



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**À PROCURA DE MONÓMEROS RESISTENTES À DEGRADAÇÃO
PARA MATERIAIS DE DENTISTERIA ADESIVA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Trabalho submetido por
Vlasta Serhiyivna Mocharko
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**À PROCURA DE MONÓMEROS RESISTENTES À DEGRADAÇÃO
PARA MATERIAIS DE DENTISTERIA ADESIVA: UM REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Trabalho submetido por
Vlasta Serhiyivna Mocharko
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor António Sales Delgado

e coorientado por
Mestre Paulo Sobral Mascarenhas

outubro de 2022

DEDICATÓRIA

Esta dissertação é dedicada ao meu Pai.

AGRADECIMENTOS

Concluída a última etapa deste longo percurso, está na altura de deixar um agradecimento especial às pessoas que tornaram este caminho mais fácil.

Quero agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor António Delgado, que foi sempre impecável e respondeu a todas as minhas dúvidas quando necessitei, pelos conhecimentos transmitidos e toda a ajuda prestada ao longo da elaboração da minha dissertação.

Ao meu coorientador, Mestre Paulo Mascarenhas, por estar sempre pronto a ajudar, pelo incentivo e boa disposição.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz por estes cinco anos nos quais tive a oportunidade de aprender e crescer.

Quero agradecer a todos os amigos que fiz durante estes anos que tornaram os meus dias mais divertidos e especiais, mesmo nas circunstâncias mais complicadas.

Ao meu namorado, José Costa, obrigada por partilhares comigo estes últimos três anos de tanto trabalho e por toda a motivação que me transmitiste. Sem ti não teria sido a mesma coisa, muito obrigada!

À minha querida família, obrigada do fundo do coração. Quero deixar um agradecimento muito especial ao meu Pai por me ter ensinado a acreditar sempre em mim e a nunca desistir dos meus sonhos, sei que ficarias muito orgulhoso. À minha Mãe, pelo carinho e paciência, por ser incansável e estar sempre pronta a ajudar-me em tudo. À minha querida Irmã. E aos meus Avós, que sempre me apoiaram em tudo.

A todos os que não menciono em particular e que de alguma forma contribuíram para o meu desenvolvimento, o meu agradecimento.

RESUMO

Introdução: Apesar da grande evolução que se tem observado na formulação dos adesivos dentários, estes continuam a sofrer degradação hidrolítica e enzimática da camada híbrida ao longo do tempo.

Objetivo: Avaliar se os monómeros resistentes à degradação, incluídos em adesivos dentários experimentais, podem melhorar a resistência adesiva a longo prazo, em comparação aos monómeros convencionais.

Materiais e métodos: Este estudo seguiu as últimas *guidelines* do método PRISMA, publicadas em 2020. A pesquisa para a revisão sistemática foi realizada em 4 bases de dados eletrônicas: PubMed/Medline, Scopus; SciELO e EMBASE, sem restrições do ano de publicação e idioma. A última pesquisa foi realizada em julho de 2022. As intervenções incluídas foram estudos *in vitro* em adesivos dentários experimentais que testaram a resistência adesiva a curto e longo prazo e a sorção e solubilidade em água, em molares humanos permanentes. As meta-análises foram realizadas usando o *Rstudio* v 1.4.1106. Foi elaborada uma tabela com a lista de classificações do risco de viés, tendo por base uma ferramenta previamente publicada para estudos laboratoriais.

Resultados: Dos 177 estudos potencialmente elegíveis, um total de 7 estudos foram incluídos. Os monómeros experimentais com acrilamidas na sua composição, demonstraram melhores resultados de resistência adesiva envelhecida, quando comparados com os controlos de metacrilato ($p < 0.05$). Os grupos experimentais tiveram um bom desempenho de sorção e solubilidade de água, à exceção do único adesivo comercial incluído neste conjunto de dados que atingiu valores muito superiores, e significativamente diferentes ($p < 0.001$).

Conclusão: É possível atingir resistência à hidrólise e aos mecanismos de degradação que existem nos adesivos dentários convencionais, adicionando monómeros com estruturas químicas resistentes à hidrólise.

Palavras-chave: resistente à degradação, adesão dentária, materiais à base de resina, meta-análise

ABSTRACT

Introduction: Despite the great evolution that has been observed in the formulation of dental adhesives, these continue to undergo hydrolytic and enzymatic degradation of the hybrid layer over time.

Objective: To assess whether degradation-resistant monomers included in experimental dental adhesives can improve long-term bond strength compared to conventional monomers.

Materials and methods: This study followed the latest PRISMA method guidelines, published in 2020. The search for the systematic review was carried out in 4 electronic databases: PubMed/Medline, Scopus, SciELO and EMBASE, without restrictions on the year of publication and language. The last survey was conducted in July 2022. Interventions included were in vitro studies on experimental dental adhesives that tested short-term and long-term bond strength and water sorption and solubility in permanent human molars. Meta-analyses were performed using Rstudio v1.4.1106. A summary table analyzing the individual risk of bias was generated, based on a previously published tool for laboratory studies.

Results: Of the 177 potentially eligible studies, a total of 7 studies were included. Experimental monomers with acrylamides in their composition showed better results of aged adhesive strength, when compared to methacrylate controls ($p<0.05$). The experimental groups had a good sorption and water solubility performance except for the only commercial adhesive included in this dataset that reached much higher values, and significantly different ($p<0.001$).

Conclusion: It is possible to achieve resistance to hydrolysis and to the degradation mechanisms that exist in conventional dental adhesives by adding monomers with chemical structures that are resistant to degradation.

Keywords: degradation-resistant, dental adhesion, resin-based materials, meta-analysis

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	13
1.	Objetivos.....	14
II.	MATERIAIS E MÉTODOS	15
1.	Pesquisa sistemática	15
2.	Crítérios de inclusão e exclusão	16
3.	Método PICO.....	17
4.	Extração de dados.....	17
5.	Risco de viés.....	18
6.	Meta-análise.....	18
III.	RESULTADOS	21
1.	Estratégia de pesquisa.....	21
2.	Sumário dos estudos - revisão sistemática	22
3.	Risco de viés.....	28
4.	Meta-análise.....	30
IV.	DISCUSSÃO	35
V.	CONCLUSÃO.....	43
VI.	PERSPETIVAS FUTURAS.....	45
VII.	BIBLIOGRAFIA	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de acordo com as diretrizes PRISMA, mostrando os passos seguidos em cada etapa da revisão sistemática. Dos 177 artigos potencialmente relevantes, após triagem, elegibilidade e inclusão, 7 permaneceram.	21
Figura 2. Gráfico da rede de tratamento em pares de resistência adesiva imediata.	30
Figura 3. Gráfico meta-analítico (forest plot) da μ TBS imediata, incluindo 7 estudos distintos e 3 controles comerciais – Adper Single Bond 1, Adper Single Bond 2 e Solobond M.	32
Figura 4. Gráfico meta-analítico (forest plot) da diferença de resistência adesiva após envelhecimento real em água destilada (6 meses), subtraindo o valor de resistência adesiva final ao inicial.	32
Figura 5. Gráfico meta-analítico (forest plot) de resistência adesiva, relativo ao envelhecimento artificial (termociclagem- 5 000 ciclos), subtraído aos valores iniciais de resistência adesiva.	33
Figura 6. Gráfico meta-analítico (forest plot) que inclui dados de solubilidade em água medidos em 4 estudos individuais.	33
Figura 7. Gráfico meta-analítico (forest plot) que inclui dados da sorção de água medida em 4 estudos individuais.	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia de pesquisa utilizada em cada base de dados para obter artigos em texto completo	15
Tabela 2. Tabela da revisão sistemática resumizando as características do estudo: autor/data, país do estudo, tamanho da amostra, monómero experimental, grupos experimentais, método de envelhecimento, período de envelhecimento e conclusões finais	23
Tabela 3. Análise do risco de viés para os 7 estudos incluídos nesta revisão sistemática, mostrados na Tabela 2	29

LISTA DE ABREVIATURAS

μTBS – resistência adesiva à microtração

1-metil HEMAM – 2-hidroxi-1-metiletil metacrilamida

2dMM – HEMAM modificado por compostos de metil no primeiro carbono (alfa)

2dMM_Hy – 2dMM com funcionalidades de metacrilatos

2EM – HEMAM modificado por compostos de etil no primeiro carbono (alfa)

2EM_Hy – 2EM com funcionalidades de metacrilatos

2-metil HEMAM – 2-hidroxi-2-metiletil metacrilamida

BAADA – N, N'-bis(acrilamida) 1,4-diazepano

BMAAPMA – N, N-Bis[(3-metilaminoacril) propil] metilamina

BMEP – bis[2-(metacriloiloxi)etil] fosfato

CBA – adesivo baseado no monómero reativo ao colagénio (CRM)

CC – catepsinas de cisteína

CMCS – carboximetil-quitosana

CRM – metacrilato de uretano terminado em isocianato

DEBAAP – N, N-Dietil-1,3-bis(acrilamida)propano

DMSO – dimetilsulfóxido

EDTA – ácido etilenodiamino tetra-acético

EgMA – eugenol metacrilato

ER – sistema adesivo etch-and-rinse

HEMA – 2-hidroxietil metacrilato

HEMA_αβ – mistura de 72% 2-hidroxi-2-metiletil metacrilamida β-substituído e 28% α-substituído 2-hidroxi 1-metiletil metacrilato

HEMAM – N-hidroxietil metacrilamida

HEMAM_Hy – N-hidroxietil metacrilamida com funcionalidades de metacrilatos

MMP – metaloproteinases da matriz

MPa – mega Pascal (unidade)

TMAAEA – Tris[(2-metilaminoacril) etil] amina

wt – peso

I. INTRODUÇÃO

Os adesivos dentários sofreram grandes alterações na sua composição química ao longo dos últimos 60 anos, com o objetivo de criar procedimentos cada vez mais simples, mas com uma ligação estável e duradoura, principalmente à dentina, um substrato bastante complexo e desafiador (Perdigão, 2020; Tezvergil-Mutluay et al., 2015). Por outro lado, a adesão ao esmalte tem-se mantido relativamente simples e eficaz desde a descoberta da técnica do condicionamento ácido e os seus benefícios, em 1955 (Buonocore, 1955).

Atualmente, a adesão ao substrato dentário pode ser realizada através da utilização de sistemas adesivos com estratégias de utilização diferentes. Os dois clássicos: *etch-and-rinse* que incluem uma etapa separada de condicionamento ácido (de dois ou três passos), e sistemas *self-etch* (de um ou dois passos) que ultrapassam esta etapa, ou mais recentemente os sistemas adesivos universais - adesivos *all-in-one* que permitem ao clínico escolher a estratégia adesiva que pode ser empregue (Perdigão et al., 2021; Vinagre & Ramos, 2016).

Apesar da enorme evolução dos adesivos dentários, alguns desafios permanecem por resolver. Especificamente, a formação da camada híbrida na dentina e a sua longevidade são repetidamente questionadas (Breschi et al., 2020; Spencer et al., 2019). A degradação da camada híbrida ocorre por dois mecanismos interdependentes e cíclicos: a degradação hidrolítica provocando a dissolução das fibrilhas de colagénio e/ou perda da integridade da rede polimérica; e a degradação enzimática do conteúdo orgânico por endopeptidases endógenas (Van Meerbeek et al., 2020). Esterases salivares também podem contribuir para a biodegradação dos polímeros (Jaffer et al., 2002).

