



# ciência plural

## EFICÁCIA CLÍNICA DA CLOREXIDINA NA INATIVAÇÃO DAS METALOPROTEINASES DA MATRIZ: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

*Clinical effectiveness of chlorhexidine in the inactivation of matrix metalloproteinases: an integrative review*

*Eficacia clínica de la clorhexidina en la inactivación de las metaloproteinasas de matriz: una revisión integradora*

**Érica Dantas do Nascimento** • Universidade Federal do Rio Grande do Norte -UFRN

• Cirurgiã-Dentista • ericadn12@gmail.com • <https://orcid.org/0009-0001-4353-8017>

**Cíntia Mayara Medeiros Teixeira Lopes** • Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN • Cirurgiã-Dentista • cintiammtl@outlook.com •

<https://orcid.org/0009-0002-5595-7558>

**Isana Álvares Ferreira** • Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN •

Docente • isana.alvares@ufrn.br • <https://orcid.org/0000-0002-0301-5692>

**Diana Ferreira Gadelha de Araújo** • Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN • Docente • diana\_gadelha@hotmail.com • <https://orcid.org/0000-0001-5497-9048>

**Marília Regaldo Galvão Rabelo Caldas** • Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN • Docente • marilia.regaldo@ufrn.br • <https://orcid.org/0000-0002-9589-5075>

**Boniek Castillo Dutra Borges** • Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN • Docente • boniek.castillo@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0003-4313-5776>

**Maria Cristina dos Santos Medeiros** • Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN • Docente • mchristinamedeiros@hotmail.com • <https://orcid.org/0000-0002-8423-2065>

**Autora correspondente:**

**Cíntia Mayara Medeiros Teixeira Lopes** • cintiammtl@outlook.com

Submetido: 21/10/2025

Aprovado: 01/12/2025

Publicado: 18/12/2025

## RESUMO

**Introdução:** A degradação da camada híbrida pelas metaloproteinases tem sido apontada como um fator importante para a longevidade da interface dente-restauração. Em estudos laboratoriais a clorexidina tem atuado como agente inibidor dessas metaloproteinases, porém não existem evidências robustas sobre a eficácia clínica desta substância. **Objetivo:** Avaliar, através de uma revisão integrativa da literatura, a eficácia clínica da clorexidina na preservação da camada híbrida em restaurações diretas de resina composta. **Metodologia:** Realizaram-se buscas sistemáticas nas bases de dados PubMed, Scopus e Embase, incluindo apenas estudos primários in vivo e ex vivo, publicados em inglês, sem restrição temporal. Após a leitura de título e resumo dos 571 artigos identificados, 561 foram excluídos por serem revisões, estudos in vitro, em animais ou em outras áreas da Odontologia. **Resultados:** Foram selecionados 10 estudos para análise integral, todos no modelo boca dividida. Cinco estudos ex vivo examinaram restaurações classe I usando microscopia eletrônica de varredura e testes de microtração com resultados favoráveis ao uso da clorexidina em relação aos grupos controle. Já os estudos clínicos, analisaram restaurações classe V em lesões cervicais não-cariosas, usando os critérios United States Public Health Service e World Dental Federation com ausência de diferenças significativas entre os grupos experimentais e controle. **Conclusão:** Devido à escassez na literatura sobre evidências clínicas que sustentem a inclusão da clorexidina no protocolo adesivo, sua aplicabilidade ainda é questionada, o que aponta para a necessidade de novos estudos que indiquem evidências mais robustas e conclusivas.

**Palavras-Chave:** Metaloproteinases da Matriz; Colágeno; Adesivos Dentinários; Clorexidina; Resinas Compostas.

## ABSTRACT

**Introduction:** The degradation of the hybrid layer by metalloproteinases has been identified as an important factor in the longevity of the tooth-restoration interface. In laboratory studies, chlorhexidine has acted as an inhibitor of these metalloproteinases, but there is no robust evidence regarding the clinical efficacy of this substance.

**Objective:** To evaluate, through an integrative literature review, the clinical efficacy of chlorhexidine in preserving the hybrid layer in direct composite resin restorations.

**Methodology:** Systematic searches were performed in the PubMed, Scopus, and Embase databases, including only primary in vivo and ex vivo studies published in English, with no time restrictions. After reading the titles and abstracts of the 571 articles identified, 561 were excluded because they were reviews, in vitro studies, animal studies, or studies in other areas of dentistry. **Results:** Ten studies were selected for full analysis, all using the split-mouth design. Five ex vivo studies examined class I restorations using scanning electron microscopy and microtensile tests, with results favorable to the use of chlorhexidine compared to the control groups. The clinical studies analyzed class V restorations in non-carious cervical lesions, using the United States Public Health Service and World Dental Federation criteria, with no significant differences between the experimental and control groups. **Conclusion:** Due to the scarcity of clinical evidence in the literature supporting the inclusion of

chlorhexidine in the adhesive protocol, its applicability is still questioned, pointing to the need for new studies that provide more robust and conclusive evidence.

**Keywords:** Matrix Metalloproteinases; Collagen; Dentin Adhesives; Chlorhexidine; Composite Resins.

## RESUMEN

**Introducción:** La degradación de la capa híbrida por las metaloproteínasas se ha señalado como un factor importante para la longevidad de la interfaz diente-restauración. En estudios de laboratorio, la clorexidina ha actuado como agente inhibidor de estas metaloproteínasas, pero no hay pruebas sólidas sobre la eficacia clínica de esta sustancia. **Objetivo:** Evaluar, mediante una revisión integradora de la literatura, la eficacia clínica de la clorexidina en la preservación de la capa híbrida en restauraciones directas de resina compuesta. **Metodología:**

Se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos PubMed, Scopus y Embase, incluyendo solo estudios primarios *in vivo* y *ex vivo*, publicados en inglés, sin restricción temporal. Tras leer el título y el resumen de los 571 artículos identificados, se excluyeron 561 por ser revisiones, estudios *in vitro*, en animales o en otras áreas de la odontología.

**Resultados:** Se seleccionaron 10 estudios para su análisis completo, todos ellos con el modelo de boca dividida. Cinco estudios *ex vivo* examinaron restauraciones de clase I utilizando microscopía electrónica de barrido y pruebas de microtracción, con resultados favorables al uso de clorexidina en relación con los grupos de control. Por su parte, los estudios clínicos analizaron restauraciones de clase V en lesiones cervicales no cariosas, utilizando los criterios del *United States Public Health Service e World Dental Federation*, sin que se observaran diferencias significativas entre los grupos experimentales y los de control. **Conclusión:** Debido a la escasez de literatura sobre la evidencia clínica que respalde la inclusión de la clorexidina en el protocolo adhesivo, su aplicabilidad sigue siendo cuestionada, lo que apunta a la necesidad de nuevos estudios que aporten evidencia más sólida y concluyente.

