

Investigación

Degradación de la interfaz adhesiva: ¿Cuáles son las consecuencias para la longevidad de las restauraciones?

Adhesive interface degradation: What are the consequences to restorations longevity?

AUTORES

MARIANE CINTRA MAILART

Especialista en Odontología Restauradora, Alumna de Maestría en Odontología Restauradora - Universidad Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciencia y Tecnología, São José dos Campos. Avenida Francisco José Longo, 777 - São José dos Campos/SP - Brasil. E-mail: mariane.mailart@ict.unesp.br

LORENA BOGADO ESCOBAR

Alumna de Maestría en Odontología Restauradora - Universidad Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciencia y Tecnología, São José dos Campos. Avenida Francisco José Longo, 777 - São José dos Campos/SP - Brasil. E-mail: lorena.escobar@ict.unesp.br

ADRIANA POLETTO

Doctora en Odontología por la Universidad Nacional de Córdoba. Especialista en Diagnóstico por Imágenes Bucocomaxilofacial. Academia Nacional de Odontología de la República Argentina. Profesor Titular de Diagnóstico por Imágenes. F. O. Universidad Nacional de Cuyo. Directora del Servicio de Radiología. F. O. Universidad Nacional de Cuyo. Investigadora SeCyTP. Universidad Nacional de Cuyo. E-mail: drapoletto@gmail.com

ALESSANDRA BÜHLER BORGES

Profesora Adjunta de Odontología Restauradora - Universidad Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciencia y Tecnología, São José dos Campos. Avenida Francisco José Longo, 777 - São José dos Campos/SP - Brasil. E-mail: alessandra@ict.unesp.br

RESUMEN

Objetivo: Este estudio tiene por objetivo comparar el rendimiento de diferentes sistemas adhesivos en relación con la degradación hidrolítica y presentar posibles alternativas para minimizar o evitar esa degradación.

Material y método: Una revisión de la literatura fue realizada a través de la base de datos PubMed. Se utilizaron las siguientes palabras claves durante la búsqueda: hydrolytic degradation, dentin, hybrid layer degradation, collagen.

Conclusión: La degradación hidrolítica está directamente relacionada con los sistemas adhesivos simplificados. Substancias y técnicas están siendo desarrolladas con el fin de mejorar la estabilidad de la interfaz adhesiva, minimizando los efectos de la hidrólisis, sin embargo, los estudios con evidencia clínica sobre la

ABSTRACT

The aim of this article is to discuss the hydrolytic degradation of different adhesive systems and alternatives to minimize or avoid degradation. The review of literature was performed using the PubMed database. The keywords used were: hydrolytic degradation, dentin, hybrid layer degradation, collagen. It can be concluded that hydrolytic degradation has been related to simplified adhesive systems. Substances and techniques are being studied to improve the bonded interface stability and minimize the hydrolysis effects, however, clinical evidence related to their applicability is scarce.

Keywords: Dentin, Adhesive systems, Hydrolysis.

Degradación de la interfaz adhesiva: ¿Cuáles son las consecuencias para la longevidad de las restauraciones?

Mariane Cintra Mailart; Lorena Bogado Escobar; Adriana Poletto; Alessandra Bühler Borges

aplicabilidad de los mismos todavía son escasos.

Palabras claves: Dentina, Adhesivos dentinarios, Hidrólisis.

INTRODUCCIÓN

La evolución de los sistemas adhesivos y materiales restauradores resinosos permitió que la adhesión al sustrato dental se convirtiera en un procedimiento clínico cotidiano, restableciendo la función y estética dental satisfactoriamente.

Aunque esta mejora en la composición de los sistemas adhesivos ha dado lugar a un mejor rendimiento de estos materiales en relación al sellado y capacidad de adhesión, la adhesión al sustrato dentinario sigue siendo un gran desafío hasta hoy día. La dentina puede ser clasificada como una estructura compleja; compuesta de sustancias orgánicas, inorgánicas y agua, razón por la cual, existe una dificultad de crear una interfaz adhesiva estable en este tejido heterogéneo y dinámico, principalmente debido a su humedad intrínseca (1, 2).

La hibridación dentinaria ocurre a través de la difusión de monómeros resinosos por las fibras colágenas de la matriz dentinaria. Sucede entonces, un entrecruzamiento a nivel molecular, entre el polímero biológico y el polímero artificial, generando un compuesto híbrido que es el principal mecanismo de unión entre el sustrato dentario y el material restaurador (3).