Por um lado, embora a presença de água na dentina seja essencial para manter a estrutura da rede de colagénio e expandi-la, para ocorrer a infiltração dos monómeros de resina, quando está presente em excesso, esta pode induzir uma separação física entre os monómeros hidrofóbicos e hidrofílicos, criando canais e espaços na interface adesiva, contribuindo adicionalmente para a degradação hidrolítica e fenómenos de nanoinfiltração (Tjäderhane, 2015). Por outro lado, existe a degradação enzimática, amplamente descrita na literatura. Este tipo de degradação ocorre devido à presença de enzimas endógenas, como as metaloproteinases (MMPs) e as catepsinas de cisteína (CCs), que hidrolisam a matriz orgânica da dentina desmineralizada, causando deterioração e desarranjo na rede de colagénio (Betancourt et al., 2019). Ambos estes

fenómenos tornam a interface altamente suscetível de infiltração e ingresso bacteriano, levando a uma inevitável degradação da interface resina-dentina. A interface adesiva está, na verdade, sujeita a diferentes mecanismos de degradação, quer química, quer mecânica, pela ação de forças externas (Li et al., 2014; Sano, 2006).

A hidrólise de materiais à base de resina e a sua plastificação ocorre devido à exposição à água ou fluidos orais (De Munck et al., 2005), e também pode ser catalisada por enzimas libertadas por bactérias (Santerre et al., 2001), ou derivadas do hospedeiro (Pashley et al., 2004). Para além de stresse mecânico, oscilações da temperatura intra-oral também podem afetar a integridade da interface (Gale & Darvell, 1999). Todos estes fatores são responsáveis por um declínio na resistência adesiva dos materiais dentários, colocando em risco o tempo de vida útil das restaurações. Neste sentido têm sido realizadas investigações para o desenvolvimento de novas estratégias, como a síntese de novos monómeros com grupos químicos alternativos capazes de resistir à degradação fomentada pelo ambiente intraoral (Moszner & Hirt, 2012; Salim Al-Ani et al., 2018; Wang et al., 2018). Contudo, até à data, ainda não foi feita uma síntese desta informação pertinente. Ainda existe pouca informação sobre quais os melhores monómeros com menos suscetibilidade à degradação, bem como de dados meta-analíticos relacionados a este tema (Szczesio-Wlodarczyk et al., 2020). Tais dados permitirão a formulação de materiais com maior longevidade e taxas de sucesso clínico. Posto isto, torna-se necessário sintetizar esta informação e comparar as diferentes estratégias existentes de modo a guiar decisões clínicas com base na formulação de novos materiais dentários.

1. Objetivos

O objetivo desta investigação é a revisão sistemática da literatura sobre estudos *in vitro* que avaliaram a resistência adesiva imediata *versus* a longo prazo, em procedimentos restauradores usando materiais adesivos que contêm monómeros resistentes à degradação. A hipótese testada foi se os monómeros resistentes à degradação, incluídos em adesivos dentários experimentais, são capazes de melhorar a resistência adesiva após o envelhecimento, em comparação com monómeros convencionais.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão sistemática e meta-análise foi planeada e realizada conforme as últimas diretrizes PRISMA 2020 (Page et al., 2021). Pretende-se assim responder à seguinte questão: “Serão os monómeros resistentes à degradação, presentes em adesivos experimentais, capazes de melhorar a resistência adesiva após o envelhecimento, em comparação com monómeros convencionais?”

O protocolo da presente revisão sistemática foi registado sob o número CRD42022304393 na plataforma PROSPERO e pode ser consultado no seguinte *weblink*: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=304393.

1. Pesquisa sistemática

O período de pesquisa teve início em 28/06/2022 e a última pesquisa foi realizada em 12/07/2022. As bases de dados bibliográficas utilizadas para a pesquisa sistemática eletrónica foram: *PubMed/Medline*, *Scopus*, *EMBASE* e *SciELO*. Além disso, foi realizada uma pesquisa manual das listas de referência de estudos primários elegíveis. Não se restringiu o período de publicação nem o idioma dos artigos na pesquisa. Para cada banco de dados foi elaborada uma estratégia de pesquisa individualizada (Tabela 1). Os resultados da pesquisa inicial foram importados para o *Mendeley Desktop software* v. 1.19.8 para remover os duplicados.

Tabela 1. Estratégia de pesquisa utilizada em cada base de dados para obter artigos em texto completo.

Base de dados	Estratégia de pesquisa
PubMed/Medline	(“degradation resistant” OR “ester free” OR “hydroly* resistan*” OR “ether based” OR “hydrolytic stability” OR “methacrylamide based” OR “ether linkage” OR “ether group”) AND (resin OR adhes* OR “dentin bonding agent” OR “dental polymer” OR “dental adhes*”) AND (dentin* OR “hybrid layer”) AND (bond* OR “bond strength” OR “tensile strength” OR “bond interface” OR “aging”)

Scopus	TITLE-ABS-KEY ((“degradation resistant”) OR (“ester free”) OR (“hydroly* resistan*”) OR (“ether based”) OR (“hydrolytic stability”) OR (“methacrylamide based”) OR (“ether linkage”) OR (“ether group”)) AND ((“resin”) OR (adhes*) OR (“dentin bonding agent”) OR (“dental polymer”) OR (“dental adhes*”)) AND ((dentin*) OR (“hybrid layer”)) AND ((bond*) OR (“bond strength”) OR (“tensile strength”) OR (“bond interface”) OR (“aging”))
SciELO	((degradation resistant) OR (ester free) OR (hydroly* resistan*) OR (ether based) OR (hydrolytic stability) OR (methacrylamide based) OR (ether linkage) OR (ether group)) AND ((resin) OR (adhes*) OR (dentin bonding agent) OR (dental polymer) OR (dental adhes*)) AND ((dentin*) OR (hybrid layer)) AND ((bond*) OR (bond strength) OR (tensile strength) OR (bond interface) OR (aging))
EMBASE	((“degradation resistant” or “ester free” or “hydroly* resistan*” or “ether based” or “hydrolytic stability” or “methacrylamide based” or “ether linkage” or “ether group”) and (resin or adhes* or “dentin bonding agent” or “dental polymer” or “dental adhes*”) and (dentin* or “hybrid layer”) and (bond* or “bond strength” or “tensile strength” or “bond interface” or “aging”))

2. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram estudos *in vitro* que incluíram novos monómeros experimentais, em materiais adesivos, e que testaram a resistência adesiva a curto e longo prazo e a sorção de água. Estes estudos laboratoriais tiveram de ser realizados em molares humanos permanentes ou decíduos. As intervenções incluídas foram restaurações adesivas, em dentina, que testaram um novo monómero, desenvolvido com uma estratégia resistente à degradação. Foram incluídos apenas estudos que tivessem um grupo controlo de comparação (com sistemas adesivos convencionais ou adesivos experimentais com monómeros convencionais).

Todos os estudos não laboratoriais, ou estudos que apenas testaram a resistência adesiva a curto prazo, que utilizaram dentes bovinos, ou sem grupos de controlo foram excluídos. Além disso, se algum dos estudos não realizou medições de resistência adesiva de tração, microtração, cisalhamento ou microcisalhamento, também foram excluídos da síntese.

3. Método PICO

Foi seguido o método PICO para responder à pergunta de investigação:

P - Dentes humanos permanentes ou decíduos com restaurações adesivas realizadas em dentina

I - Restaurações realizadas com adesivos experimentais que contenham monómeros resistentes à degradação

C - Restaurações realizadas com resinas que contenham monómeros convencionais

O - Resistência adesiva à microtração (μ TBS) e cisalhamento imediata e após envelhecimento e estabilidade hidrolítica nas formulações de materiais

4. Extração de dados

Os dados extraídos da pesquisa preliminar foram examinados, aplicando os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos posteriormente. Foi realizada uma revisão do título e resumo e o texto completo foi recuperado e analisado dos artigos considerados potencialmente elegíveis. Os dados extraídos foram registados numa folha pré-construída utilizando o Microsoft Excel 365 v.16 para Microsoft (Microsoft, Redmond, Washington, EUA).

Os dados extraídos de cada estudo primário elegível incluem: autores/data de publicação, intervenção e objetivo, tamanho amostral, grupos experimentais envolvidos e materiais utilizados, resultados de resistência adesiva (a curto e longo prazo), tipo de teste de resistência adesiva, tipo de envelhecimento e duração e principais conclusões do estudo.

Para os artigos que apresentavam as informações em forma de gráfico, a média e o desvio padrão foram obtidos utilizando o *software WebPlotDigitizer v 4.5*.

5. Risco de viés

Foi realizada a medição do risco de viés e como não existem ferramentas padrão para a avaliação do risco de viés, para este tipo de estudos laboratoriais, uma ferramenta anteriormente publicada foi utilizada (Delgado et al., 2022). Esta ferramenta inclui os seguintes grupos de viés: viés no planeamento e alocação (aleatorização adequada e cálculo do tamanho da amostra), viés na preparação da amostra/espécime, viés na avaliação dos resultados e viés no tratamento de dados e comunicação de resultados.

Foi elaborada uma tabela resumindo os resultados do risco de viés e incluída na revisão sistemática. Cada pergunta foi respondida como “reportado”, “insuficientemente reportado”, “não reportado” ou “não aplicável”. Não foi produzido um resumo geral da classificação do risco de viés, uma vez que para este tipo de estudos tal classificação não é recomendada (Kennedy et al., 2019), mas deverá constar apenas uma lista de verificação de cada critério.

6. Meta-análise

Para permitir uma comparação rápida e direta entre os monómeros experimentais e as formulações adesivas resultantes, foi planeada uma meta-análise de resultados quantitativos, tais como resistência adesiva imediata e envelhecida, mas também sorção de água e solubilidade (quando os dados estavam disponíveis). Todos os procedimentos meta-analíticos relacionados com os cálculos do tamanho dos efeitos e a modelagem dos efeitos aleatórios (método da máxima verosimilhança restrita) foram feitos usando as ferramentas disponíveis para o efeito no pacote “*metafor*” (Viechtbauer, 2010) no *software Rstudio* versão 1.4.1106. Os dados relativos aos tratamentos foram ajustados para as correlações intra e entre estudos através da inclusão de uma matriz de covariância não estruturada no modelo multivariado. Esta abordagem foi seguida porque a estrutura de dados, onde os tratamentos eram quase sempre exclusivos de um único estudo, formavam sub-redes desconectadas, não permitindo a execução de uma meta-análise em rede tradicional. O gráfico da rede de tratamento foi construído na plataforma online *Metainsight* (Owen et al., 2019), enquanto os gráficos meta-analíticos (*forest plots*) foram projetados no Microsoft Excel 365 v.16 para Microsoft (Microsoft, Redmond,

Washington, EUA). Para cada meta-análise, o teste Z avaliou a significância de cada efeito de tratamento contra o efeito nulo, enquanto o teste *HSD de Tukey* avaliou as diferenças entre os efeitos de todas as combinações de pares de tratamentos. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se o teste associado apresentasse $p < 0.05$. Os resultados iniciais de resistência adesiva média (em μTBS), e a solubilidade dos materiais de tratamento e a capacidade de absorção de água, com as incertezas associadas, foram utilizados para ajustar a meta-análise, onde as estimativas médias multivariadas foram obtidas a partir da evidência direta. Para obter os resultados de resistência adesiva diferencial, os resultados de envelhecimento obtidos no período de 6 meses ou pelo envelhecimento por termociclagem foram subtraídos pelos valores iniciais imediatos de 24 ou 48 horas.

III. RESULTADOS

1. Estratégia de pesquisa

Foram encontrados um total de 177 referências potencialmente relevantes a partir das 4 bases de dados utilizadas. Posteriormente, foi elaborado um fluxograma delineando o processo de seleção dos estudos conforme o PRISMA (Page et al., 2021). Após a remoção dos duplicados, 120 artigos foram selecionados para a triagem inicial. Após a leitura do título e resumo, sobrou um total de 30 estudos elegíveis para leitura integral, incluídos 4 estudos da pesquisa manual (Fugolin et al., 2020a, 2020b; Gong et al., 2019; Guo et al., 2020). Destes 30, 23 estudos foram excluídos, uma vez que 11 apenas testaram a resistência adesiva imediata (24 ou 48 h), 4 usaram dentes de bovino e 8 não realizaram medições de resistência adesiva à tração, microtração, cisalhamento ou microcisalhamento. Assim, um total de 7 estudos foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise (Figura 1).