**Palabras clave:** Metaloproteínasas de Matriz; Colágeno; Adhesivos Dentinarios; Clorhexidina; Resinas Compuestas.

## Introdução

A dentina é constituída por tecido mineralizado e material orgânico, com aproximadamente 90% deste material sendo composto por fibrilas de colágeno tipo I, além de conter algumas metaloproteínases de matriz (MMP)<sup>1</sup>. Durante a aplicação de sistemas adesivos, essas fibrilas são expostas pelo condicionamento ácido dos sistemas adesivos convencionais, ou pelos monômeros acídicos dos adesivos autocondicionantes, sendo incorporadas aos monômeros adesivos e formando a camada híbrida<sup>2,3</sup>. Esta camada desempenha um papel crucial na vedação dentinária

e na redução da microinfiltração, garantindo a adesividade e, concomitantemente, o sucesso em longo prazo das restaurações com resina composta<sup>4</sup>.

As MMP são enzimas endógenas presentes na dentina que podem interferir significativamente na longevidade das restaurações, devido à sua capacidade de degradar as fibrilas de colágeno na camada híbrida<sup>5</sup>. Essa degradação leva à perda progressiva da força de união ao longo do tempo, culminando em uma eventual falha na adesividade, tanto em sistemas adesivos convencionais quanto em autocondicionantes<sup>2</sup>. Tais evidências ressaltam a necessidade de desenvolver mecanismos capazes de inibir essas proteases, visando aumentar a durabilidade da camada híbrida nas restaurações.

Algumas pesquisas *in vitro* observaram que a clorexidina (CHX), aplicada após o condicionamento ácido, pode retardar a degradação das fibrilas de colágeno e preservar a durabilidade da camada híbrida sejam em curto<sup>6-15</sup>, como em longo prazo<sup>16,17</sup>. No entanto, outros estudos laboratoriais têm observado resultados distintos quanto à sua utilização<sup>18,19</sup>. Sadek et al.<sup>20</sup> avaliaram a eficácia em longo prazo da CHX como inibidora das MMPs na presença de água, e observaram que o efeito inibitório da substância é reduzido no período de 9 a 18 meses. Também foi demonstrado que o grau de hidrofilicidade das misturas de resina influencia na taxa de liberação do digluconato de clorexidina, provocando uma diminuição no tempo de ação da substância na camada híbrida de dentina<sup>21</sup>.

Por outro lado, estudos *ex vivo* encontraram resultados favoráveis quando do emprego da CHX no protocolo adesivo de restaurações acompanhadas por um período de 6 a 14 meses<sup>22-24</sup>.

Resultados de uma recente revisão sistemática com metanálise recomendam o uso da clorexidina como uma alternativa viável quando se almeja uma maior estabilidade da camada híbrida e longevidade da restauração, no entanto afirmam que os trabalhos primários avaliados possuem de médio a alto risco de viés<sup>25</sup>.

Dante dos dados conflitantes, torna-se necessária a busca da evidência científica que justifique o uso da CHX nos protocolos adesivos restauradores. Neste sentido, estudos de síntese, como as revisões integrativas, que agrupam e analisam os

resultados de estudos primários, podem gerar informações mais contundentes a respeito de uma intervenção. Portanto, o objetivo da presente investigação é avaliar, através de uma revisão integrativa da literatura, a eficácia da clorexidina na manutenção da integridade da camada híbrida, através da análise de estudos *in vivo* que utilizaram essa substância nos protocolos adesivos de restaurações com resina composta.

## Metodologia

Nesta revisão integrativa foram realizadas buscas nas bases de dados Medline pelo PubMed, Scopus e Embase. Buscou-se estudos primários em língua inglesa, utilizando as estratégias de busca descritas no Quadro 1, no que se refere aos descritores e operadores booleanos AND e OR.

**Quadro 1.** Estratégias de busca das pesquisas nas bases de dados sobre a ação da clorexidina na inativação das metaloproteinases da matriz. Natal, 2025.

Base de dado	Estratégia de busca
PubMed	("dentin"[MeSH Terms] OR "in vivo"[All Fields] OR "clinical"[All Fields]) AND ("chlorhexidine"[MeSH Terms] OR "matrix metalloproteinase inhibitors"[MeSH Terms] OR "mmp inhibitors"[All Fields]) AND ("hybrid layer"[All Fields] OR "stability*"[All Fields] OR "adhesive system"[All Fields] OR "longevity"[MeSH Terms] OR "long term"[All Fields] OR "long term*"[All Fields] OR "bond strength"[All Fields])
Scopus	(dentin OR "in vivo" OR "in vivo study" ) AND ( chlorhexidine OR "matrix metalloproteinase inhibitors" OR "mmp inhibitors" ) AND ( "hybrid layer" OR stability OR "adhesive system" OR longevity OR "long term" OR "long-term" OR "bond strength" ) AND NOT ( "in vitro" ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE, "ar" ) )
Embase	('dentin'/exp OR 'in vivo study' OR 'in vivo'/exp) AND ('chlorhexidine'/exp OR 'matrix metalloproteinase inhibitor'/exp) AND ('longevity'/exp OR 'bond strength'/exp OR 'hybrid layer')

Fonte: Elaborado pelos autores.

Foram encontrados 614 artigos, sendo 230 na Pubmed, 345 na Scopus e 39 na Embase. Em seguida, utilizando a plataforma Rayyan (<https://www.rayyan.ai>), foram eliminados 43 trabalhos por estarem duplicados entre as bases de dados, restando 571 artigos. A partir desse quantitativo e da leitura do título e resumo de cada um, foram incluídos apenas os estudos clínicos *in vivo* e que avaliaram a longevidade

da interface adesiva em restaurações diretas de resina composta utilizando a clorexidina em alguma etapa do protocolo adesivo.

Foram excluídos na busca os estudos que não utilizaram clorexidina ou que não avaliaram essa substância em restaurações de resina composta, bem como revisões de literatura e estudos *in vitro*. Tal exclusão justifica-se pelo fato de que a presente revisão se concentra exclusivamente em estudos clínicos, visando garantir maior acurácia na análise do efeito da clorexidina em condições mais representativas da prática odontológica e, assim, diferenciar-se de revisões já existentes sobre o mesmo tema.

