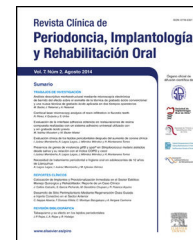


Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral

www.elsevier.es/piro



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Rol del 10-metacriloxidecilfosfato dihidrogenado en el cambio de paradigma de los sistemas adhesivos integrados en la dentina



Gustavo Moncada^{a,*}, Renata García Fonseca^b, Osmir B. de Oliveira^c,
Eduardo Fernández^d, Javier Martín^d y Patricio Vildósola^d

^a *Operatoria Dental, Facultad de Odontología, Universidad Mayor de Santiago, Santiago, Chile*

^b *Dental Materials, Dental School, Department of Dental Materials and Prosthodontics, Araraquara Dental School, Universidade Estadual de São Paulo, Araraquara, São Paulo, Brasil*

^c *Operative Dentistry, Dental School, Universidade Estadual de São Paulo, Araraquara, São Paulo, Brasil*

^d *Operatoria Dental, Departamento de Odontología Restauradora, Escuela Dental, Universidad de Chile, Chile*

Recibido el 16 de agosto de 2013; aceptado el 21 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 15 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Adhesivos autograbantes;
Longevidad adhesivos;
Monómeros funcionales;
Dentina;
Unión química

Resumen La aplicación de adhesivos dentarios autograbantes que contienen 10-metacriloxidecilfosfato dihidrogenado supera la resistencia a la biodegradación de la interfase adhesiva de los sistemas tradicionales de grabado total. El mecanismo de acción se basa en la formación de múltiples nanocapas de calcio unido a 2 moléculas 10-metacriloxidecilfosfato dihidrogenado sobre la dentina; estas múltiples capas de 3,5 nm son las que protegerían las fibras colágenas del fenómeno de hidrólisis. Las nanocapas explicarían su alta estabilidad en el tiempo y la fortaleza de la unión, probadas tanto en estudios clínicos como de laboratorio. La interacción con la hidroxiapatita sucede con ácidos de pH bajos, pero mayores que los tradicionales, por lo que surge la necesidad de recomendar el grabado selectivo previo del esmalte. El uso de metacriloxidecilfosfato dihidrogenado permite el cambio de filosofía adhesiva desde el grabado total a la integración adhesiva de la dentina.

© 2013 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Self-etch adhesives;
Adhesive longevity;

The Role of 10-methacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate in the paradigm of change to adhesive systems integrated to dentin

Abstract Applying self-etching dental adhesives containing 10-MDP overcomes the resistance to biodegradation of the adhesive interface of traditional total etch. The mechanism of action

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gmoncada@adsl.tie.cl (G. Moncada).

Functional monomers;
Dentin;
Chemical bonding

is based on the formation of multiple nano-layers of calcium and two molecules of 10-MDP on the dentin surface. These multiple layers of 3.5 nm protect the collagen fibers from hydrolysis phenomenon. The nano-layer explains its high stability and bond strength over time, tested both by clinical and laboratory studies. Hydroxyapatite interaction occurs with acids of low pH, but are higher than traditional, thus increasing the need to recommend the previous selective etching of the enamel. The use of MDP allows a change of philosophy from the total-etch adhesive to adhesive integration of the dentin.

© 2013 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Desde la introducción de la adhesión en odontología los adhesivos han simplificado y mejorado los procedimientos preventivos y restauradores, tanto en dientes temporales como permanentes.

Durante los últimos años los sistemas adhesivos simplificados a una etapa (autograbantes) han iniciado su aceptación por los odontólogos por su facilidad de uso para los tratamientos de resinas compuestas directas y cementaciones indirectas; sin embargo, estos sistemas han presentado signos de degradación en la interfase adhesiva con el paso del tiempo¹⁻⁵.

Además de las resistencias micromecánicas de la capa híbrida, es importante conocer la interacción química y molecular de los monómeros adhesivos funcionales con la estructura dentaria, especialmente si se considera la capa submicrónica de hidroxiapatita (HA) que permanece disponible para interactuar en la superficie en la zona híbrida. La naturaleza molecular específica de los monómeros, su función y su posterior tasa de disolución de sus sales de calcio (Ca) han mostrado relación con su unión química al diente^{6,7}.

La mayoría de los sistemas adhesivos contienen uno o más monómeros funcionales, que cumplen roles importantes, tales como grabado ácido del sustrato dentario, promover la penetración de los monómeros, humectabilidad y provocar la interacción adhesiva con el diente; sin embargo, tradicionalmente no se consideraba su capacidad para formar uniones químicas con el diente⁸.

Yoshida et al. reportaron que el potencial de unión química al diente es diferente para los diferentes monómeros funcionales. Comparando 3 nuevas formulaciones se observó que el mayor potencial lo presentaba la molécula 10-metacriloxidecilfosfato dihidrogenado (10-MDP), seguida de 4-metacriloxietil trimelitato y de 2-metacriloxietilfenil fosfato^{6,9}.

La posibilidad de que el 10-MDP presente la capacidad de establecer fuertes uniones iónicas con la HA impresionan como integración con la dentina y resultarían a favor de obtener mayor longevidad y menor sensibilidad postoperatoria de las restauraciones adhesivas¹.