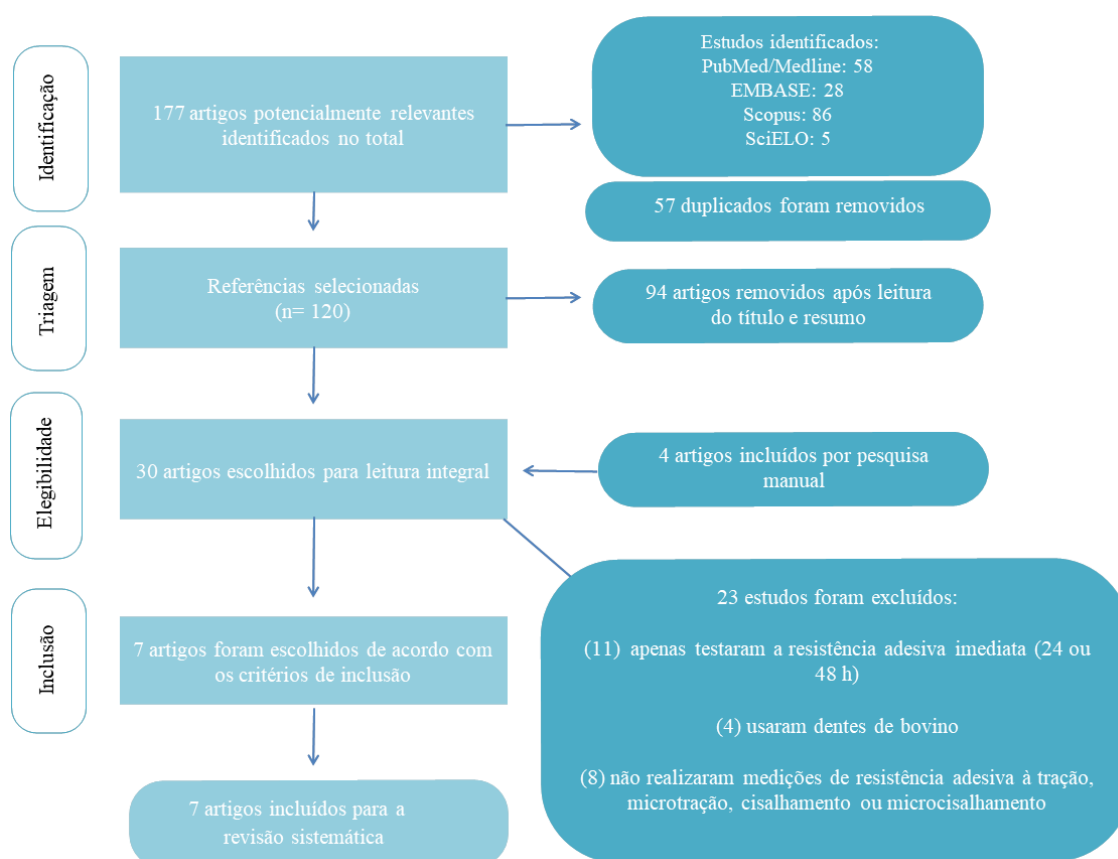


Figura 1. Fluxograma de acordo com as diretrizes PRISMA, mostrando os passos seguidos em cada etapa da revisão sistemática. Dos 177 artigos potencialmente relevantes, após triagem, elegibilidade e inclusão, 7 permaneceram.

2. Sumário dos estudos - revisão sistemática

Todos os sete estudos apresentaram uma maior resistência adesiva dos adesivos experimentais que foram formulados, em comparação com os grupos de controlo. Três estudos tiveram uma menor sorção de água e solubilidade (Alkattan et al., 2022; Fugolin et al., 2020a; Zhao et al., 2021), enquanto um estudo teve resultados mais elevados de sorção de água (Fugolin et al., 2020b). O método de envelhecimento variou desde o armazenamento em água (água destilada) até à termociclagem (5.000 ciclos ou 30.000 ciclos). Todos estes resultados e os dados extraídos de cada estudo, tal como mencionado em II.4 (extração de dados), podem ser visualizados na Tabela 2.

Tabela 2. Tabela de síntese da revisão sistemática resumindo as características do estudo: autor/data, país do estudo, tamanho da amostra, monómero experimental, grupos experimentais, método de envelhecimento, período de envelhecimento e conclusões finais.

Autor	País	Dimensão amostral	Monómero experimental	Grupo Experimental	Método de envelhecimento	Período de envelhecimento	Conclusões
1.(Fugolin et al. 2020a)	Estados Unidos	n=6	2-hidroxietil metacrilato (HEMA) N-hidroxietil metacrilamida (HEMAM) N-hidroxietil metacrilamida com funcionalidades de metacrilatos (HEMAM Hy) HEMAM modificado por compostos de metil no primeiro carbono (alfa) (2dMM) 2dMM com funcionalidades de metacrilatos (2dMM Hy) HEMAM modificado por compostos de etil no primeiro carbono (alfa) (2EM) 2EM com funcionalidades de metacrilatos (2EM Hy)	Grupo de controle: Adper Single Bond [ER] (3M ESPE) Exp_1: Adesivo experimental com 2-hidroxietil metacrilato (HEMA_3) Exp_2: Adesivo experimental com 2-hidroxietil metacrilamida (HEMAM_3) Exp_3: Adesivo experimental com HEMAM Hy (HEMAM_Hy) Exp_4: Adesivo experimental com 2dMM (2dMM) Exp_5: Adesivo experimental com 2dMM Hy (2dMM_Hy) Exp_6: Adesivo experimental com 2EM (2EM) Exp_7: Adesivo experimental com 2EM Hy (2EM_Hy)	Armazenamento em água	6 meses	As versões híbridas metacrilato/metacrilamida apresentaram valores mais baixos de sorção e solubilidade de água. Os valores de μ TBS entre as 48 h e os 6 meses foram reduzidos apenas para o material HEMA e ambos os materiais 2dMM.
2.(Fugolin et al. 2020b)	Estados Unidos	n=6	N, N-Dietil-1,3-bis(acrilamida)propano (DEBAAP) N, N-Bis[(3-metilaminoacril) propil] metilamina (BMAAPMA)	Grupo de controle: Adper Single Bond 2 [ER] (3M ESPE) Exp_1: Adesivo experimental com 2-hidroxietil metacrilato (HEMA_2) Exp_2: Adesivo experimental com DEBAAP (DEBAAP) Exp_3: Adesivo experimental com BMAAPMA (BMAAPMA)	Armazenamento em água (água destilada)	6 meses	Os materiais contendo acrilamida apresentaram uma maior estabilidade da resistência adesiva interfacial em comparação com o controle de metacrilato e

			Tris[(2-metilaminoacril) etil] amina (TMAAEA) N, N'-bis(acrilamida) 1,4-diazepano (BAADA)	Exp_4: Adesivo experimental com TMAAEA (TMAAEA) Exp_5: Adesivo experimental com BAADA (BAADA)			demonstraram uma maior sorção de água.
3.(Fugolin et al. 2021)	Estados Unidos	n=6	2-hidroxietil metacrilamida (HEMAM) 2-hidroxi-1-metiletil metacrilamida (1-metil HEMAM) 2-hidroxi-2-metiletil metacrilamida (2-metil HEMAM)	Grupo de controle: Adper Single Bond [ER] (3M ESPE, St. Paul, MN, USA) Exp_1: Adesivo experimental com 2-hidroxietil metacrilato (HEMA_1) Exp_2: Adesivo experimental com 72% 2-hidroxi-2-metiletil metacrilamida β-substituído e 28% α-substituído 2-hidroxi 1-metiletil metacrilato (HEMA α-β mixture) Exp_3: Adesivo experimental com 2-hidroxietil metacrilamida (HEMAM_1) Exp_4: Adesivo experimental com 1-metil HEMAM (1methyl_HEMAM) Exp_5: Adesivo experimental com 2-metil HEMAM (2methyl_HEMAM)	Armazenamento em água (água destilada)	6 meses	As metacrilamidas apresentaram maior resistência à hidrólise e maior resistência adesiva do que os metacrilatos análogos.
4.(Yu et al. 2021)	China	N=10	Adesivo baseado no monómero reativo ao colagénio (CBA)	Grupo de controle_1: Solobond M [ER] (VOCO) + ácido fosfórico + técnica <i>Dry Bonding</i> (SolobondM_PA_DryBonding) Grupo de controle_2: Solobond M [ER] (VOCO) + ácido fosfórico + técnica <i>Wet Bonding</i> (SolobondM_PA_WetBonding) Grupo de controle_3: Solobond M [ER] (VOCO) + 1 wt% de carboximetil-quitosana (CMCS) +	Termociclagem	30 000 ciclos	O esquema adesivo contendo CMCS e CBA alcançou uma promissora resistência adesiva e durabilidade à dentina, quando utilizado com a técnica de <i>dry-bonding</i> .

				técnica <i>Dry Bonding</i> (SolobondM_1%CMS_DryBonding) Grupo de control_4: SolobondM [ER] (VOCO) + 1 wt% de carboximetil-quitosana (CMCS) + técnica <i>Wet Bonding</i> (SolobondM_1%CMS_WetBonding) Exp_1: Adesivo experimental com CBA + ácido fosfórico + técnica <i>Dry Bonding</i> (CBA_PA_DryBonding) Exp_2: Adesivo experimental com CBA + ácido fosfórico + técnica <i>Wet Bonding</i> (CBA_PA_WetBonding) Exp_3: Adesivo experimental com CBA + 1 wt% de carboximetil-quitosana (CMCS) + técnica <i>Dry Bonding</i> (CBA_1%CMS_DryBonding) Exp_4: Adesivo experimental com CBA + 1 wt% de carboximetil-quitosana (CMCS) + técnica <i>Wet Bonding</i> (CBA_1%CMS_WetBonding)			
5.(Zhao et al. 2021)	China	n=9	Derivados de urushiol	Grupo de controle: Adper Single Bond 2 [ER] (3M, St. Paul, MN, USA). Exp_1: Adesivo experimental com 55 wt% de derivado de urushiol e 45 wt% de HEMA (Urushiol_55%) Exp_2: Adesivo experimental com 60 wt% de derivado de urushiol e 40 wt% de HEMA (Urushiol 60%) Exp_3: Adesivo experimental com 65 wt% de derivado de urushiol e 35 wt% de HEMA (Urushiol 65%)	Termociclagem	5 000 ciclos	A sorção/solubilidade de água do novo monómero derivado de urushiol foi significativamente menor, enquanto as μ TBS foram maiores em comparação com o grupo de controle.