Sin embargo, es constatado que el debilitamiento de la interfaz adhesiva está relacionado con la presencia de agua en el interior de la capa híbrida (4, 5). De esta manera, los sistemas adhesivos pueden sufrir degradación hidrolítica a largo plazo. Este proceso químico ocurre por la absorción y adición de agua entre los ésteres del

polímero que conducen a la pérdida de masa resinosa. Esto acontece por medio de canales de nano infiltración, favoreciendo la permeabilidad y el movimiento de agua dentro de la capa híbrida (6).

La estabilidad del sistema adhesivo frente a la hidrólisis es de suma importancia para la durabilidad de las restauraciones y de acuerdo con la composición de los distintos sistemas adhesivos presentes en el mercado, hay una diferencia en el grado de degradación hidrolítica. Por lo tanto, es importante comprender los mecanismos de adhesión de cada grupo de sistemas adhesivos para que se tenga conocimiento de su comportamiento frente a este problema.

Este estudio tiene por objeto comparar el desempeño con relación a la degradación hidrolítica de los diferentes sistemas adhesivos y posibles alternativas para minimizar o prevenir esa degradación, basándose en una revisión bibliográfica.

MÉTODO UTILIZADO PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS

Una revisión de literatura fue realizada a través de la base de datos PubMed. Se utilizaron las siguientes palabras claves en la búsqueda: hydrolytic degradation, dentin, hybrid layer degradation, collagen.

Fueron incluidos trabajos laboratoriales y clínicos que relacionaban sistemas adhesivos con degradación de la interfaz adhesiva y posibles alternativas para minimizarlo/evitarlo. Para esta revisión, también se consultaron libros, disertaciones y tesis de doctorado.

DESARROLLO REVISIÓN DE LITERATURA

La adhesión al esmalte y a la dentina se da por la sustitución de minerales "disueltos" del tejido dental por monómeros resinosos que se infiltran en los poros creados, ya sea por grabado ácido o por la acción de monómeros ácidos (7,8).

Los sistemas adhesivos actuales pueden ser clasificados en dos grandes grupos: sistemas de grabado total (etch-and-rinse) y sistemas autoacondicionantes o autograbadores (self-etch). Los primeros presentan una fase de grabado ácido y lavado del mismo, seguido de la aplicación de un primer y adhesivo, que pueden ser aplicados juntos o separados dando como resultado un procedimiento de dos o tres pasos, respectivamente. Con este sistema, hay un retiro completo del smear layer y smear plugs, desmineralizando tanto la dentina peritubular como la intertubular.

Los sistemas autoacondicionantes contienen monómeros ácidos que funcionan como acondicionadores, eliminando así el lavado. Esto resulta en una reducción de la sensibilidad post operatoria, además de no existir eliminación total de smear layer, sino que el mismo es incorporado a la capa híbrida. Estos sistemas también pueden ser de dos pasos operatorios o de sólo uno, dependiendo de si el primer acondicionador está separado o no del adhesivo (4,7,9,10,11).

En los sistemas de grabado total, la aplicación de ácido fosfórico al 37%, conduce a la desmineralización del sustrato, creando poros en los cuales

Degradación de la interfaz adhesiva: ¿Cuáles son las consecuencias para la longevidad de las restauraciones?

Mariane Cintra Mailart; Lorena Bogado Escobar; Adriana Poletto; Alessandra Bühler Borges

los monómeros adhesivos se difunden. Así, la capacidad de infiltración de los monómeros en el sustrato es crítica, convirtiendo la hibridación en un desafío, ya que, si no existe recubrimiento de las fibras colágenas por el adhesivo, esta región será vulnerable a la degradación, además de facilitar la circulación de bacterias y sus productos. Al utilizar la técnica autocondicionante, el primer ácido desmineraliza al mismo tiempo que infiltra el sustrato dentinario, permitiendo una infiltración resinosa más eficaz, promoviendo una mayor estabilidad adhesiva. Esto ocurre debido a la estabilización química entre un grupo funcional de monómeros, carboxilo o fosfato, con los cristales de hidroxiapatita residuales que no fueron completamente disueltos por la fase ácida, ya que esos ácidos son menos agresivos que el ácido fosfórico. Como los túbulos dentinarios no fueron abiertos por el grabado ácido, existen menores posibilidades de contaminación pulpar y sensibilidad post operatoria (4,9,11,12).