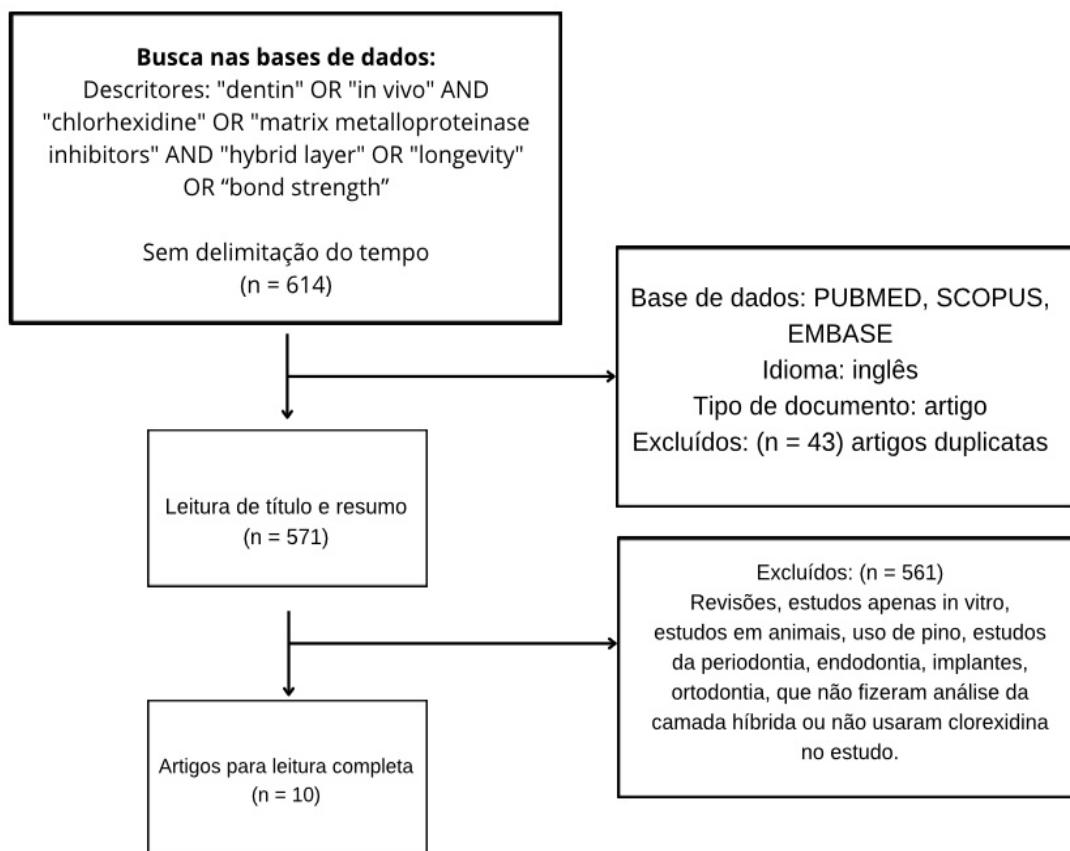
A análise do risco de viés foi realizada por meio da ferramenta Quality Assentment of in vitro studies (QUIN), a qual abrange doze domínios: metas/objetivos, cálculo da amostra, técnica de amostragem, detalhes dos grupos, explicação da metodologia, detalhes do operador, randomização, método de medição de resultados, detalhes do operador, randomização, método de medição de resultados, detalhes do avaliador de resultados, cegamento, análise estatística e apresentação dos resultados<sup>32</sup>. Cada domínio foi classificado em três categorias: “não especificado” (pontuação = 0), “inadequadamente especificado” (pontuação = 1) e “adequadamente especificado” (pontuação = 2). O risco de viés (RoB) foi calculado após a classificação de cada artigo, por meio da seguinte fórmula: RoB (%) = (pontuação total x 100) / (2 x número de critérios aplicáveis). E com base nesse cálculo, os estudos foram classificados em: alto risco (menor que 50%), médio risco (entre 50% e 70%) ou baixo risco (maior que 70%).

É importante ressaltar, contudo, que a ferramenta QUIN foi originalmente desenvolvida para a avaliação de estudos *in vitro*, de modo que sua aplicação a estudos clínicos pode ser metodologicamente questionável e deve ser reconhecida como limitação desta revisão, uma vez que pode impactar a precisão da análise do risco de viés. Além disso, não houve avaliação independente por dois revisores na seleção dos artigos, procedimento recomendado para revisões, inclusive as do tipo integrativa, o que constitui outra limitação metodológica a ser considerada na interpretação dos resultados.

## Resultados

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 561 artigos foram excluídos por se tratarem de revisões de literatura, sistemáticas ou integrativas (35), por serem estudos *in vitro* (191), estudos em animais (12), com o uso de pino (17), estudos da área de Periodontia (49), de Endodontia (127), Implantodontia (14), Ortodontia (9), que não fizeram análise da camada híbrida (36) ou que não usaram a clorexidina no estudo (71). Dessa forma, apenas 10 artigos contemplaram todos os critérios de inclusão e exclusão, os quais foram lidos na íntegra para esta revisão. O fluxograma com todas as etapas de seleção está resumido na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma do protocolo de seleção dos artigos sobre a ação da clorexidina na inativação das metaloproteinases da matriz. Natal, 2025.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A partir da leitura dos dez artigos selecionados, foram elaborados dois quadros que apresentam os principais dados dos estudos, incluindo autor, ano, país, amostra, tipo e forma de aplicação da clorexidina, métodos de avaliação e conclusões. O quadro 1 reúne os estudos laboratoriais e o quadro 2, os estudos clínicos. Todos os estudos são do tipo boca dividida. Cinco avaliaram restaurações classe I por meio de microscopia eletrônica de varredura ou testes de microtração, enquanto os demais analisaram restaurações classe V em lesões cervicais não cariosas, empregando os critérios USPHS e FDI para avaliação.

**Quadro 2.** Principais informações sobre os estudos de adesão, incluindo autor, ano, país, amostra, tipo e forma de aplicação da clorexidina. Natal, 2025.