				Exp_4: Adesivo experimental com 70 wt% de derivado de urushiol e 30 wt% de HEMA (Urushiol 70%)			
6.(Alkattan et al. 2022)	Inglaterra	n=6	Eugenol metacrilato (EgMA)	Grupo de controlo: Adesivo experimental sem eugenol metacrilato (EgMA_0) Exp_1: Adesivo experimental com eugenol metacrilato na concentração de 10 wt% (EgMA_10) Exp_2: Adesivo experimental com eugenol metacrilato na concentração de 20 wt% (EgMA_20)	Armazenamento em água (água destilada)	6 meses	Concentrações mais elevadas de EgMA no adesivo demonstraram significativamente menor sorção e solubilidade de água e maior durabilidade da união após o envelhecimento.
7.(Zhao et al. 2022)	China	n=6	Derivados de urushiol	Grupo de controlo: Adper Single Bond 2 [ER] (3M, St. Paul) Exp_1: Primer experimental com Etanol (Ethanol_Only) Exp_2: Primer experimental com urushiol na concentração de 0.1 wt % dissolvido em etanol (Ethanol_Urushiol0.1%) Exp_3: Primer experimental com urushiol na concentração de 0.5 wt % dissolvido em etanol (Ethanol_Urushiol0.5%) Exp_4: Primer experimental com urushiol na concentração de 0.7 wt % dissolvido em etanol (Ethanol_Urushiol0.7%) Exp_5: Primer experimental com urushiol na concentração de 1 wt % dissolvido em etanol (Ethanol_Urushiol1%) Exp_6: Primer experimental com DMSO (DMSO_Only)	Termociclagem	5 000 ciclos	A aplicação do <i>primer</i> de urushiol melhorou a resistência adesiva, principalmente após o envelhecimento.

				Exp_7: Primer experimental com urushiol na concentração de 0.1 wt % dissolvido em DMSO (DMSO_Urushiol0.1%) Exp_8: Primer experimental com urushiol na concentração de 0.5 wt % dissolvido em DMSO (DMSO_Urushiol0.5%) Exp_9: Primer experimental com urushiol na concentração de 0.7 wt % dissolvido em DMSO (DMSO_Urushiol0.7%) Exp_10: Primer experimental com urushiol na concentração de 1 wt % dissolvido em DMSO (DMSO_Urushiol1%)			
ER= <i>Etch-and-rinse</i> ; μ TBS= resistência adesiva à microtração							

3. Risco de viés

O risco de viés e os fatores considerados para a análise são apresentados na Tabela 3. Para os 7 estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise, um grupo de controlo estava presente e relatado em todos os estudos, enquanto em nenhum deles foi encontrado qualquer cálculo do tamanho amostral. Além disso, em relação ao viés no planeamento e alocação, a aleatorização correta das amostras não foi reportada em 5 de 7 estudos (Alkattan et al., 2022; Fugolin et al., 2020a, 2020b, 2021; Yu et al., 2021). O operador de teste ter sido cego ao ensaio realizado, não foi relatado em nenhum dos estudos. Em quatro dos estudos (Fugolin et al., 2020a, 2020b, 2021; Zhao et al., 2022) foram levantadas dúvidas quanto a um relato suficiente da análise estatística, enquanto o relato de todos os resultados esperados foi insuficiente em Fugolin et al. (2020a, 2020b, 2021), Yu et al. (2021) e em Zhao et al. (2022).

Tabela 3. Análise do risco de viés para os 7 estudos incluídos nesta revisão sistemática, mostrados na Tabela 2.

Autor	D1: Viés no planeamento e alocação			D2: Viés na preparação da amostra		D3: Viés na avaliação dos resultados		D4: Viés no tratamento de dados	
	Grupo de controlo	Cálculo do tamanho da amostra	Aleatorização adequada da amostra	Condições experimentais idênticas	Padronização de amostras e materiais	Procedimentos de teste/resultados adequados e padronizados	Ensaio cegos para o operador de teste	Análise estatística apropriada	Relato correto dos resultados
Fugolin et al. (2020)a	Reportado	Não reportado	Não reportado	Reportado	Reportado	Insuficientemente reportado	Não reportado	Insuficientemente reportado	Insuficientemente reportado
Fugolin et al. (2020)b	Reportado	Não reportado	Não reportado	Reportado	Reportado	Insuficientemente reportado	Não reportado	Insuficientemente reportado	Insuficientemente reportado
Fugolin et al. (2021)	Reportado	Não reportado	Não reportado	Reportado	Reportado	Insuficientemente reportado	Não reportado	Insuficientemente reportado	Insuficientemente reportado
Yu et al. (2021)	Reportado	Não reportado	Não reportado	Insuficientemente reportado	Reportado	Insuficientemente reportado	Não reportado	Reportado	Insuficientemente reportado
Zhao et al. (2021)	Reportado	Não reportado	Insuficientemente reportado	Insuficientemente reportado	Reportado	Insuficientemente reportado	Não reportado	Reportado	Reportado
Alkattan et al. (2022)	Reportado	Não reportado	Não reportado	Insuficientemente reportado	Reportado	Insuficientemente reportado	Não reportado	Reportado	Reportado
Zhao et al. (2022)	Reportado	Não reportado	Insuficientemente reportado	Insuficientemente reportado	Insuficientemente reportado	Não reportado	Não reportado	Insuficientemente reportado	Insuficientemente reportado

4. Meta-análise

Não foi possível executar uma meta-análise em rede tradicional, uma vez que os tratamentos eram quase sempre exclusivos de um único estudo, formando assim sub-redes desconectadas, como representado na Figura 2. Esta figura mostra os diferentes tratamentos enquadrados nos respectivos estudos. As dimensões das esferas são proporcionais à dimensão das amostras, permitindo assim avaliar que tratamentos têm resultados, baseados em amostras maiores e mais representativas e quais são representados por amostras mais pequenas.

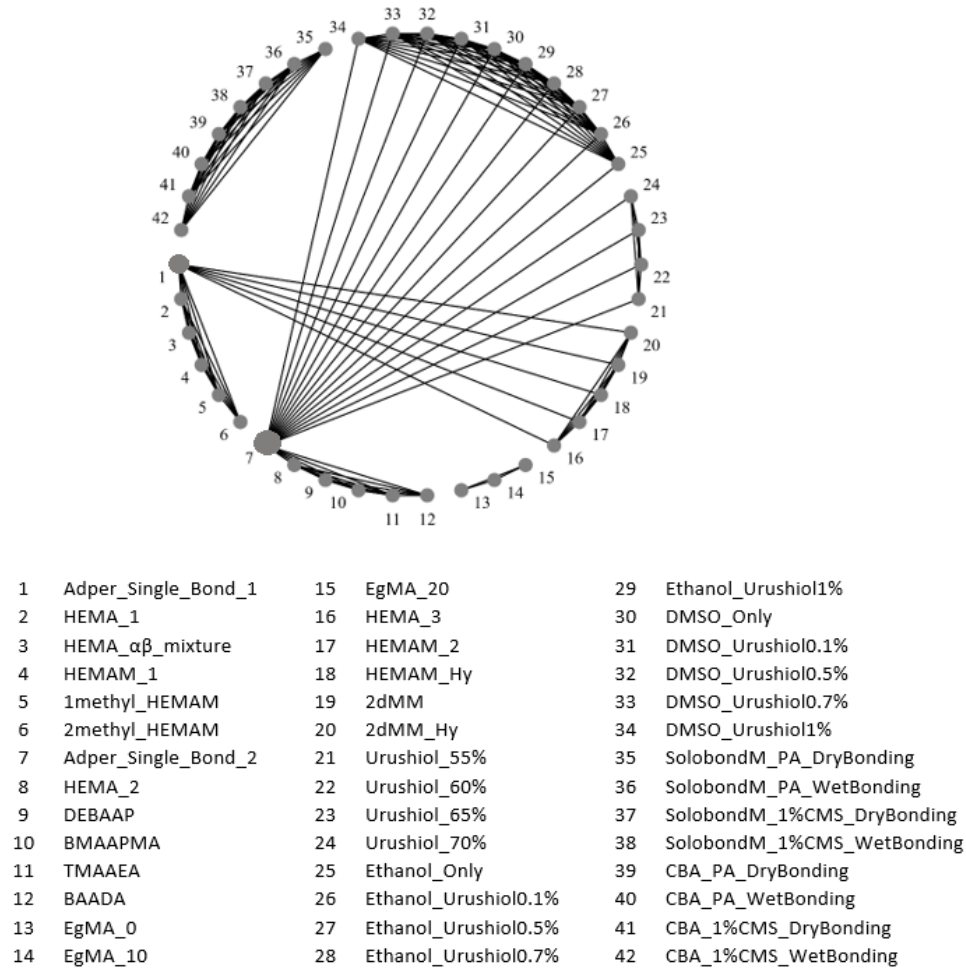


Figura 2. Gráfico da rede de tratamento em pares de resistência adesiva imediata.

Dos 7 estudos selecionados para a revisão sistemática, quatro deles (Alkattan et al., 2022; Fugolin et al., 2020a, 2020b, 2021) compreenderam 6 meses de envelhecimento em água destilada e dois (Zhao et al., 2021, 2022) aplicaram 5.000 ciclos de termociclagem num

modelo de envelhecimento artificial. Um dos estudos empregou o envelhecimento artificial usando 30.000 ciclos de termociclagem. Este último não foi incluído na meta-análise, pois não havia nenhum outro estudo com um qual fosse possível comparar (Yu et al., 2021).

Para a primeira análise (resistência adesiva imediata), foram considerados 42 conjuntos de dados, que no total pertenciam a 7 estudos diferentes (Figura 3). Estes grupos variaram em resistência adesiva entre 17 e 65 mega Pascal (MPa), com monómeros de urushiol em concentrações mais altas, alcançando maiores valores de resistência adesiva, mas também os monómeros de metacrilamida quando, respetivamente, comparados aos grupos de controlo.

Para a segunda análise, foi comparada a resistência adesiva após 6 meses de envelhecimento, subtraindo-se os valores iniciais de resistência adesiva imediata. Foram considerados 20 conjuntos de dados, com 4 estudos incluídos (Figura 4). Podem ser observados intervalos de confiança mais amplos, associados à incerteza, embora seja possível verificar que os monómeros de acrilamida apresentaram diferenças de resistência adesiva muito menor, após o envelhecimento, em comparação com os controlos de metacrilato. Monómeros como derivados de HEMA mostraram resistência adesiva envelhecida instável.

Para a terceira análise (envelhecimento artificial vs. resistência adesiva imediata), 15 conjuntos de dados foram considerados, embora tenham sido incluídos 2 estudos (Figura 5). O grupo Ethanol_Urushiol0,7% foi o único grupo que não apresentou uma diminuição estatisticamente significativa em relação ao controlo (marcado como zero), representando os dados da resistência adesiva imediata. Apenas o dimetilsulfóxido (DMSO), sem a adição de qualquer monómero hidroliticamente estável, apresentou o pior desempenho, significativamente diferente de todos os demais, enquanto o grupo controlo Adper Single Bond 2 foi semelhante à maioria dos tratamentos, exceto ao urushiol a 0,7 e 1% combinado com etanol, que apresentaram melhores resultados.

Uma análise separada foi realizada para a solubilidade em água (Figura 6) e sorção de água (Figura 7), uma vez que o objetivo deste trabalho também foi relatar dados que ajudassem a avaliar a estabilidade hidrolítica das formulações adesivas experimentais. Para ambas as análises, 4 estudos e 21 conjuntos de dados foram incluídos. A sorção de água e a solubilidade em água do único adesivo comercial incluído neste conjunto de

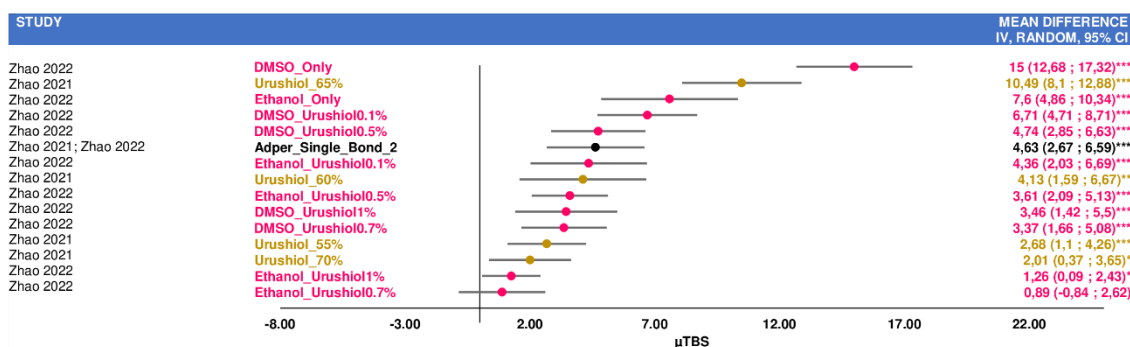


Figura 5. Gráfico meta-analítico (*forest plot*) de resistência adesiva, relativo ao envelhecimento artificial (termociclagem- 5 000 ciclos), subtraído aos valores iniciais de resistência adesiva.

