n. 1, p. 3–29, 2009.

TJÄDERHANE, L. et al. **Strategies to prevent hydrolytic degradation of the hybrid layer - A review** **Dental Materials** Elsevier, , 1 out. 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0109564113001802?via%3Dihub>>. Acesso em: 4 abr. 2019

TOPAN, J. F. **Dendrímeros: uma estratégia para a veiculação de um fármaco anticâncer**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2016.

TREVELIN, L. T. et al. Investigation of five  $\alpha$ -hydroxy acids for enamel and dentin etching: Demineralization depth, resin adhesion and dentin enzymatic activity. **Dental Materials**, v. 35, n. 6, p. 900–908, 2019.

VAN MEERBEEK, B. et al. The clinical performance of adhesives. **Journal of Dentistry**, v. 26, n. 1, p. 1–20, 1998.

VAN STRIJP, A. J. P. et al. Host-derived proteinases and degradation of dentine collagen in situ. **Caries Research**, v. 37, n. 1, p. 58–65, 2003.

VIGNOT, S.; SPANO, J. P. Matrix metalloproteinases. **Targeted Therapies in Oncology**, n. 37, p. 315–332, 2007.

VISSE, R.; NAGASE, H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. **Circulation Research**, v. 92, n. 8, p. 827–839, 2003.

WOESSNER, J. F. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 5, n. 8, p. 2145–54, maio 1991.

WU, Q. et al. The inhibitory effect of carboxyl-terminated polyamidoamine dendrimers on dentine host-derived matrix metalloproteinases in vitro in an etch-and-rinse adhesive system. **Royal Society Open Science**, v. 6, n. 10, 2019.

XIE, Y. et al. Effect of polyvinylphosphonic acid on resin-dentin bonds and the cytotoxicity of mouse dental papilla cell-23. **Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 122, n. 5, p. 492.e1-492.e6, 2019.

YI, L. et al. Combination of baicalein and ethanol-wet-bonding improves dentin bonding durability. **Journal of Dentistry**, v. 90, 2019a.

YI, L. et al. Combination of baicalein and ethanol-wet-bonding improves dentin bonding durability. **Journal of Dentistry**, v. 90, p. 103207, nov. 2019b.

ZHOU, W. et al. Modifying adhesive materials to improve the longevity of resinous restorations. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3, p. 1–20, 2019.



## ANEXO A – ATA DA DEFESA



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE ODONTOLOGIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA**

### ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 15 dias do mês de março de 2021, às 8 e 30 horas, em sessão pública no (a) \_\_\_plataforma <https://conferenciaweb.rnp.br>\_\_\_\_\_ desta Universidade, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Sylvio Monteiro Junior e pelos examinadores:

1 – Renata Gondo Machado,

2 – Roberta Pinto Pereira,

a aluna Alana Gabriele Menosso apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado:

**MÉTODOS INIBITÓRIOS DE METALOPROTEINASES DENTINÁRIAS: REVISÃO DE LITERATURA**

como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela \_\_\_**APROVAÇÃO**\_\_\_\_\_ do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.



Documento assinado digitalmente  
Sylvio Monteiro Junior  
Data: 15/03/2021 09:42:15-0300  
CPF: 083.132.029-04  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

\_\_\_\_\_  
Presidente da Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente  
Renata Gondo  
Data: 22/03/2021 19:17:52-0300  
CPF: 695.766.961-00  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

\_\_\_\_\_  
Examinador 1



Documento assinado digitalmente  
Roberta Pinto Pereira  
Data: 22/03/2021 20:16:43-0300  
CPF: 142.104.99 /-06  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

\_\_\_\_\_  
Examinador 2



Documento assinado digitalmente  
Alana Gabriele Menosso  
Data: 10/05/2021 10:53:57-0300  
CPF: 028.321.930-05  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

\_\_\_\_\_  
Aluno