Autor, ano, país	Amostra	Tipo de Clorexidina e Adesivos	Método de aplicação	Métodos de avaliação do desfecho e períodos de observação	Conclusão
Hebling <i>et al.</i> (2005) Brasil	3 pares de 1º molares decíduos classe I. Grupo experimental (n=3); Grupo controle (n=3).  <b>Idade:</b> 8-12 anos	<b>CHX:</b> Digluconato de Clorexidina 2% (Cavity Cleanser, Bisco Inc.).  <b>Adesivo:</b> Single Bond (3M ESPE)	CHX por 30 s, após o condicionamento com ácido fosfórico, seguida da aplicação do adesivo.	<b>Método:</b> USPHS e MEV  <b>Tempo:</b> 6 meses	<b>USPHS:</b> todas as restaurações estavam intactas, classificadas como "alfa".  <b>MEV:</b> camadas híbridas dos dentes com CHX apresentavam estrutura normal do colágeno, enquanto no grupo controle houve desintegração progressiva da rede fibrilar.
Brackett <i>et al.</i> (2007) Estados Unidos	12 pares de pré-molares classe I. Grupo experimental (n=12); Grupo controle (n=12)	<b>CHX:</b> Digluconato de clorexidina 2% (Cavity Cleanse r, Bisco Inc.)  <b>Adesivo:</b> Adper Single Bond Plus (3M ESPE)	CHX por 30 s após condicionamento ácido fosfórico 37% (3M ESPE), seguida da aplicação do adesivo.	<b>Método:</b> MEV e microtração  <b>Tempo:</b> 6 meses	<b>MEV:</b> Nenhuma alteração no grupo experimental. No grupo controle, presença de áreas localizadas de remoção de colágeno e descolamento das camadas híbridas da dentina subjacente.

	<b>Idade:</b> Média de 15 anos				<b>Microtração:</b> Sem diferença significativa na resistência de união entre os grupos.
Carrilho <i>et al.</i> (2007)  Brasil	12 pares de terceiros molares, classe I, 3 pares para extração imediata e 9 após 14 meses.  Grupo experimental (n=12);  Grupo controle (n=12).  <b>Idade:</b> Não citado.	<b>CHX:</b> Digluconato de clorexidina 2% (PRODERMA, Piracicaba, SP, Brasil).  <b>Adesivo</b> Single Bond (3M ESPE)	CHX por 60s após condicionamento com ácido fosfórico 35% (3M ESPE) por 15 s, seguido de adesivo.	<b>Método:</b> MEV e Microtração  <b>Tempo:</b> Baseline e após 14 meses	<b>MEV:</b> camadas híbridas sem degradação do colágeno no grupo da CHX nos 2 tempos experimentais. No grupo controle, após 14 meses, houve quatro zonas de desintegração do colágeno.  <b>Microtração:</b> CHX apresentou menos falhas coesivas e resistência de união mais estável em comparação com o grupo controle.
Brackett <i>et al.</i> (2009)  Estados Unidos	8 pares de pré-molares classe I.  Grupo experimental (n=8);  Grupo controle (n=8).  <b>Idade:</b> Média de 14 anos	<b>CHX:</b> Digluconato de Clorexidina 2% (Cavity Cleanser, BISCO Inc.).  <b>Adesivo</b> Prime & Bond NT, Dentsply/Caulk, seguida da aplicação do adesivo três vezes, fotoativado por 10 s.	CHX por 30 s após condicionamento com ácido fosfórico 34% (Caulk Tooth Conditioner Gel, Dentsply/Caulk), seguida da aplicação do adesivo três vezes, fotoativado por 10 s.	<b>Método:</b> MEV e microtração  <b>Tempo:</b> 12 meses	<b>MEV</b> o grupo da CHX com menor degradação do colágeno.  <b>Microtração:</b> sem diferença na resistência de união entre os grupos.

Ricci <i>et al.</i> (2010)  Brasil.	13 pares de primeiros molares decíduos classe I.  Grupo experimental (n=13);  Grupo controle (n=13).  <b>Idade:</b> 8-11 anos	<b>CHX:</b> Digluconato de Clorexidina 2% (FGM Produtos Odontológicos).  <b>Adesivo:</b> Prime & Bond NT (Dentsply/Caulk)	CHX por 60s após condicionamento com ácido fosfórico 35% (Scotchbond Etchant; 3M/ESPE) seguido de 2 camadas de adesivo.	<b>Método:</b> Testes de microtração  <b>Tempo:</b> Tempos de função intra-oral até a esfoliação: -Até 30 dias -1 a 5 meses -10 a 12 meses -18 a 20 meses	Houve um efeito benéfico da CHX apenas nos primeiros 5 meses de avaliação.
---	--	---	---	---	--

Fonte: Elaborado pelos autores.

**Quadro 3.** Principais informações sobre os estudos que utilizaram critérios clínicos, incluindo autor, ano, país, amostra, tipo e forma de aplicação da clorexidina. Natal, 2025.

Autor, ano, país	Amostra	Tipo de Clorexidina e Adesivos	Método de aplicação	Métodos de avaliação do desfecho e períodos de observação	Conclusão
Dutra-Correia <i>et al.</i> (2013), Brasil	120 Restaurações classe V, 4 grupos (n=30) com 2 adesivos.  Grupo Experimental (n=60): XP Bond+ CHX Xeno V + CHX  Grupo controle (n=60): XP Bond Xeno V	<b>CHX:</b> Clorexidina 2% (FGM).  <b>Adesivos:</b> XP Bond (XPB, Dentsply Caulk); Xeno V (Dentsply)	<b>Adesivo XP Bond:</b> CHX após o condicionamento com ácido fosfórico a 35%. <b>Adesivo Xeno V:</b> CHX antes do adesivo de passo único, sem condicionamento prévio.	<b>Método:</b> USPHS modificado  <b>Tempo:</b> Baseline, 6 meses e 18 meses	A aplicação de CHX antes do adesivo dentinário não influenciou no desempenho clínico das restaurações comparado ao grupo controle.

	<b>Idade:</b> 8 a 11 anos.				
Sartori <i>et al.</i> (2013) Brasil	70 restaurações Classe V  Grupo CHX (n=35);  Grupo controle (n =35).  <b>Idade:</b> 33 a 64 anos.	<b>CHX:</b> Digluconato de clorexidina 2% (Dermus , Florianópolis, SC, Brasil).  <b>Adesivo:</b> Adper Single Bond 2 (3M ESPE)	CHX após o condicionamento com ácido fosfórico (Scotchbond Etchant, 3M ESPE) e antes do sistema adesivo.	<b>Método:</b> Critérios modificados de USPHS  <b>Tempo:</b> 1 semana, 6, 12 e 36 meses	A adição da CHX não melhora a durabilidade clínica das restaurações adesivas.
Araújo <i>et al.</i> , (2014) Brasil	126 Restaurações Classe V  2 grupos controle: CSE (n=32) ADS (n=32)  2 grupos experimentais: CSE+CHX (n=33) ADS+CHX (n=29)  <b>Idade:</b> Acima de 18 anos	<b>CHX:</b> Incorporado 50 µL de digluconato de CHX a 20% (Cadila Pharmaceuticals) em 950 µL de primer Clearfil SE e primer AdheSE para formar uma mistura com uma concentração de CHX de 1,0% em peso.  <b>Adesivos:</b> Clearfil SE Bond, Kuraray) AdheSE (Ivoclar Vivadent, Schaan	O primer Clearfil SE foi aplicado nas superfícies de esmalte e dentina por 20 s e o do sistema AdheSE por 30 s. Os adesivos foram aplicados seguindo as recomendações dos fabricantes.	<b>Método:</b> Critérios modificados do USPHS  <b>Tempo:</b> 2 anos	A inclusão de CHX no <i>primer</i> dos sistemas autocondicionantes não adicionou vantagens nos critérios USPHS ao longo do período de 2 anos. O adesivo Clearfil SE Bond apresentou melhor resultado no critério retenção do que o AdheSE.