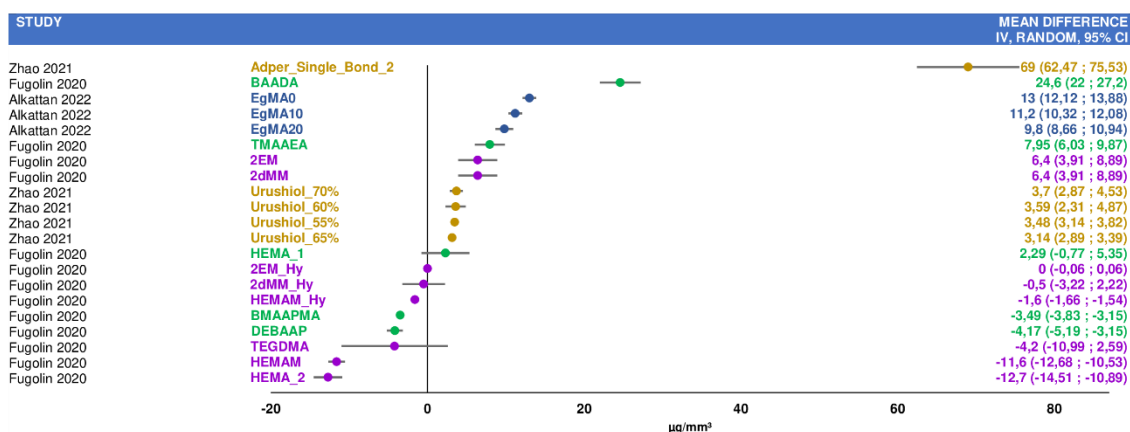


Figura 6. Gráfico meta-analítico (*forest plot*) que inclui dados de solubilidade em água medidos em 4 estudos individuais.

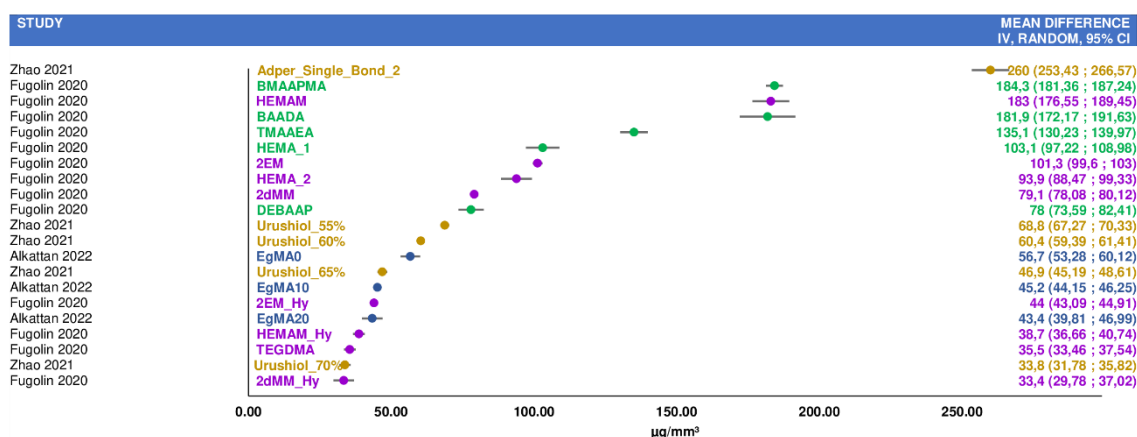


Figura 7. Gráfico meta-analítico (*forest plot*) que inclui dados da sorção de água medida em 4 estudos individuais.

IV. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática e meta-análise analisaram os dados de estudos *in vitro* que avaliaram a medida da resistência adesiva imediata *versus* a longo prazo (6 meses de envelhecimento real em água destilada ou termociclagem) em procedimentos restauradores adesivos usando monómeros experimentais resistentes à degradação. Observou-se que os monómeros recuperados nos estudos elegíveis foram, na maioria dos casos, capazes de melhorar a resistência adesiva após o envelhecimento, em comparação aos seus homólogos convencionais. Assim, a hipótese formulada e a questão de pesquisa no presente estudo foram aceites.

A degradação hidrolítica é considerada uma das principais razões para a biodegradação de materiais à base de resina, principalmente dentro da camada híbrida na dentina, contribuindo para a redução dos valores de resistência adesiva ao longo do tempo e, conseqüentemente, um curto tempo de vida dos compósitos à base de resina (Decha et al., 2019; Frassetto et al., 2016). Esta degradação prematura ocorre porque a maioria dos monómeros convencionais são materiais à base de metacrilato que contêm ligações éster, altamente propensas à hidrólise (Fugolin & Pfeifer, 2017). A sorção/solubilidade geral de água da mistura adesiva polimérica também diminui a estabilidade dos adesivos dentários (Delaviz et al., 2014).

Para contornar este problema, foi sugerida a incorporação de monómeros com uma estrutura química melhorada, como monómeros isentos de ésteres, na matriz orgânica. Como tal, esta revisão sistemática incluiu estudos que propuseram diferentes monómeros. Estes incluem metacrilamidas secundárias com um grupo hidroxila, que são HEMAM, 1-metil HEMAM, 2-metil HEMAM, 2EM e 2dMM, acrilamidas multifuncionais como, BMAAPMA, TMAAEA, BAADA e DEBAAP e metacrilamidas híbridas com funcionalidades de metacrilatos: HEMAM_Hy, 2dMM_Hy e 2EM_Hy. Apesar de sua menor reatividade e elevada hidrofilicidade, que levou a valores mais baixos para alguns parâmetros mecânicos, as formulações experimentais de adesivos dentários que incluem alternativas aos metacrilatos, como as metacrilamidas, apresentam características interessantes. Uma vez que têm ligações amida mais estáveis que as tradicionais éster, demonstrando uma notável estabilidade de ligação à dentina a longo prazo, estabelecendo-se como uma opção promissora para a concepção de adesivos hidroliticamente estáveis (Fugolin et al., 2019; Rodrigues et al., 2018).

O urushiol foi utilizado como monómero principal, como resultado da sua maior resistência à água devido à sua estrutura química composta por uma longa cadeia alquílica e um anel benzênico (Cho et al., 2015; Jeong et al., 2016), além de possuir qualidades antibacterianas e antioxidantes (Suk et al., 2010). Constituindo a base para monómeros derivados, analisados em dois dos estudos incluídos nesta revisão.

No estudo de Alkattan et al. (2022), foi relatada a utilização de um primer experimental incorporando BMEP (Alkattan et al., 2021) e um adesivo contendo EgMA, na formulação de um sistema adesivo *self-etch* de dois passos, a fim de fornecer um adesivo com atividade antibacteriana duradoura que seja quimicamente estável.

Paralelamente, em 2019, Xu et al. sintetizaram um precursor de metacrilato de uretano com uma terminação de isocianato, conhecido como monómero reativo ao colagénio (CRM). Este aparenta uma capacidade de se ligar quimicamente ao colagénio da dentina através de ligações covalentes e de hidrogénio, tanto em condições húmidas como secas. Adicionalmente, em 2021, Yu et al. projetaram um adesivo (CBA) baseado no monómero reativo ao colagénio (CRM), com o objetivo de que, quando usado em conjunto com a técnica de desmineralização extrafibrilar baseada em carboximetil-quitosana (CMCS) que compreende produtos químicos quelantes, como a quitosana (Gu et al., 2019) e glicol quitosana-EDTA (Guo et al., 2019), aumentariam a resistência adesiva à dentina. Foi utilizado CMCS comercialmente disponível, pois o seu grupo carboxílico pode aumentar a solubilidade em água da quitosana (Guibal, 2004). Todos estes mencionados foram os monómeros incluídos na revisão e posterior meta-análise.

Voltando aos resultados de resistência adesiva imediata e envelhecida, diferentes monómeros apresentaram perfis de envelhecimento de resistência adesiva distintos. As metacrilamidas e híbridos de metacrilamida testados por Fugolin et al. (2020a, 2020b, 2021) mostraram diferenças de resistência adesiva substancialmente menores após o envelhecimento, quando comparados aos controlos de metacrilato. No estudo de Fugolin et al. (2020a), esperava-se que a incorporação de moléculas bifuncionais nas formulações aumentasse a μ TBS. Entre as 48 h e 6 meses, a μ TBS diminuiu para todos os materiais, e o HEMA_3 e dois compostos 2dMM tiveram um declínio estatisticamente significativo, enquanto o HEMAM_2 apresentou a menor redução da resistência adesiva. Estudos revelaram que as amidas podem criar ligações de hidrogénio com determinados locais do colagénio, o que pode ter ajudado a fortalecer o substrato (Tatiana et al., 2018). Além

disso, a ligação amida é mais forte que a dos metacrilatos, uma vez que formam uma ligação dupla resultante da doação de pares de nitrogénio livre de um eletrão para a ligação N-C (Kovács et al., 2018; Nishiyama et al., 2001). A presença de um átomo de oxigénio nos metacrilatos, comparativamente ao átomo de nitrogénio nas amidas, leva a uma maior suscetibilidade à hidrólise (DeRuiter, 2005). Isto poderia explicar a razão por trás da estabilidade da ligação após o envelhecimento das metacrilamidas. Em comparação ao HEMA_2 e ao controlo comercial, Adper Single Bond 2, todas as multiacrilamidas avaliadas apresentaram resultados de μ TBS maiores às 24 horas (com exceção do BMAAPMA, que apresentou μ TBS estatisticamente semelhante ao controlo comercial). Além disso, após 6 meses de armazenamento, o TMAAEA apresentou valores negativos de μ TBS, o que significa que obteve valores de resistência adesiva maiores após o envelhecimento do que no início, portanto a resistência aumentou (Fugolin et al., 2020b). Estes resultados, em relação ao TMAAEA, não eram esperados, pois a resistência adesiva tende a diminuir ao longo do tempo. No entanto, isto pode ser explicado pelo facto deste monómero ser trifuncional, enquanto os restantes monómeros deste estudo são difuncionais, apresentando deste modo uma rede reticulada mais densa, o que o torna mais hidrofóbico, repelindo deste modo o ataque hidrolítico (Spencer & Wang, 2002). A polimerização pode ter ocorrido de forma gradual, entre o início do teste e o final, até que todos os monómeros se tenham convertido em uma rede polimérica. Na presença desta extensão de polimerização, as propriedades da interface adesiva melhoram, visto que contribuem para uma maior coesão na interface adesiva (Mayinger et al., 2021).

Relativamente à HEMA_ $\alpha\beta$ _, os autores explicam que as substituições dos grupos laterais nos carbonos α e β podem ter levado a uma rede polimérica mal compactada com propriedades mecânicas reduzidas, o que poderia explicar a baixa μ TBS (Pfeifer et al., 2011). Aos 6 meses, os derivados HEMA (HEMA_1 e HEMA_ $\alpha\beta$ _) apresentaram resistência adesiva instável, o que mais uma vez destaca a resistência à degradação das metacrilamidas alternativas.