A pesar de que la calidad de la unión entre el material restaurador y el tejido dental ha mejorado significativamente a lo largo del tiempo, y la retención de las restauraciones adhesivas ha presentado un mejor funcionamiento; la disminución de la fuerza adhesiva y las fallas en la unión han sido encontradas cuando la interfaz adhesiva es estudiada por períodos más largos de tiempo, principalmente en los sistemas adhesivos hidrofílicos (13,14,15,16,17,18).

El proceso de degradación de la interfaz adhesiva aún no es comprendido completamente, pero es relatado que esta degradación además de estar asociada con la acción del agua en los componentes resinosos (degradación hidrolítica), está relacionada con las enzimas dentinarias que contribuyen también a la debilitación de la fuerza adhesiva (degradación enzimática) (19).

Además, el deterioro marginal de las restauraciones contribuye al deterioro de la capa híbrida; y su longevidad es fuertemente dependiente de la integridad de las fibras de colágeno y de las cadenas poliméricas formadas entre el sistema adhesivo y la malla de colágeno. La polimerización inadecuada de monómeros también ha sido relacionada a una interfaz adhesiva menos durable, pues está conectadas con una mayor permeabilidad, dando por resultado el movimiento de fluido en la interfaz (4,7,9,17,20,21,22,23,24,25,26,27).

El movimiento de fluido acuoso en el interior de la capa híbrida promueve el debilitamiento del polímero, así como también se crean canales de penetración de agua debido a la porosidad en la interfaz de unión, caracterizando la nano infiltración. Este paso de agua fue bien demostrado a través de un marcador detectable, el nitrato de plata, utilizando la microscopia electrónica de la transmisión. Estos canales se ramifican, formando varias vías de difusión, creando un modo reticular de nano infiltración, llamados water-trees (28). Así, podemos decir que la capa híbrida se comporta como una membrana permeable, permitiendo el movimiento de agua en la interfaz adhesiva (4, 15, 18, 29,30).

Esta situación está fuertemente relacionada con los sistemas adhesivos simplificados que contienen elevados niveles de monómeros hidrofílicos que permiten la formación de poros en la interfaz adhesiva, además de resultar en un menor grado de conversión de monómeros debido a la fase de separación entre la sustancia hidrofílica e hidrofóbica, y como consecuencia la capa híbrida se vuelve permeable y la fase hidrofílica se degrada fácilmente (31).

La nano infiltración en los sistemas adhesivos de grabado total ocurre por la

diferencia entre la profundidad de desmineralización de la dentina y la impregnación del adhesivo en el sustrato dentinario. Dado que las fibras de colágeno expuestas se someten a un deterioro a nivel estructural, en función de la degradación hidrolítica, esta situación no es común en los sistemas de autocondicionamiento, ya que la desmineralización del sustrato dentinario se produce simultáneamente a la infiltración del monómero ácido (4,15, 29,31,32).

DISCUSIÓN

La degradación de la interfaz adhesiva, ya sea la degradación de polímeros o la degradación de fibras de colágeno, ha sido observada en estudios in vitro e in vivo (2,4,9,15,18,19,23,29,33,34,35,36,37,38,39). Clínicamente, la efectividad de los sistemas adhesivos es comúnmente evaluada a través de lesiones cervicales no cariosas (LCNC) de la clase V (34,39,40). En las cavidades de clase I o II, se adoptan otros parámetros para que sean identificadas interferencias en la interfaz adhesiva, tales como: integridad marginal de la restauración, tinción o decoloración marginal y caries secundaria (40).

Por esta razón, se han estudiado muchas alternativas para minimizar los efectos causados por la hidrólisis del sistema adhesivo y aunque se han investigado estrategias en condiciones laboratoriales, pocos estudios clínicos de largo plazo se han encontrado en la literatura.

La aplicación de sistemas adhesivos y materiales resinosos debe ser realizada criteriosamente por el cirujano dentista. Se sugiere que el sistema adhesivo sea aplicado de forma vigorosa, permitiendo una mejor impregnación del adhesivo en las fibras de colágeno y ayudando también a la evaporación del solvente. Son indicados aplicadores de adhesivos más rígidos y es aconsejable

Degradación de la interfaz adhesiva: ¿Cuáles son las consecuencias para la longevidad de las restauraciones?