Montagner <i>et al.</i> (2015)	169 Restaurações Classe V	<b>CHX:</b> Digluconato de clorexidina 2% (Solução manipulada; Pharmacy, Pelotas, RS, Brasil).  <b>Adesivo:</b> Adesivo (Adper Single Bond 2; 3M ESPE)  <b>Idade:</b> A partir de 20 anos.	CHX por 60 s após o condicionamento total com ácido fosfórico 35% (Adper Scotchbond Etchant; 3M ESPE) e antes da aplicação do adesivo.	<b>Método:</b> Critérios FDI (2010)  <b>Tempo:</b> Uma semana e 6 meses	O uso da CHX como coadjuvante na adesão à dentina não apresentou benefícios nas restaurações Classe V após acompanhamento.
Favetti <i>et al.</i> (2017)	225 restaurações classe V (LCNC)	<b>CHX:</b> Digluconato de clorexidina 2% (solução manipulada)  <b>Adesivo:</b> Single Bond 2(3M ESPE)  <b>Idade:</b> Média de 49,7 anos.	CHX friccionada por 60 s após o condicionamento com ácido fosfórico 35% (Adper Scotchbond Etchant, 3M ESPE), seguida da aplicação do adesivo.	<b>Método:</b> Critérios FDI  <b>Tempo:</b> Uma semana 6, 12, 24 e 36 meses	O uso de clorexidina não afetou o risco de falha das restaurações durante o período.

Fonte: Elaborado pelos autores.

## Descrição dos Resultados

Os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 2005 e 2017, por autores correspondentes do Brasil (8)<sup>1,23,24,26-30</sup> e Estados Unidos (2)<sup>25,31</sup>. Os artigos foram separados entre estudos de adesão com avaliação laboratorial<sup>1,23-25,31</sup> e estudos com critérios clínicos de avaliação<sup>26-30</sup>.

A principal divergência observada entre os estudos incluídos nesta revisão refere-se aos desfechos entre os tipos de estudos. Estudos com avaliação laboratorial (Quadro 2) indicam que a CHX é eficaz em inibir a degradação do colágeno na interface adesiva ao longo do tempo. Contudo, esta vantagem micromorfológica não parece se traduzir em um benefício clínico, visto que os estudos *in vivo*, com critérios

clínicos de avaliação (Quadro 3), falharam em demonstrar um impacto significativo nas taxas de sobrevivência ou nos critérios de avaliação clínica.

Os estudos laboratoriais utilizaram diferentes métodos de avaliação dos resultados. O estudo de Hebling et al. (2005)<sup>23</sup> que utilizou os critérios USPHS relatou que após 6 meses, todas as restaurações estavam intactas, sem sinais clínicos de falhas ou cáries recorrentes, e com integridade marginal classificada como “alfa”, e que, nos dentes tratados com CHX, a rede de colágeno permaneceu estruturalmente íntegra, ao contrário do grupo controle, que apresentou desintegração fibrilar<sup>23</sup>. Nos estudos que aplicaram MEV e testes de microtração, observou-se que a CHX preservou a integridade das camadas híbridas e evitou a degradação do colágeno ao longo do tempo<sup>24,25,31</sup>, porém em dois estudos, não houve diferença significativa na resistência de união entre os grupos controle e experimental a curto prazo<sup>25,31</sup>.

O estudo de Ricci et al. (2010) apontou que a resistência de união do grupo controle caiu significativamente (30,6%) entre 1 e 5 meses, enquanto o grupo com CHX teve redução menor (7,4%)<sup>1</sup>. Apesar disso, ambos os grupos mostraram sinais de degradação das ligações entre 7 e 12 meses. As restaurações foram consideradas clinicamente satisfatórias até 18-20 meses, com a CHX demonstrando um efeito positivo na preservação da estabilidade da união nos primeiros meses, embora sem impedir totalmente a degradação a longo prazo<sup>1</sup>.

Com relação aos que utilizaram critérios clínicos, os métodos de avaliação do desfecho em três estudos foram critérios modificados de USPHS<sup>26,-28</sup>, e nos outros dois estudos a avaliação foi realizada através de critérios FDI<sup>29,30</sup>. O período de observação variou de uma semana a 36 meses. As conclusões dos estudos foram de que a aplicação de clorexidina (CHX) antes do adesivo dentinário não influenciou o desempenho clínico das restaurações em comparação ao grupo controle, não melhorando a durabilidade clínica das restaurações adesivas<sup>26,27</sup>. A inclusão de CHX no primer dos sistemas autocondicionantes também não proporcionou vantagens nos critérios USPHS após dois anos, sendo o tipo de adesivo um fator mais determinante, com o Clearfil SE Bond apresentando melhores resultados de retenção que o AdheSE<sup>28</sup>. Além disso, o uso de CHX como coadjuvante na adesão à dentina não trouxe benefícios em

restaurações Classe V após acompanhamento, e não afetou o risco de falha das restaurações durante o período avaliado<sup>29,30</sup>.

### Análise do risco de viés

Os estudos incluídos nesta revisão exibem risco de viés que varia de baixo a moderado, conforme avaliado pela ferramenta QUIN (tabela 1). A falta de informações claras sobre os procedimentos de cálculo do tamanho da amostra e cegamento estão presentes na maioria dos estudos.

**Tabela 1.** Risco de viés QUIN. Natal, 2025.

Risco de viés	Número de estudos	Pontuação QUIN
Baixo	6	> 70%
Moderado	4	50–70%

Fonte: Elaborado pelos autores.

## Discussão

Após a constatação de que a camada híbrida produzida pelo entrelaçamento do colágeno da dentina com os monômeros dos sistemas adesivos pode sofrer hidrólise ao longo do tempo<sup>33-35</sup> e que as MMP da dentina expostas pelo condicionamento ácido têm a capacidade de degradar as fibrilas de colágeno na camada híbrida<sup>36,37</sup>, têm-se buscado alternativas para a minimização/eliminação desses problemas e, portanto, a obtenção de restaurações mais duradouras.