Zhao et al. (2021) sintetizaram um novo derivado de urushiol fotopolimerizável com um tempo de polimerização descrito pelos autores como imediato, para a aplicação em adesivos dentários. Tal facto permanece por ser estudado. O urushiol tem sido usado principalmente na medicina dentária devido às suas características antibacterianas, deixando as suas outras propriedades inexploradas. Ao criar adesivos *etch-and-rinse*, várias concentrações de derivados de urushiol foram usadas em substituição ao Bis-GMA

(Zhao et al., 2021). Curiosamente, o urushiol_65% apresentou os maiores valores de resistência adesiva imediata e os piores após o envelhecimento, enquanto todos os outros seguiram uma tendência semelhante após o envelhecimento. Os autores combinaram urushiol com HEMA, um monómero conhecido por auxiliar na difusão e interpenetração da resina na dentina desmineralizada. Provavelmente há uma concentração ideal de urushiol/HEMA na qual os valores de resistência adesiva imediata são aumentados (Carvalho et al., 2003), embora devido à alta percentagem de HEMA, a formulação de urushiol_65% mostrou uma diminuição acentuada após o envelhecimento. Isto também pode ter sido potenciado por um menor grau de polimerização (menor grau de conversão). Ao aumentar a concentração de urushiol, esperava-se mais hidrofobicidade, levando assim a uma maior estabilidade de ligação nesta formulação. Num outro estudo, de Zhao et al. (2022), *primers* de urushiol dissolvidos em DMSO ou etanol, foram sintetizados. O DMSO foi documentado como um solvente multifuncional (Tjäderhane et al., 2013), totalmente miscível na maioria dos monómeros adesivos (Geurtsen et al., 1998) e capaz de modificar a estrutura do colagénio desmineralizado (Vishnyakov et al., 2001). Também pode aumentar a eficácia da ligação em condições secas e húmidas, permitindo maior penetração do adesivo na matriz de colagénio exposta (Zhang et al., 2022). Devido à capacidade do DMSO de quebrar a tendência auto-associativa da água, ele também pode reduzir o número de moléculas de água aprisionadas entre as cadeias poliméricas. O relativo decréscimo da água livre eliminaria ou diminuiria a degradação hidrolítica dos adesivos (Vishnyakov et al., 2001). A melhoria da camada híbrida causada pelo DMSO ainda não é totalmente compreendida, embora alguns mecanismos tenham sido sugeridos para explicar o maior desempenho de ligação resina-dentina que provoca (Stape et al., 2021). De acordo com alguns estudos, o etanol endurece o colagénio desmineralizado, mantendo as lacunas interfibrilares na rede de colagénio, permitindo assim a infiltração de monómeros de resina hidrofóbica. Como resultado, é possível criar uma camada híbrida hidrofóbica de alto grau que tenha durabilidade e força de ligação (Maciel et al., 1996), compatível com uma melhor interpenetração durante o procedimento adesivo. Isto pode correlacionar-se com os resultados deste estudo. Ambas as estratégias mostraram maior resistência adesiva ao imediato, bem como estabilidade após o envelhecimento.

Não houve diferença significativa entre os tratamentos de EgMA0, EgMA10 e EgMA20, pois todos tiveram desempenho semelhante na resistência adesiva imediata e envelhecida. Com base num estudo anterior de Rojo et al. (2006) foi estabelecido que a adição de um

grupo metacrilato polimerizável à estrutura química do eugenol permite que o derivado de eugenol participe da reação de polimerização por adição de radicais livres, que é a seguida em materiais dentários à base de resina. Este derivado, EgMA, que já foi incluído com sucesso em cimentos de ionômero de vidro, resinas compostas e adesivos comerciais para aplicações endodônticas (Almaroof et al., 2016), demonstra uma atividade antibacteriana intrínseca contra um amplo espectro de bactérias orais produzidas pelo agente imobilizado (Rojo et al., 2008).

De acordo com a análise, CMCS e CBA, em conjunto, apresentaram valores de μ TBS imediatos favoráveis, independentemente de se usar uma técnica de *wet bonding* ou *dry bonding*, quando comparado aos demais tratamentos do mesmo grupo. A técnica de *wet bonding* consiste em manter a dentina húmida após o condicionamento, visto que após a secagem da superfície de dentina pode ocorrer o colapso dos espaços interfibrilares dentro da rede de colagénio, impedindo a penetração dos monómeros de resina adesiva. Por outro lado, a técnica de *dry bonding* é o oposto da anterior, em que se procede à secagem da superfície de dentina, permitindo uma melhor remoção dos solventes e água residual (Pashley & Carvalho, 1997). No estudo de Yu et al (2021), foi utilizada a técnica de *dry bonding*, visto que a técnica antagonista é considerada responsável por provocar uma maior degradação hidrolítica devido aos monómeros de resina adesiva que não se infiltram nos espaços intrafibrilares e devido ao excesso de água provocado por essa técnica. Os espaços intrafibrilares da matriz de colagénio desmineralizada mostraram ser difíceis de infiltrar pelos monómeros de resina adesiva (Breschi et al., 2008). Assim, a técnica de desmineralização extrafibrilar foi proposta, pois apenas deixa espaços extrafibrilares desmineralizados na matriz de colagénio, permitindo a infiltração de monómeros de resina e, portanto, criando uma interface resina-dentina melhorada (Li et al., 2016). O adesivo CBA infiltrou-se na matriz de colagénio expandida, criada pela técnica de desmineralização quelante CMCS, supramencionada, e produziu valores de μ TBS muito favoráveis. A dentina é constituída por matéria orgânica e inorgânica (Marshall et al., 1997), após a remoção da parte inorgânica, através do condicionamento ácido, as lacunas criadas são preenchidas com resina adesiva (Nakabayashi, 1992). Segundo um estudo de Gu et al. (2019), a técnica de CMCS contribui para a hibridização da dentina, na medida em que reduz a hidrólise enzimática mediada por MMPs na estrutura do colagénio, promovendo a estabilidade da interface resina-dentina.

As redes de polímeros para dentisteria adesiva deveriam idealmente ser feitas de materiais insolúveis com forte estabilidade química. No entanto, a maioria dos monómeros utilizados em materiais à base de resina tem a capacidade de absorver água e produtos químicos do meio ambiente, bem como libertar componentes para o mesmo (Ferracane, 2006; Santerre et al., 2001). Também já foi demonstrado que a migração de água da dentina hidratada pode resultar na criação de canais cheios de água dentro das matrizes poliméricas (Tay et al., 2004). Isto causa o ingresso bacteriano, induz a separação de fases e incompatibilidade hidrofílica-hidrofóbica, lixiviação e libertação de monómeros que não reagiram e descoloração marginal (Spencer & Wang, 2002). Um adesivo mais hidrofílico tem uma maior taxa de absorção de água, o que faz com que a camada híbrida se hidrólise mais rapidamente (Ito et al., 2005). Assim, é essencial criar adesivos que tenham valores mais baixos de sorção de água e solubilidade em água.

As metacrilamidas têm a capacidade de formar ligações de hidrogénio com a água como dadores e aceitadores de ligações de hidrogénio (dipolos O-H e N-H, respetivamente). Assim, as metacrilamidas são mais hidrofílicas do que os metacrilatos, devido aos átomos de nitrogénio das amidas serem mais eletronegativos quando comparados ao átomo de oxigénio do metacrilato (DeRuiter, 2005). Portanto, no estudo de Fugolin et al. 2020a, para diminuir a hidrofílicidade das metacrilamidas secundárias, a funcionalidade metacrilato foi adicionada a esses compostos. Como resultado, os híbridos de metacrilato-metacrilamida (HEMAM Hy, 2EM Hy e 2dMM Hy) mostraram uma redução substancial na sorção de água. As metacrilamidas alfa-substituídas (2EM e 2dMM) apresentaram resultados positivos de solubilidade, indicando um maior grau de perda de massa devido à lixiviação de monómeros não reagidos. A diacrilamida DEBAAP apresentou baixos valores de sorção de água, o que pode ser explicado pela alta hidrofobicidade confirmada pelo valores do coeficiente de partição octanol/água (*logP*) (Dickens et al., 2010). O valor de *logP* é usado como parâmetro para determinar o carácter hidrofóbico ou hidrofílico de um composto, sendo que valores mais baixos ou negativos referem-se a compostos mais hidrofílicos (Silikas & Watts, 2000). Em relação à solubilidade em água, alguns grupos apresentaram valores negativos, segundo Fugolin et al. 2020b, o que indica expansão higroscópica devido ao tempo. Isto leva à retenção de água dentro da rede polimérica, o que compensa o volume de monómero não reagido perdido. Todos os monómeros com valores negativos retiveram água e expandiram a sua massa, ou seja, não apresentaram solubilidade.

A formulação contendo urushiol_70% apresentou os menores valores de sorção de água e valores semelhantes de solubilidade quando comparada aos adesivos experimentais do mesmo grupo. Isto pode ser explicado pelo fato de possuírem na sua composição um derivado de urushiol que é constituído por grupos hidrofóbicos discutidos acima. Neste estudo, o teor de derivados do adesivo foi elevado de 55% para 70%. A solubilidade em água e a sorção de água dos adesivos experimentais foram reduzidas de forma constante e considerável para um nível inferior ao do Adper Single Bond 2, possivelmente devido ao aumento da concentração deste monómero. Este monómero pode ter contribuído para um aumento da ligação cruzada da rede polimérica, maior do que no grupo de controlo comercial, o que poderia ter um impacto significativo na dinâmica da água, favorável à sua reduzida degradação (Zhao et al., 2021).

O uso de EgMA na formulação dos novos adesivos foi capaz de reduzir os valores de sorção de água. Todos os três adesivos experimentais, EgMA0, EgMA10 e EgMA20, demonstraram solubilidade semelhante. Isto pode ser devido à capacidade do EgMA em criar estruturas ligeiramente reticuladas, aumentando significativamente a hidrofobicidade dos adesivos, o que, por sua vez, leva a uma diminuição dos seus valores de sorção de água (Parthasarathy et al., 2012).

Em suma, o desenvolvimento e investigação de monómeros resistentes à degradação e hidroliticamente estáveis é uma das principais soluções para superar os efeitos do envelhecimento em substratos instáveis. No entanto, poucos estudos centrados nesse aspeto podem ser encontrados na literatura moderna, como foi visto na presente revisão sistemática. Mesmo nos estudos disponíveis, há necessidade de melhorar e padronizar os testes/ensaio e seus relatórios, de modo a melhorar a qualidade científica. Os seguintes fatores podem ser padronizados, tais como o cálculo *a priori* do tamanho da amostra, procedimentos e resultados de teste, adequados e padronizados e um melhor relato dos resultados. Esta minimização de viés permitirá futuros estudos de referência na área.

V. CONCLUSÃO

O uso de metacrilamidas e monómeros híbridos metacrilamida-metacrilato, na formulação de adesivos dentários, mostrou ter melhores resultados de resistência adesiva a longo prazo, quando comparadas com os metacrilatos. De igual forma, *primers* de urushiol dissolvidos em DMSO ou etanol, obtiveram uns dos melhores resultados de resistência adesiva imediata e envelhecida, tal como o novo derivado de urushiol que foi sintetizado. Relativamente aos valores de sorção e solubilidade de água, de forma geral, as metacrilamidas, os compostos de urushiol e os adesivos à base de EgMA, obtiveram melhores valores do que os respetivos grupos de controlo. Como tal, a grande maioria destes monómeros experimentais mostra perfis de degradação e adesão muito favoráveis e interessantes, para a inclusão em novas gerações de adesivos que pretendem colmatar as presentes falhas encontradas na camada híbrida adesiva.

Foi importante também determinar que é essencial proceder à padronização dos estudos laboratoriais para o desenho de novos materiais dentários, a fim de se obter resultados comparáveis entre si e deste modo melhorar a evidência científica atualmente disponível.