Mariane Cintra Mailart; Lorena Bogado Escobar; Adriana Poletto; Alessandra Bühler Borges

sejable ejercer una presión constante sobre la dentina (18). Cuando las fibras de colágeno están poco cubiertas por el adhesivo, esta región queda vulnerable, permitiendo el movimiento de fluido en la interfaz adhesiva (4, 29).

Las fibras de colágeno expuestas en la dentina desmineralizada por grabado ácido e incompletamente protegidas por los monómeros resinosos se vuelven vulnerables a la degradación enzimática y la capa híbrida es propensa a la degradación resinosa por la hidrólisis. La degradación del colágeno ocurre a través de las metaloproteinasas y la cisteína-catepsinas (31). Las metaloproteinasas son enzimas "zinc-calcio" dependientes capaces de degradar casi todos los componentes de la matriz extracelular (4) y la cisteína-catepsinas son otra clase de proteasas que participan sinérgicamente con las metaloproteinasas en la actividad colagenolítica (31). Para inhibir estas enzimas, se han estudiado algunas sustancias: clorhexidina, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), metacrilato de amonio cuaternario, galardina, y tetraciclina. La integridad de las fibras colágenas es de suma importancia para la durabilidad de la adhesión, también se están estudiando agentes que inducen a enlaces cruzados en la matriz colágena tales como: glutaraldehído, 1-etil-3 (3-dimetil-aminopropil) carbodiimida-(E-DC), agentes naturales como genipina y proatocianidina. Los agentes de unión cruzada del colágeno forman una capa híbrida más estable y durable y demuestran resultados satisfactorios en la reducción de la degradación del colágeno, aunque su aplicabilidad clínica todavía no está definida (29, 31).

Un estudio mostró que la clorhexidina incorporada en el primer del sistema adhesivo en diferentes concentraciones, permitió verificar que en una concentración igual o superior a 0,1%, preservaba la adhesión en la dentina

durante un año. Cuando se incorpora al ácido fosfórico en la concentración del 2%, se muestra eficaz en la reducción de la degradación (18,27). Sin embargo, también se muestra en la literatura que la clorhexidina sufre lixiviación en la capa híbrida en un período de 18 a 24 meses (41). En un estudio in vivo realizado por Ricci et al. (2010), en el que se incluyeron 30 niños entre 8 y 11 años, que presentaban premolares con pequeñas lesiones de caries oclusales limitada a la mitad externa de la dentina. Los dientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos: aplicación de clorhexidina (grupo experimental) y sin aplicación de clorhexidina (grupo control) después del condicionamiento ácido. El seguimiento de las restauraciones se realizó en los siguientes tiempos: 30 días; 1-5, 10-12 y 18-20 meses. El estudio pudo concluir que hubo una reducción significativa en la fuerza adhesiva en el grupo control después de 1-5 meses, mientras que el grupo experimental presentó esta reducción sólo después de 10-12 meses de acompañamiento y de esta manera, la clorhexidina fue capaz de reducir la tasa de degradación de la interfaz.

Se están proponiendo otras estrategias clínicas para aumentar la longevidad de la adhesión: aplicar una capa adicional del adhesivo hidrofóbico (Bond), así como extender el tiempo de polimerización, favoreciendo la conversión de monómeros en poliméricos, minimizando los monómeros hidrofílicos residuales; técnica de adhesión húmeda por etanol y remineralización biomimética (4, 14, 18, 21, 25,28,30, 31).

La técnica de adhesión húmeda con etanol tiene como objetivo crear una capa híbrida menos hidrofílica. Esta técnica ha sido propuesta para reducir la degradación de la interfaz resina-dentina, en la que el etanol se coloca

sobre el tejido dentinario previo a la aplicación de los sistemas adhesivos, tanto en la técnica de grabado total como en la técnica de autocondicionamiento (31)

Se estima que la absorción de agua con la técnica de adhesión húmeda con etanol disminuye aproximadamente cinco veces, lo que resulta en una mayor longevidad de la interfaz adhesiva (18,25,42,43). La interfaz adhesiva creada por esta técnica es más espesa debido a que no hay colapso de las fibras de colágeno además de existir una mejor infiltración de los monómeros resinosos. Aunque esta técnica se describe en estudios in vitro, son necesarios estudios in vivo para evaluar la efectividad del tratamiento, así como la definición de un protocolo clínico (18,44).