Dentro desse contexto, o uso da CHX para inativação dessas MMP surgiu como uma alternativa. Vários estudos in vitro têm revelado resultados promissores quanto ao uso dessa substância na manutenção da integridade da camada híbrida, sejam em curto<sup>6-14</sup> ou em longo prazo<sup>16</sup>. Um estudo<sup>24</sup> observou zonas de degradação das fibrilas

de colágeno no grupo controle de dentes extraídos após 14 meses, enquanto no grupo com clorexidina a camada híbrida permaneceu intacta, teorizando-se que a CHX permanece ligada ao colágeno nos espaços interfibrilares inibindo a atividade enzimática das MMP na dentina. Resultados semelhantes foram observados em uma análise da camada híbrida mantida em saliva artificial durante 10 anos<sup>16</sup>.

Apesar desses estudos laboratoriais apontarem a eficácia da clorexidina na manutenção da integridade da camada híbrida, é importante considerar que protocolos laboratoriais devem sempre ser validados em ambientes clínicos, pois muitas outras variáveis conhecidas e desconhecidas podem tornar o que foi observado *in vitro* trivial ou irrelevante para a longevidade da restauração, o que torna necessária a confirmação desses achados laboratoriais através de ensaios clínicos controlados<sup>38</sup>.

Dessa forma, optou-se no presente estudo, por uma análise exclusivamente dos estudos clínicos que avaliaram a CHX durante o protocolo adesivo de restaurações de resina composta. A partir dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, foram selecionados dez estudos, de 2005 a 2017, os quais fizeram acompanhamento clínico de restaurações por até 36 meses.

Observou-se que nos estudos cuja avaliação da integridade da camada híbrida ao longo do tempo utilizou ensaios laboratoriais, ou seja, a intervenção foi clínica, porém a avaliação do desfecho foi realizada *in vitro* em dentes que tinham extração indicada, a CHX exibiu resultados favoráveis em relação aos dentes onde essa substância não foi usada. Entretanto, quando a intervenção foi realizada clinicamente e a análise do desfecho também foi feita através de critérios clínicos específicos do comportamento das restaurações (USPHS e FDI), o uso da CHX não fez diferença nos resultados observados.

As discrepâncias entre os resultados encontrados estão relacionadas, possivelmente, às diferentes metodologias de avaliação, tornando-se importante a reflexão sobre o que de fato é necessário para que se considere o sucesso clínico de uma restauração adesiva. Fatores como o deslocamento da restauração, sensibilidade pós-operatória e descoloração marginal são alguns dos problemas clínicos mais

observados em Mahn et al. (2015)<sup>39</sup> e no estudo de Reis et al. (2023)<sup>38</sup>, sendo considerados fatores de insucesso.

Entretanto, o conhecimento de que o envelhecimento da interface de união entre resina-dente, promovido pela degradação da camada híbrida, pode comprometer a vida útil da restauração ainda necessita de maior evidência. Rodolfo et al. (2022)<sup>40</sup> relatam o acompanhamento de restaurações de resina composta por um período de até 33 anos, onde estas se apresentavam clinicamente aceitáveis, sem a necessidade de substituição, indicando que, provavelmente, o envelhecimento e a degradação da camada híbrida podem não ser tão relevantes quanto se pensa para a longevidade das restaurações. Vale ressaltar que, nesse estudo, todas as restaurações foram feitas pelo mesmo operador, com sistemas adesivos diferentes ao longo do tempo, o que reforça a importância da qualificação e habilidade do profissional para a execução adequada de técnicas adesivas. Torna-se ainda relevante o papel da manutenção dessas restaurações ao longo do tempo, através de controles periódicos para reposicionamento ou reparos, o que adia a necessidade de substituições.

É importante destacar a grande dificuldade do desenvolvimento de pesquisas clínicas em longo prazo, uma vez que fatores como desistências de pacientes, custos de pesquisa e mudanças na composição dos materiais ao longo do estudo podem comprometer o resultado final<sup>38</sup>. O seguimento de pacientes por grandes períodos de tempo tem sido apontado como uma das maiores dificuldades nos estudos clínicos<sup>30,41</sup>. Na presente revisão o tempo mais longo de proservação foi de 3 anos<sup>27,30</sup>, o que, por vezes, pode não ser o suficiente para o aparecimento de defeitos.

Outro aspecto questionado em relação à longevidade da camada híbrida diz respeito ao tipo de adesivo utilizado, se convencional ou autocondicionante. Postula-se que a liberação e ativação das MMP é dependente da acidez do adesivo e da agressividade do condicionamento ácido/desmineralização, ou seja, é maior para os adesivos que fazem condicionamento ácido total do que para os adesivos autocondicionantes<sup>2,34,42</sup>. Dos estudos avaliados nesta revisão, apenas dois<sup>26,28</sup> utilizaram adesivos autocondicionantes, sem exibir diferenças nos resultados entre os grupos experimental e controle, e ambos utilizaram uma avaliação clínica, utilizando

os critérios USPHS. Ou seja, o uso de CHX incorporada ao primer autocondicionante não proporcionou diferenças que possam ser constatadas através do comportamento clínico das restaurações como adaptação e descoloração marginal, retenção, cárie secundária e forma anatômica.

Um fato importante a ser considerado é que não foram detectadas desvantagens com o uso da CHX em restaurações diretas de resina composta nos estudos avaliados nesta revisão. Entretanto, parece existir um consenso de que, se não há evidência que suporte a vantagem do uso da CHX nos protocolos adesivos, esse uso representaria uma etapa clínica a mais, aumentando o tempo e o custo dos procedimentos<sup>29</sup>.

Dessa forma, considerando-se as limitações específicas da presente revisão, tais como o número reduzido de estudos incluídos, diversidade de metodologias e desfechos e ausência de análise quantitativa (meta-análise), constata-se que não há evidências científicas suficientes para apoiar o uso da CHX de forma rotineira durante o protocolo adesivo, com vistas a promover uma maior longevidade à camada híbrida. Destaca-se a importância da realização de novos estudos clínicos com parâmetros mais realistas, tanto em relação aos métodos de avaliação quanto da duração do acompanhamento, a fim de complementar os estudos in vitro existentes e futuros, na busca por uma evidência mais robusta e conclusiva.