VI. PERSPETIVAS FUTURAS

Dados os poucos estudos relativos à síntese de novos monómeros experimentais e tendo em consideração os resultados obtidos, torna-se relevante propor mais investigações, tais como:

- O estudo aprofundado do perfil de degradação dos materiais formulados com os monómeros apresentados nesta revisão sistemática, tais como o envelhecimento artificial simulado (por equação de *Arrhenius*), para determinar a estabilidade química dos adesivos e o seu prazo de validade
- Estudos aprofundados da cinética de polimerização de monómeros como as metacrilamidas ou híbridos metacrilato-metacrilamidas, ou dos derivados de urushiol (reivindicado, mas não comprovado, como monómero de polimerização rápida), utilizando micro-espectroscopia de *Raman* à camada híbrida, ou técnica de espectroscopia de infravermelhos por transformada de *Fourier* em modo reflectância (ATR-FTIR)

VII. BIBLIOGRAFIA

- Alkattan, R., Banerji, S., & Deb, S. (2022). A multi-functional dentine bonding system combining a phosphate monomer with eugenyl methacrylate. *Dental Materials*, 38(6), 1030–1043. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2022.04.005>
- Alkattan, R., Koller, G., Banerji, S., & Deb, S. (2021). Bis[2-(Methacryloyloxy) Ethyl] Phosphate as a Primer for Enamel and Dentine. *Journal of Dental Research*, 100(10), 1081–1089. <https://doi.org/10.1177/00220345211023477>
- Almaroof, A., Niazi, S. A., Rojo, L., Mannocci, F., & Deb, S. (2016). Influence of a polymerizable eugenol derivative on the antibacterial activity and wettability of a resin composite for intracanal post cementation and core build-up restoration. *Dental Materials*, 32(7), 929–939. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2016.04.001>
- Betancourt, D. E., Baldion, P. A., & Castellanos, J. E. (2019). Resin-Dentin Bonding Interface: Mechanisms of Degradation and Strategies for Stabilization of the Hybrid Layer. *International Journal of Biomaterials*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5268342>
- Breschi, L., Maravic, T., Comba, A., Cunha, S. R., Loguercio, A. D., Reis, A., Hass, V., Cadenaro, M., Mancuso, E., Mayer-Santos, E., Niu, L., Pashley, D. H., Tay, F. R., & Mazzoni, A. (2020). Chlorhexidine preserves the hybrid layer in vitro after 10-years aging. *Dental Materials*, 36(5), 672–680. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2020.03.009>
- Breschi, L., Mazzoni, A., Ruggeri, A., Cadenaro, M., Di Lenarda, R., & De Stefano Dorigo, E. (2008). Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface. *Dental Materials*, 24(1), 90–101. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2007.02.009>
- Buonocore, M. G. (1955). A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *Journal of Dental Research*, 34(6), 849–853. <https://doi.org/10.1177/00220345550340060801>
- Carvalho, R. M., Mendonça, J. S., Santiago, S. L., Silveira, R. R., Garcia, F. C. P., Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2003). Effects of HEMA/solvent combinations on bond

- strength to dentin. *Journal of Dental Research*, 82(8), 597–601. <https://doi.org/10.1177/154405910308200805>
- Cho, J. Y., Park, K. Y., Kim, S. J., Oh, S., & Moon, J. H. (2015). Antimicrobial activity of the synthesized non-allergenic urushiol derivatives. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 79(11), 1915–1918. <https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1061418>
- De Munck, J., Van Landuyt, K., Peumans, M., Poitevin, A., Lambrechts, P., Braem, M., & Van Meerbeek, B. (2005). A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. *Journal of Dental Research*, 84(2), 118–132. <https://doi.org/10.1177/154405910508400204>
- Decha, N., Talungchit, S., Iawsipo, P., Pikulngam, A., Saiprasert, P., & Tansakul, C. (2019). Synthesis and characterization of new hydrolytic-resistant dental resin adhesive monomer HMTAF. *Designed Monomers and Polymers*, 22(1), 106–113. <https://doi.org/10.1080/15685551.2019.1615789>
- Delaviz, Y., Finer, Y., & Santerre, J. P. (2014). Biodegradation of resin composites and adhesives by oral bacteria and saliva: A rationale for new material designs that consider the clinical environment and treatment challenges. *Dental Materials*, 30(1), 16–32. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2013.08.201>
- Delgado, A. H. S., Belmar Da Costa, M., Polido, M. C., Mano Azul, A., & Sauro, S. (2022). Collagen-depletion strategies in dentin as alternatives to the hybrid layer concept and their effect on bond strength: a systematic review. *Scientific Reports* 2022 12:1, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17371-0>
- DeRuiter, J. (2005). *Principles of Drug Action 1: Amides and related functional groups*. 1, 1–16.
- Dickens, S. H., Flaim, G. M., & Floyd, C. J. E. (2010). Effects of adhesive, base and diluent monomers on water sorption and conversion of experimental resins. *Dental Materials*, 26(7), 675–681. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2010.03.011>
- Ferracane, J. L. (2006). Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks. *Dental Materials*, 22(3), 211–222. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2005.05.005>

- Frassetto, A., Breschi, L., Turco, G., Marchesi, G., Di Lenarda, R., Tay, F. R., Pashley, D. H., & Cadenaro, M. (2016). Mechanisms of degradation of the hybrid layer in adhesive dentistry and therapeutic agents to improve bond durability--A literature review. *Dental Materials*, 32(2), e41-53. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2015.11.007>
- Fugolin, A. P. A. P., Logan, M. G. M. G., Kendall, A. J. A. J., Ferracane, J. L. J. L., & Pfeifer, C. S. C. S. (2021). Effect of side-group methylation on the performance of methacrylamides and methacrylates for dentin hybridization. *Dental Materials*, 37(5), 805–815. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2021.02.004>
- Fugolin, A. P., Dobson, A., Mbiya, W., Navarro, O., Ferracane, J. L., & Pfeifer, C. S. (2019). Use of (meth)acrylamides as alternative monomers in dental adhesive systems. *Dental Materials*, 35(5), 686. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2019.02.012>
- Fugolin, A. P., Lewis, S., Logan, M. G., Ferracane, J. L., & Pfeifer, C. S. (2020a). Methacrylamide–methacrylate hybrid monomers for dental applications. *Dental Materials*, 36(8), 1028–1037. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2020.04.023>
- Fugolin, A. P., Logan, M. G., Kendall, A. J., Ferracane, J. L., & Pfeifer, C. S. (2021). Effect of side-group methylation on the performance of methacrylamides and methacrylates for dentin hybridization. *Dental Materials*, 37(5), 805–815. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2021.02.004>
- Fugolin, A. P., Navarro, O., Logan, M. G., Huynh, V., França, C. M., Ferracane, J. L., & Pfeifer, C. S. (2020b). Synthesis of di- and triacrylamides with tertiary amine cores and their evaluation as monomers in dental adhesive interfaces. *Acta Biomaterialia*, 115, 148–159. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.026>
- Fugolin, A. P., & Pfeifer, C. S. (2017). New Resins for Dental Composites. *Journal of Dental Research*, 96(10), 1085–1091. <https://doi.org/10.1177/0022034517720658>
- Gale, M. S., & Darvell, B. W. (1999). Thermal cycling procedures for laboratory testing of dental restorations. *Journal of Dentistry*, 27(2), 89–99. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(98\)00037-2](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(98)00037-2)
- Geurtsen, W., Lehmann, F., Spahl, W., & Leyhausen, G. (1998). Cytotoxicity of 35 dental

- resin composite monomers/additives in permanent 3T3 and three human primary fibroblast cultures. *Journal of Biomedical Materials Research*, 41(3), 474–480. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(19980905\)41:3<474::aid-jbm18>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(19980905)41:3<474::aid-jbm18>3.0.co;2-i)
- Gong, H., Guo, X., Cao, D., Gao, P., Feng, D., Zhang, X., Shi, Z., Zhang, Y., Zhu, S., & Cui, Z. (2019). Photopolymerizable and moisture-curable polyurethanes for dental adhesive applications to increase restoration durability. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(5), 744–754. <https://doi.org/10.1039/C8TB01716F>
- Gu, L. S., Cai, X., Guo, J. M., Pashley, D. H., Breschi, L., Xu, H. H. K., Wang, X. Y., Tay, F. R., & Niu, L. N. (2019). Chitosan-Based Extrafibrillar Demineralization for Dentin Bonding. *Journal of Dental Research*, 98(2), 186–193. <https://doi.org/10.1177/0022034518805419>
- Guibal, E. (2004). Interactions of metal ions with chitosan-based sorbents: a review. *Separation and Purification Technology*, 38(1), 43–74. <https://doi.org/10.1016/J.SEPPUR.2003.10.004>
- Guo, J. mei, Makvandi, P., Wei, C. chuan, Chen, J. hua, Xu, H. kun, Breschi, L., Pashley, D. H., Huang, C., Niu, L. na, & Tay, F. R. (2019). Polymer conjugation optimizes EDTA as a calcium-chelating agent that exclusively removes extrafibrillar minerals from mineralized collagen. *Acta Biomaterialia*, 90, 424–440. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2019.04.011>
- Guo, X., Cheng, Q., Wang, H., Yu, G., Tian, Z., Shi, Z., Cui, Z., & Zhu, S. (2020). Synthesis, characterization, and aging resistance of the polyurethane dimethacrylate layer for dental restorations. *European Journal of Oral Sciences*, 128(1), 89–99. <https://doi.org/10.1111/EOS.12674>
- Ito, S., Hashimoto, M., Wadgaonkar, B., Svizero, N., Carvalho, R. M., Yiu, C., Rueggeberg, F. A., Foulger, S., Saito, T., Nishitani, Y., Yoshiyama, M., Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2005). Effects of resin hydrophilicity on water sorption and changes in modulus of elasticity. *Biomaterials*, 26(33), 6449–6459. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2005.04.052>
- Jaffer, F., Finer, Y., & Santerre, J. P. (2002). Interactions between resin monomers and commercial composite resins with human saliva derived esterases. *Biomaterials*,

- 23(7), 1707–1719. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00298-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00298-8)
- Jeong, H., Cho, Y. A., Cho, Y., Kang, E., Ahn, H. W., & Hong, J. (2016). Durable Urushiol-Based Nanofilm with Water Repellency for Clear Overlay Appliances in Dentistry. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 2(3), 344–348. <https://doi.org/10.1021/ACSBiomaterials.5B00440>
- Kennedy, C. E., Fonner, V. A., Armstrong, K. A., Denison, J. A., Yeh, P. T., O'Reilly, K. R., & Sweat, M. D. (2019). The Evidence Project risk of bias tool: Assessing study rigor for both randomized and non-randomized intervention studies. *Systematic Reviews*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13643-018-0925-0>
- Kovács, E., Rózsa, B., Csomos, A., Csizmadia, I. G., & Mucsi, Z. (2018). Amide activation in ground and excited states. *Molecules*, 23(11), 2859. <https://doi.org/10.3390/molecules23112859>
- Li, B., Zhu, X., Ma, L., Wang, F., Liu, X., Yang, X., Zhou, J., Tan, J., Pashley, D. H., & Tay, F. R. (2016). Selective demineralisation of dentine extrafibrillar minerals-A potential method to eliminate water-wet bonding in the etch-and-rinse technique. *Journal of Dentistry*, 52, 55–62. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2016.07.008>
- Li, Y., Carrera, C., Chen, R., Li, J., Lenton, P., Rudney, J. D., Jones, R. S., Aparicio, C., & Fok, A. (2014). Degradation in the dentin–composite interface subjected to multi-species biofilm challenges. *Acta Biomaterialia*, 10(1), 375–383. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2013.08.034>
- Maciel, K. T., Carvalho, R. M., Ringle, R. D., Preston, C. D., Russell, C. M., & Pashley, D. H. (1996). The effects of acetone, ethanol, HEMA, and air on the stiffness of human decalcified dentin matrix. *Journal of Dental Research*, 75(11), 1851–1858. <https://doi.org/10.1177/00220345960750110601>
- Marshall, G. W., Marshall, S. J., Kinney, J. H., & Balooch, M. (1997). The dentin substrate: Structure and properties related to bonding. *Journal of Dentistry*, 25(6), 441–458. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(96\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(96)00065-6)
- Mayinger, F., Reymus, M., Liebermann, A., Richter, M., Kubryk, P., Grorekappenberg, H., & Bogna, S. (2021). Impact of polymerization and storage on the degree of