La remineralización biomimética es una estrategia en que el agua presente en los compartimentos extra e intra fibrilares de la matriz colágena es substituida por cristales de apatita. Tanto la capa híbrida creada por los sistemas adhesivos de grabado total como por los sistemas autocondicionantes pueden recibir esta técnica. Sin embargo, este método aún está en desarrollo tanto en condiciones de laboratorio como para aplicación clínica (31,44, 45, 46)

CONCLUSIÓN

La degradación hidrolítica está directamente relacionada con los sistemas adhesivos simplificados ya que la dilución de monómeros no reaccionados lleva a una mayor absorción de agua en el interior de la capa híbrida. Estrategias están siendo desarrolladas con el fin de mejorar la estabilidad de la interfaz adhesiva y consecuentemente su longevidad, por tanto, estudios en esta área todavía son esperados en los próximos años, especialmente en lo que se refiere a la aplicabilidad clínica.

Degradación de la interfaz adhesiva: ¿Cuáles son las consecuencias para la longevidad de las restauraciones?

Mariane Cintra Mailart; Lorena Bogado Escobar; Adriana Poletto; Alessandra Bühler Borges

BIBLIOGRAFÍA

1. BEDRAN – RUSSO AKB, PEREIRA PNR, DUARTE WR, DRUMMOND JL, YAMAUCHI M. *Application of crosslinkers to dentin collagen enhances the ultimate tensile strength*. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007;80(1):268-72.
2. DELLAZANA FZ, COELHO-DE-SOUZA FH, KLEIN-JÚNIOR CA. *Composite resin bond strength with different dentin-bonding agents in two storage times*. *Rev Fac Odontol Porto Alegre*. 2008;49(2):36-40.
3. NAKABAYASHI N, PASHLEY DH. *Hibridização dos tecidos dentais duros*. Traduzido por Luiz Narciso Baratieri e Sylvio Monyeteiro Junior. 1ª ed. Quintessence editora Ltda; 2000.
4. BRESCHI L, MAZZONI A, RUGGERI A, CADENARO M, DI LERNARDA R, DORIGO ES. *Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface*. *Dent Mater*. 2008;24(1):90-101.
5. BRESCHI L, MAZZONI A, NATO F, CARRILHO M, VISINTINI E, TJÄDERHANE L, ET AL. *Chlorexidine stabilizes the adhesive interface: a 2-year in vitro study*. *Dent Mater*. 2010;26(4):320-5.
6. TAY FR, HASHIMOTO M, PASHLEY DH, PETERS MC, LAI SCN, YIU CKY. *Aging affects two modes of nanoleakage expression in bonded dentin*. *J Dent Res*. 2003;82(7):537-41.
7. 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*. 2005;84(2):118-32.
8. MUÑOZ MA, LUQUE I, HASS V, REIS A, LOGUERCIÓ AD, BOMBARDA NHC. *Immediate bonding properties of universal adhesives to dentine*. *J Dent*. 2013;41(5):404-11.
9. DE MUNCK J, VAN MEERBEEK B, YOSHIDA Y, INOUE S, VARGAS M, SUZUKI K, ET AL. *Four-year water degradation of total-etch adhesives bonded to dentin*. *J Dent Res*. 2003;82(2):136-40.