## Conclusões

Apesar de alguns estudos ex-vivo terem apontado eficácia da CHX, pelos efeitos positivos na resistência adesiva e estabilidade da camada híbrida, os ensaios clínicos não confirmam um aumento da longevidade das restaurações diretas com resina composta. Diante do número reduzido de estudos incluídos, o tempo de acompanhamento relativamente curto, e a heterogeneidade metodológica entre os estudos, não há evidência clínica suficiente para recomendar seu uso rotineiro. Sendo assim, há a necessidade da realização de novos ensaios clínicos de longo prazo a fim de elucidar o real papel da clorexidina nos protocolos adesivos.

## Referências

1. Ricci HA, Sanabe ME, De Souza Costa CA, Pashley DH, Hebling J. Chlorhexidine increases the longevity of in vivo resin-dentin bonds. *Eur J Oral Sci [Internet]*. 2010 Aug 12;118(4):411–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2010.00754.x>
2. Mazzoni A, Scaffa P, Carrilho M, Tjäderhane L, Di Lenarda R, Polimeni A, et al. Effects of Etch-and-Rinse and Self-etch Adhesives on Dentin MMP-2 and MMP-9. *J Dent Res [Internet]*. 2013 Jan 5;92(1):82–6.  
<https://doi.org/10.1177/0022034512467034>
3. De Munck J, Van Landuyt K, Peumans M, Poitevin A, Lambrechts P, Braem M, et al. A Critical Review of the Durability of Adhesion to Tooth Tissue: Methods and Results. *J Dent Res [Internet]*. 2005 Feb 1;84(2):118–32.  
<https://doi.org/10.1177/154405910508400204>
4. Alessandra Reis; Alessandro Louguercio. Materiais Dentários Diretos- Dos Fundamentos à Aplicação Clínica. Santos: Guanabara Koogan, 2021.  
<https://www.docscopy.com/pt/docs/materiais-dentarios-diretos-dos-fundamentos-a-aplicacao-clinica-1ed-alessandra-reis-alessandro-d-loguercio/4888142>
5. Pashley DH, Tay FR, Yiu C, Hashimoto M, Breschi L, Carvalho RM, et al. Collagen Degradation by Host-derived Enzymes during Aging. *J Dent Res [Internet]*. 2004 Mar 1;83(3):216–21. <https://doi.org/10.1177/154405910408300306>
6. Carrilho MRO, Carvalho RM, de Goes MF, di Hipólito V, Geraldeli S, Tay FR, et al. Chlorhexidine Preserves Dentin Bond in vitro. *J Dent Res [Internet]*. 2007 Jan 1;86(1):90–4. <https://doi.org/10.1177/154405910708600115>
7. Stanislawczuk R, Amaral RC, Zander-Grande C, Gagler D, Reis A, Loguercio AD. Chlorhexidine-containing Acid Conditioner Preserves the Longevity of Resin-dentin Bonds. *Oper Dent [Internet]*. 2009 Jul 1;34(4):481–90. <https://doi.org/10.2341/08-016-1>
8. Zhou J, Tan J, Chen L, Li D, Tan Y. The incorporation of chlorhexidine in a two-step self-etching adhesive preserves dentin bond in vitro. *J Dent [Internet]*. 2009 Oct;37(10):807–12. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2009.06.011>
9. Breschi L, Mazzoni A, Nato F, Carrilho M, Visintini E, Tjäderhane L, et al. Chlorhexidine stabilizes the adhesive interface: A 2-year in vitro study. *Dent Mater [Internet]*. 2010 Apr;26(4):320–5. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.11.153>
10. Leitune VCB, Portella FF, Bohn PV, Collares FM, Samuel SMW. Influence of chlorhexidine application on longitudinal adhesive bond strength in deciduous teeth. *Braz Oral Res [Internet]*. 2011 Oct;25(5):388–92. <https://doi.org/10.1590/s1806-83242011000500003>

11. Ekambaram M, Yiu CKY, Matinlinna JP, King NM, Tay FR. Adjunctive application of chlorhexidine and ethanol-wet bonding on durability of bonds to sound and caries-affected dentine. *J Dent* [Internet]. 2014 Jun;42(6):709–19.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.04.001>
12. Abu Nawareg M, Elkassas D, Zidan A, Abuelenain D, Abu Haimed T, Hassan AH, et al. Is chlorhexidine-methacrylate as effective as chlorhexidine digluconate in preserving resin dentin interfaces? *J Dent* [Internet]. 2016 Feb;45:7–13.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2015.11.002>
13. Malaquias P, Gutierrez M, Hass V, Stanislawczuk R, Bandeca M, Arrais C, et al. Two-year Effects of Chlorhexidine-containing Adhesives on the In Vitro Durability of Resin-dentin Interfaces and Modeling of Drug Release. *Oper Dent* [Internet]. 2018 Mar 1;43(2):201–12. <https://doi.org/10.2341/16-333-1>
14. Ou Q, Hu Y, Yao S, Wang Y, Lin X. Effect of matrix metalloproteinase 8 inhibitor on resin-dentin bonds. *Dent Mater* [Internet]. 2018 May;34(5):756–63.  
<https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.01.027>
15. Gendron R, Grenier D, Sorsa T, Mayrand D. Inhibition of the Activities of Matrix Metalloproteinases 2, 8, and 9 by Chlorhexidine. *Clin Diagnostic Lab Immunol* [Internet]. 1999 May;6(3):437–9. <https://doi.org/10.1128/cdli.6.3.437-439.1999>
16. Breschi L, Maravic T, Comba A, Cunha SR, Loguercio AD, Reis A, et al. Chlorhexidine preserves the hybrid layer in vitro after 10-years aging. *Dent Mater* [Internet]. 2020 May;36(5):672–80. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.03.009>
17. Stanislawczuk R, Reis A, Loguercio AD. A 2-year in vitro evaluation of a chlorhexidine-containing acid on the durability of resin-dentin interfaces. *J Dent* [Internet]. 2011 Jan;39(1):40–7. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2010.10.001>
18. Simões D, Basting R, Amaral F, Turssi C, França F. Influence of Chlorhexidine and/or Ethanol Treatment on Bond Strength of an Etch-and-rinse Adhesive to Dentin: An In Vitro and In Situ Study. *Oper Dent* [Internet]. 2014 Jan 1;39(1):64–71.  
<https://doi.org/10.2341/12-486-1>
19. Mobarak E. Effect of Chlorhexidine Pretreatment on Bond Strength Durability of Caries-affected Dentin Over 2-Year Aging in Artificial Saliva and Under Simulated Intrapulpal Pressure. *Oper Dent* [Internet]. 2011 Nov 1;36(6):649–60.  
<https://doi.org/10.2341/11-018-1>
20. Sadek FT, Braga RR, Muench A, Liu Y, Pashley DH, Tay FR. Ethanol Wet-bonding Challenges Current Anti-degradation Strategy. *J Dent Res* [Internet]. 2010 Dec 12;89(12):1499–504. <https://doi.org/10.1177/0022034510385240>
21. Hiraishi N, Yiu CKY, King NM, Tay FR, Pashley DH. Chlorhexidine release and water sorption characteristics of chlorhexidine-incorporated

hydrophobic/hydrophilic resins. Dent Mater [Internet]. 2008 Oct;24(10):1391–9. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2008.03.011>