- conversion and mechanical properties of veneering resin composites. *Dental Materials Journal*, 40(2), 487–497. <https://doi.org/10.4012/DMJ.2019-394>
- Moszner, N., & Hirt, T. (2012). New polymer-chemical developments in clinical dental polymer materials: Enamel-dentin adhesives and restorative composites. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 50(21), 4369–4402. <https://doi.org/10.1002/pola.26260>
- Nakabayashi, N. (1992). The hybrid layer: a resin-dentin composite. *Proceedings of the Finnish Dental Society. Suomen Hammaslaakariseuran Toimituksia*, 88 Suppl 1, 321–329. <https://europepmc.org/article/med/1508888>
- Nishiyama, N., Suzuki, K., Asakura, T., Komatsu, K., & Nemoto, K. (2001). Adhesion of N-methacryloyl- ω -amino acid primers to collagen analyzed by ^{13}C NMR. *Journal of Dental Research*, 80(3), 855–859. <https://doi.org/10.1177/00220345010800030201>
- Owen, R. K., Bradbury, N., Xin, Y., Cooper, N., & Sutton, A. (2019). MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. *Research Synthesis Methods*, 10(4), 569–581. <https://doi.org/10.1002/JRSM.1373>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Medicine*, 18(3), e1003583. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1003583>
- Parthasarathy, R., Misra, A., Park, J., Ye, Q., & Spencer, P. (2012). Diffusion Coefficients of Water and Leachables in Methacrylate-based Crosslinked Polymers using Absorption Experiments. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 23(5), 1157. <https://doi.org/10.1007/S10856-012-4595-5>
- Pashley, D. H., & Carvalho, R. M. (1997). Dentine permeability and dentine adhesion. *Journal of Dentistry*, 25(5), 355–372. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(96\)00057-7](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(96)00057-7)

- Pashley, D. H., Tay, F. R., Yiu, C., Hashimoto, M., Breschi, L., Carvalho, R. M., & Ito, S. (2004). Collagen degradation by host-derived enzymes during aging. *Journal of Dental Research*, 83(3), 216–221. <https://doi.org/10.1177/154405910408300306>
- Perdigão, J. (2020). Current perspectives on dental adhesion: (1) Dentin adhesion - not there yet. *The Japanese Dental Science Review*, 56(1), 190–207. <https://doi.org/10.1016/J.JDSR.2020.08.004>
- Perdigão, J., Araujo, E., Ramos, R. Q., Gomes, G., & Pizzolotto, L. (2021). Adhesive dentistry: Current concepts and clinical considerations. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 33(1), 51–68. <https://doi.org/10.1111/JERD.12692>
- Pfeifer, C. S., Shelton, Z. R., Braga, R. R., Windmoller, D., MacHado, J. C., & Stansbury, J. W. (2011). Characterization of dimethacrylate polymeric networks: a study of the crosslinked structure formed by monomers used in dental composites. *European Polymer Journal*, 47(2), 162. <https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2010.11.007>
- Rodrigues, S. B., Petzhold, C. L., Gamba, D., Leitune, V. C. B., & Collares, F. M. (2018). Acrylamides and methacrylamides as alternative monomers for dental adhesives. *Dental Materials*, 34(11), 1634–1644. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2018.08.296>
- Rojo, L., Vazquez, B., Parra, J., Bravo, A. L., Deb, S., & San Roman, J. (2006). From natural products to polymeric derivatives of “Eugenol”: A new approach for preparation of dental composites and orthopedic bone cements. *Biomacromolecules*, 7(10), 2751–2761. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/bm0603241>
- Rojo, L., Vázquez, B., Román, J. S., & Deb, S. (2008). Eugenol functionalized poly(acrylic acid) derivatives in the formation of glass-ionomer cements. *Dental Materials*, 24(12), 1709–1716. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2008.04.004>
- Salim Al-Ani, A. A., Mutluay, M., Stape, T. H. S., Tjäderhane, L., & Tezvergil-Mutluay, A. (2018). Effect of various dimethyl sulfoxide concentrations on the durability of dentin bonding and hybrid layer quality. *Dental Materials Journal*, 37(3), 501–505. <https://doi.org/10.4012/DMJ.2017-213>
- Sano, H. (2006). Microtensile testing, nanoleakage, and biodegradation of resin-dentin bonds. *Journal of Dental Research*, 85(1), 11–14.

<https://doi.org/10.1177/154405910608500102>

- Santerre, J. P., Shajii, L., & Leung, B. W. (2001). Relation of dental composite formulations to their degradation and the release of hydrolyzed polymeric-resin-derived products. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 12(2), 136–151. <https://doi.org/10.1177/10454411010120020401>
- Silikas, N., & Watts, D. C. (2000). High pressure liquid chromatography of dentin primers and bonding agents. *Dental Materials*, 16(2), 81–88. [https://doi.org/10.1016/S0109-5641\(99\)00095-0](https://doi.org/10.1016/S0109-5641(99)00095-0)
- Spencer, P., & Wang, Y. (2002). Adhesive phase separation at the dentin interface under wet bonding conditions. *Journal of Biomedical Materials Research*, 62(3), 447–456. <https://doi.org/10.1002/JBM.10364>
- Spencer, P., Ye, Q., Song, L., Parthasarathy, R., Boone, K., Misra, A., & Tamerler, C. (2019). Threats to adhesive/dentin interfacial integrity and next generation bio-enabled multifunctional adhesives. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 107(8), 2673–2683. <https://doi.org/10.1002/JBM.B.34358>
- Stape, T. H. S., Mutluay, M. M., Tjäderhane, L., Uurasjärvi, E., Koistinen, A., & Tezvergil-Mutluay, A. (2021). The pursuit of resin-dentin bond durability: Simultaneous enhancement of collagen structure and polymer network formation in hybrid layers. *Dental Materials*, 37(7), 1083–1095. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2021.03.010>
- Suk, K. T., Kim, H. S., Kim, M. Y., Kim, J. W., Uh, Y., Jang, I. H., Kim, S. K., Choi, E. H., Kim, M. J., Joo, J. S., & Baik, S. K. (2010). In vitro antibacterial and morphological effects of the urushiol component of the sap of the Korean lacquer tree (*Rhus vernicifera* stokes) on *Helicobacter pylori*. *Journal of Korean Medical Science*, 25(3), 399–404. <https://doi.org/10.3346/JKMS.2010.25.3.399>
- Szczesio-Włodarczyk, A., Sokolowski, J., Kleczewska, J., & Bociong, K. (2020). Ageing of Dental Composites Based on Methacrylate Resins—A Critical Review of the Causes and Method of Assessment. *Polymers*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/POLYM12040882>
- Tatiana, N. M., Cornelia, V., Tatia, R., & Aurica, C. (2018). Hybrid collagen/pNIPAAm

- hydrogel nanocomposites for tissue engineering application. *Colloid and Polymer Science*, 296(9), 1555–1571. <https://doi.org/10.1007/S00396-018-4367-Y>
- Tay, F. R., Pashley, D. H., García-Godoy, F., & Yiu, C. K. Y. (2004). Single-step, self-etch adhesives behave as permeable membranes after polymerization. Part II. Silver tracer penetration evidence. *American Journal of Dentistry*, 17(5), 315–322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15575440/>
- Tezvergil-Mutluay, A., Pashley, D., & Mutluay, M. M. (2015). Long-Term Durability of Dental Adhesives. *Current Oral Health Reports*, 2(4), 174–181. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s40496-015-0070-y>
- Tjäderhane, L. (2015). Dentin bonding: can we make it last? *Operative Dentistry*, 40(1), 4–18. <https://doi.org/10.2341/14-095-BL>
- Tjäderhane, L., Mehtälä, P., Scaffa, P., Vidal, C., Pääkkönen, V., Breschi, L., Hebling, J., Tay, F. R., Nascimento, F. D., Pashley, D. H., & Carrilho, M. R. (2013). The effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on dentin bonding and nanoleakage of etch-and-rinse adhesives. *Dental Materials*, 29(10), 1055–1062. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2013.07.014>
- Van Meerbeek, B., Yoshihara, K., Van Landuyt, K., Yoshida, Y., & Peumans, M. (2020). From Buonocore's Pioneering Acid-Etch Technique to Self-Adhering Restoratives. A Status Perspective of Rapidly Advancing Dental Adhesive Technology. *The Journal of Adhesive Dentistry*, 22(1), 7–34. <https://doi.org/10.3290/J.JAD.A43994>
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1–48. <https://doi.org/10.18637/JSS.V036.I03>
- Vinagre, A., & Ramos, J. (2016). Adhesion in Restorative Dentistry. *Adhesives - Applications and Properties*. <https://doi.org/10.5772/65605>
- Vishnyakov, A., Lyubartsev, A. P., & Laaksonen, A. (2001). Molecular dynamics simulations of dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfoxide-water mixture. *Journal of Physical Chemistry A*, 105(10), 1702–1710. <https://doi.org/10.1021/JP0007336>
- Wang, X., Huyang, G., Palagummi, S. V., Liu, X., Skrtic, D., Beauchamp, C., Bowen, R., & Sun, J. (2018). High performance dental resin composites with hydrolytically

- stable monomers. *Dental Materials*, 34(2), 228–237. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.10.007>
- Xu, R., Yu, F., Huang, L., Zhou, W., Wang, Y., Wang, F., Sun, X., Chang, G., Fang, M., Zhang, L., Li, F., Tay, F., Niu, L., & Chen, J. (2019). Isocyanate-terminated urethane-based dental adhesive bridges dentinal matrix collagen with adhesive resin. *Acta Biomaterialia*, 83, 140–152. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2018.11.007>
- Yu, F., Luo, M. L., Xu, R. C., Huang, L., Yu, H. H., Meng, M., Jia, J. Q., Hu, Z. H., Wu, W. Z., Tay, F. R., Xiao, Y. H., Niu, L. N., & Chen, J. H. (2021). A novel dentin bonding scheme based on extrafibrillar demineralization combined with covalent adhesion using a dry-bonding technique. *Bioactive Materials*, 6(10), 3557–3567. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.024>
- Zhang, Z., Li, K., Yang, H., Yu, J., & Huang, C. (2022). The influence of dimethyl sulfoxide on resin–dentin bonding: A systematic review. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 113, 103037. <https://doi.org/10.1016/J.IJADHADH.2021.103037>
- Zhao, Y., He, X., Wang, H. H., Zhu, J., Wang, H. H., Zheng, Y., Zhu, S., & Cui, Z. (2021). Synthesis of an urushiol derivative and its use for hydrolysis resistance in dentin adhesive. *RSC Advances*, 11(30), 18448–18457. <https://doi.org/10.1039/d1ra00471a>
- Zhao, Y., He, X., Wang, H., Wang, H., Shi, Z., Zhu, S., & Cui, Z. (2022). Polyphenol-Enriched Extract of Lacquer Sap Used as a Dentine Primer with Benefits of Improving Collagen Cross-Linking and Antibacterial Functions. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c01287>