10. LOBO TRS, TURBINO ML. *Influência do uso do digluconato de clorexidina como inibidor de metaloproteinase na resistência adesiva e dureza da camada híbrida e camada de adesivo*. Tesis de Maestría. Universidad de São Paulo. 2013.
11. TORRES ACM, GOMES APM, KUBO CH, TORRES CRG. *Proteção do complexo dentinapolpa*. In: Torres CRG et al. *Odontologia Restauradora estética e funcional: princípios para a prática clínica*. 1ª ed. São Paulo: Santos; 2013. p. 305.
12. PEUMANS M, KANUMILLI P, DE MUNCK J, VAN LANDUYT K, LAMBRECHTS P, VAN MEERBEEK B. *Clinical effectiveness of contemporary adhesives: a systematic review of current clinical trials*. *Dent Mater*. 2005;21:864-81.
13. ERHARTDT MCG, TOLEDANO M, OSORIO R, PIMENTA LA. *Histomorphologic characterization and bond strength evaluation of caries-affected dentin/resin interfaces: effects of long-term water-exposure*. *Dent Mater*. 2008;24(6):786-98.
14. GARCIA RN, SOUZA CRS, MAZZUCO PEF, JUSTINO LM, SCHEIN MT, GIANNINI M. *Bond strength of two self-etching adhesive systems – review of the literature and application of the microshear test*. *RSBO*. 2007;4(1):37-45.
15. HASHIMOTO M, OHNO H, SANO H, KAGA M, OGUCHI H. *In vitro degradation of resin-dentin bonds analyzed by microtensile bond test, scanning and transmission electron microscopy*. *Biomaterials*. 2003;24(21):3795-803.
16. HOGAN LC, BURROW MF. *The microtensile strength of bonding resins*. *Aust Dent J*. 2001;46(3):194-7.
17. KOSHIRO K, INOUE S, TANAKA T, KOASE K, FUJITA M, HASHIMOTO M, ET AL. *In vivo degradation of resin-dentin bonds produced by a self-etch vs. a total etch adhesive system*. *Eur J Oral Sci*. 2004;112:368-75.
18. REIS AF, ARRAIS CAG, NOVAES PD, CARVALHO RM, DE GOES MF, GIANNINI M. *Ultramorphological analysis of resin-dentin interfaces produced with water-based single step and two step adhesives: nanoleakage expression*. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2004;71(1):90-8.
19. RICCI HA, SANABE ME, DE SOUZA COSTA CA, PASHLEY DH, HEBLING J. *Chlorexidine increases the longevity of in vivo resin-dentin bonds*. *Eur J Oral Sci*. 2010;118:411-6.
20. HASS V, LUQUE-MARTINEZ IV, GUTIERREZ MF, MOREIRA CG, GOTTI VB, FEITOSA VP, et al. *Collagen cross-linkers on dentin bonding: stability of the adhesive interfaces, degree of conversion of the adhesive, cytotoxicity and in situ MMP inhibition*. *Dent Mater*. 2016;32(6):732-41.
21. ITO S, TAY FR, HASHIMOTO M, YOSHIYAMA M, SAITO T, BRACKETT WW, et al. *Effects of multiple coatings of two all-in-one adhesives on dentin bonding*. *J Adhes Dent*. 2005;7:133-41.
22. MAZZONI A, ANGELONI V, APOLONIO FM, SCOTTI N, TJÄRDEHANE L, TEZVERGIL-MUTLUAY A, et al. *Effect of carbodiimide (EDC) on the bond stability of etch-and-rinse adhesives systems*. *Dent Mater*. 2013;29:1040-7.
23. SENE F. *Análise da qualidade da interface adesiva dentinária pro-*