22. Hebling J, Pashley DH, Tjäderhane L, Tay FR. Chlorhexidine Arrests Subclinical Degradation of Dentin Hybrid Layers in vivo. J Dent Res [Internet]. 2005 Aug 1;84(8):741–6. <https://doi.org/10.1177/154405910508400811>
23. Carrilho MRO, Geraldeli S, Tay F, de Goes MF, Carvalho RM, Tjäderhane L, et al. In vivo Preservation of the Hybrid Layer by Chlorhexidine. J Dent Res [Internet]. 2007 Jun 1;86(6):529–33. <https://doi.org/10.1177/154405910708600608>
24. Brackett WW, Tay FR, Brackett MG, Dib A, Sword RJ, Pashley DH. The Effect of Chlorhexidine on Dentin Hybrid Layers In Vivo. Oper Dent [Internet]. 2007 Mar 1;32(2):107–11. <https://doi.org/10.2341/06-55>
25. Kiuru O, Sinervo J, Vähänikkilä H, Anttonen V, Tjäderhane L. MMP Inhibitors and Dentin Bonding: Systematic Review and Meta-Analysis. Isola G, editor. Int J Dent [Internet]. 2021 May 27;2021:1–14. <https://doi.org/10.1155/2021/9949699>
26. Dutra-Correa M, Saraceni CH, Ciaramicoli MT, Kiyan VH, Queiroz CS. Effect of chlorhexidine on the 18-month clinical performance of two adhesives. J Adhes Dent [Internet]. 2013 Jun;15(3):287–92. <https://doi.org/10.3290/j.jad.a29533>
27. Sartori N, Stolf SC, Silva SB, Lopes GC, Carrilho M. Influence of chlorhexidine digluconate on the clinical performance of adhesive restorations: A 3-year follow-up. J Dent [Internet]. 2013 Dec;41(12):1188–95. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2013.09.004>
28. Araújo MSRG, Souza LC, Apolonio FM, Barros LO, Reis A, Loguercio AD, et al. Two-year clinical evaluation of chlorhexidine incorporation in two-step self-etch adhesive. J Dent [Internet]. 2015 Jan;43(1):140–8. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.07.010>
29. Montagner, A. F; Perroni, A.P; Corrêa, M.B; Masotti, A.S; Pereira-Cenci, T.; Cenci M. Effect of pre-treatment with chlorhexidine on the retention of restorations: a randomized controlled trial. Braz Dent J. 2015;26(3):234–41. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201300009>
30. Favetti M, Schroeder T, Montagner AF, Correa MB, Pereira-Cenci T, Cenci MS. Effectiveness of pre-treatment with chlorhexidine in restoration retention: A 36-month follow-up randomized clinical trial. J Dent [Internet]. 2017 May;60:44–9. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.02.014>
31. Brackett MG, Tay FR, Brackett WW, Dib A, Dipp FA, Mai S, et al. In Vivo Chlorhexidine Stabilization of Hybrid Layers of an Acetone-based Dentin Adhesive. Oper Dent [Internet]. 2009 Jul 1;34(4):379–83. <https://doi.org/10.2341/08-103>
32. Sheth VH, Shah NP, Jain R, Bhanushali N, Bhatnagar V. Development and validation of a risk-of-bias tool for assessing in vitro studies conducted in dentistry:

The QUIN. J Prosthet Dent [Internet]. 2024 Jun;131(6):1038–42.  
<https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2022.05.019>

33. Santerre JP, Shajii L, Leung BW. Relation of Dental Composite Formulations To Their Degradation and the Release of Hydrolyzed Polymeric-Resin-Derived Products. Crit Rev Oral Biol Med [Internet]. 2001 Mar 1;12(2):136–51.  
<https://doi.org/10.1177/10454411010120020401>
34. De Munck J, Mine A, Van den Steen PE, Van Landuyt KL, Poitevin A, Opdenakker G, et al. Enzymatic degradation of adhesive-dentin interfaces produced by mild self- etch adhesives. Eur J Oral Sci [Internet]. 2010 Oct 30;118(5):494–501.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2010.00758.x>
35. Breschi L, Mazzoni A, Ruggeri A, Cadenaro M, Di Lenarda R, De Stefano Dorigo E. Dental adhesion review: Aging and stability of the bonded interface. Dent Mater [Internet]. 2008 Jan;24(1):90–101. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.02.009>
36. Visse R, Nagase H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Circ Res [Internet]. 2003 May 2;92(8):827–39.  
<https://doi.org/10.1161/01.res.0000070112.80711.3d>
37. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. Oral Dis [Internet]. 2004 Nov 5;10(6):311–8. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2004.01038.x>
38. Reis A, Loguercio AD, Favoreto M, Chibinski AC. Some Myths in Dentin Bonding: An Evidence-Based Perspective. J Dent Res [Internet]. 2023 Apr 27;102(4):376–82. <https://doi.org/10.1177/00220345221146714>
39. Mahn E, Rousson V, Heintze S. Meta-Analysis of the Influence of Bonding Parameters on the Clinical Outcome of Tooth-colored Cervical Restorations. J Adhes Dent [Internet]. 2015 Aug;17(5):391–403. <https://doi.org/10.3290/j.jad.a35008>
40. Da Rosa Rodolpho PA, Rodolfo B, Collares K, Correa MB, Demarco FF, Opdam NJM, et al. Clinical performance of posterior resin composite restorations after up to 33 years. Dent Mater [Internet]. 2022 Apr;38(4):680–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.dental.2022.02.009>
41. Pannuti C M, Sendyk D I, Graças Y T das, Talay S L, Sabóia V de P A, Romito G A, et al. Clinically relevant outcomes in dental clinical trials: challenges and proposals. Braz Oral Res [Internet]. 2020;34(suppl 2). <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0073>
42. Deng D, Huang X, Huang C, Yang T, Du X, Wang Y, et al. Effects of chlorhexidine on bonding durability of different adhesive systems using a novel thermocycling method. Aust Dent J [Internet]. 2013 Jun 5;58(2):148–55.  
<https://doi.org/10.1111/adj.12038>