Degradación de la interfaz adhesiva: ¿Cuáles son las consecuencias para la longevidad de las restauraciones?

Mariane Cintra Mailart; Lorena Bogado Escobar; Adriana Poletto; Alessandra Bühler Borges

BIBLIOGRAFÍA

- duzida por diferentes sistemas adesivos, aplicados *in vivo* e *in vitro*. Tesis de Doctorado. Universidad de São Paulo – Bauru. 2004.
24. SIDERIDOU ID, KARABELA MM. Sorption of water, ethanol or ethanol/water solutions by light-cured dental dimethacrylate resins. *Dent Mat.* 2011;27:1003-10.
 25. SPENCER P, YE Q, PARK J, TOPP EM, MISRA A, MARRANGOS O, et al. Adhesive/dentin interface: the weak link in the composite restoration. *Ann Biomed Eng.* 2010;38(6):1989-2003.
 26. TEZVERGIL – MUTLUAY A, MUTLUAY MM, AGEE KA, SESEOGULLARI-DIRIHAAN R, HOSHIKA T, CADENARO M, et al. Carbodiimide cross-linking inactivates soluble and matrix-bound MMPs, *in vitro*. *J Dent Res.* 2012;91(2):192-6.
 27. 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.* 2009;37:807-12.
 28. TAY FR, PASHLEY DH. Have dentin adhesives become too hydrophilic? *J Can Dent Assoc.* 2003;69(11):726-31.
 29. REIS AF, ARRAIS CAG, NOVAES PD, CARVALHO RM, DE GOES MF, GIANNINI M. Ultramorphological analysis of resin-dentin interfaces produced with water-based single step and two step adhesives: nanoleakage expression. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2004;71(1):90-8.
 30. TORKABADI S, NAKAJIMA M, IKEDA M, FOXTON RM, TAGAMI J. Bonding durability of HEMA-free and HEMA-containing one-step adhesives to dentine surrounded by bonded enamel. *J Dent.* 2008;36:80-6.
 31. FRASSETTO A, BRESCHI L, TURCO G, MARCHESI G, DI LENARDA R, TAY FR, et al. Mechanisms of degradation of the hybrid layer in adhesive dentistry and terapeutics agents to improve bond durability-A literature review. *Dent Mater.* 2016;32:41-53.
 32. MONTICELLI F, OSORIO R, PISANI-PROENÇA J, TOLEDANO M. Resistance to degradation of resin-dentin bonds using a one-step HEMA-free adhesive. *Dent Mater.* 2007;35:181-6.
 33. GARCIA GODOY F, KRÄMER N, FEILZER AJ, FRANKENBERGER R. Long-term degradation of enamel and dentin bonds: 6-year results *in vitro* vs. *in vivo*. *Dent Mater.* 2010;26(11):1113-8.
 34. HÄFER M, JENTSCH H, HAAK R, SCHNEIDER H. A three-year clinical evaluation of a one-step self-etch and two-step etch-and-rinse adhesive in non-carious cervical lesions. *Dent Mater.* 2015;43(3):350-61.
 35. HASHIMOTO M, OHNO H, SANO H, TAY FR, KAGA M, KUDOU Y, et al. Micromorphological changes in dentin-resin bonds after 1 year of water storage. *J Biomed Mater Res.* 2002;63:306-11.
 36. HASHIMOTO M, NAGANO F, ENDO K, OHNO H. A review: biodegradation of resin-dentin bonds. *Jpn Dent Sci Rev.* 2011;47:5-12.
 37. LOGUERCIO AD, DE PAULA EA, HASS V, LUQUE-MARTINEZ I, REIS A, PERDIGÃO J. A new universal simplified adhesive: 36-month randomized double-blind clinical trial. *J Dent.* 2015;43(9):1083-92.
 38. PEUMANS M, DE MUNCK J, KIRSTEN L, VAN LANDUYIT, POITEVIN A, LAMBRECHTS P, et al. A 13-year clinical evaluation of two three-step etch-and-rinse adhesives in non-carious class-V lesions. *Clin Oral Invest.* 2012;16:129-37.
 39. PEUMANS M, DE MUNCK J, VAN LANDUYT K, VAN MEERBEEK B. Thirteen-year randomized controlled clinical trial of a two-step self-etch adhesive in non carious cervical lesions. *Dent Mater.* 2015;31(3):308-14.
 40. CARVALHO RM, MANSO AP, GERALDELI S, TAY FR, PASHLEY DH. Durability of bonds and clinical success of adhesive restorations. *Dent Mater.* 2012;28(1):72-86.
 41. TJÄRDEHANE L, NASCIMENTO FD, BRESCHI L, MAZZONI A, TERSARIOL ILS, GERLDELI S, et al. Strategies to prevent hydrolytic degradation of the hybrid layer. *Dent Mater.* 2013;29:999-1011.
 42. SHIN TP, YAO X, HUERNER GARDT R, WALKER MP, WANG Y. Morphological and chemical characterization of bonding hydrophobic adhesive to dentin using ethanol wet bonding technique. *Dent Mater.* 2009;25:1050-7.
 43. VAIDYANATHAN TK, VAIDYANATHAN J. Recent advances in the theory and mechanism of adhesive resin bonding to dentin: a critical review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009;558-78.
 44. LIU Y, TJÄRDEHANE L, BRESCHI L, MAZZONI A, LI N, MAO J, et al. Limitations in bonding to dentin and experimental strategies to prevent bond degradation. *J Dent Res.* 2011;90:953-68.
 45. REIS A, MARTINEZ IVL, HASS V, LOGUERCIO AD. Alternativas clínicas para minimizar a degradação da interface de união à dentina. In: Pereira JC, Anauate-Neto C, Gonçalves AS. *Dentística: uma abordagem multidisciplinar.* São Paulo: Artes Médicas;2014. p.161-77.
 46. NIU L, ZHANG W, PASHLEY DH, BRESCHI L, MAO J, CHEN J, ET AL. Biomimetic remineralization of dentin. *Dent Mater.* 2014;30(1):77-96.