De manera simultánea, Tsuchiya et al. observaron la formación de una nueva zona bajo la capa híbrida cuando la dentina era tratada con sistemas adhesivos autograbantes; esta zona fue de diferente morfología que la capa híbrida convencional y se caracterizaba por su resistencia al

desafío ácido-base, por lo tanto esta zona la denominó «zona de resistencia ácido-base» que participaría en varios roles determinantes, como en la prevención de caries adyacente a la restauración, sellado de los márgenes de la restauración y la promoción de su longevidad. Esta zona de resistencia ácido-base aporta nuevos antecedentes de la morfología y funcionalidad del sistema adhesivo que ya habían sido incipientemente señalados en estudios previos, y su presencia ha sido confirmada en varios sistemas de adhesión autograbantes actualmente en uso^{7,10-14}.

El objetivo de esta revisión es analizar el cambio de paradigma en la odontología adhesiva, donde la retención biomecánica se complementa con la integración química de la dentina por medio de la incorporación de 10-MDP en los sistemas adhesivos.

Antecedentes históricos

En 1981 se presenta a la comunidad científica la cementación adhesiva de restauraciones indirectas mediante resinas que contenían 4 META y 10-MDP (Panavia, Kuraray, Tokio, Japón); dado sus altos valores adhesivos y longevidad llegó a constituir el *gold standard* de las cementaciones de restauraciones metálicas indirectas; ambos monómeros funcionales¹⁵ fueron utilizados por los mismos investigadores para el desarrollo del sistema adhesivo Clearfill SE Bond (Kuraray)^{1,15}. La característica esencial de 10-MDP era la unión a iones metálicos de las restauraciones.

Monómeros adhesivos funcionales

Dos son los mecanismos de acción de los adhesivos a esmalte y dentina; retención biomecánica, que es considerado aún el mecanismo más importante¹¹, y en los últimos años ha surgido la evidencia de un mecanismo de interacción química adicional^{16,17} que puede desempeñar un rol importante en la prevención del nanofiltrado, así como la prolongación de la vida útil de las restauraciones adhesivas¹.

Los monómeros adhesivos son clasificados en monómeros de cadenas entrecruzadas y monómeros funcionales¹⁸; estos se caracterizan por presentar al menos un grupo polimerizable y un grupo funcional que cumplen diferentes propósitos tales como humedecer o desmineralizar la superficie dentaria. Se ha observado que los grupos funcionales son capaces de liberar uno o más protones, por ejemplo asociados a los

grupos carboxilos, fosfatos y fosfonatados, y que pueden presentar potencialidad para unirse químicamente al Ca de la HA. Este concepto de «adhesión y desmineralización» es atribuido a los monómeros que presentan unión al sustrato dentario¹⁹; de acuerdo con este concepto, inicialmente los grupos funcionales interactúan iónicamente con el Ca de la HA; en función de la estabilidad resultante del complejo Ca-monómero en la suspensión adhesiva esta unión puede descomponerse y desmineralizar el diente o permanecer estable y químicamente unido al diente, incluso estos monómeros ya han sido jerarquizados en su capacidad adhesiva⁶. La influencia de la estructura química del monómero es considerada el elemento más importante en el comportamiento adhesivo de los monómeros funcionales; se ha investigado por medio de pruebas de microtracción, espectrometría de absorción atómica y la tasa de disolución del Ca y de los monómeros funcionales, tanto en dentina como en esmalte, relacionados con la acción de monómeros fosforados como 4-dihidroxifosforil-2-oxabutil acrilato, etil 2-4-dihidroxifosforil-2-oxabutil acrilato, 2,4,6 trimetil fenil-dihidroxifosforil, 2-4 dihidroxifosforil-oxabutil acrilato y 10-MDP, observándose que altos valores de resistencia adhesiva se asocian con bajas tasas de disolución de sales de Ca del respectivo monómero funcional, es decir, se asocia al concepto de presencia de «adhesión-desmineralización» con altos valores de adhesión. Adicionalmente se observó que cuando se utilizaron adhesivos con base en 10-MDP mostró significativos mayores valores adhesivos que los otros compuestos; los valores adhesivos más bajos se observaron en HEAPA, incluso con fracasos pretest⁹.

En dentina 2,4,6 trimetil fenil-dihidroxifosforil, 2-4 dihidroxifosforil-oxabutil acrilato y 10-MDP presentaron valores del orden de 25 MPa sin fracasos pretest. El análisis de los fracasos mostró un patrón predominantemente mixto con fractura en la resina y en la capa híbrida, con mayor cantidad de fallas en los composites más que en la capa híbrida; cuando se usó 10-MDP las mediciones de espectrometría de absorción atómica revelaron que la sal de Ca-10-MDP fue la más estable, seguida de Ca-2,4,6 trimetil fenil-dihidroxifosforil, 2-4 dihidroxifosforil-oxabutil acrilato, mientras otras fueron altamente sensibles a la hidrólisis⁹.

Nanomorfología de la unión adhesiva con 10-metacriloxidecilsfosfato dihidrogenado

De acuerdo con el concepto de «adhesión-desmineralización» los monómeros funcionales específicos de los adhesivos dentales pueden interactuar iónicamente con la HA. Tales uniones iónicas han sido demostradas en el 10-MDP que se manifiestan como nanocapas autoensambladas cuando se utiliza en los protocolos comúnmente indicados en adhesión; en el caso de estos contiene 10-MDP como en Clearfil SE Bond (Kuraray) y Scotchbond Universal (3M ESPE, St. Paul, MN, Estados Unidos) (SBU). La caracterización de las interfases químicas entre dentina y adhesivo con 10-MDP se han realizado por medio de difracción de rayos X, espectrometría de rayos X y ultraestructuralmente por medio de microscopía electrónica de transmisión. Estos estudios mostraron la presencia de nanocapas en la interfase adhesiva, no solo en la zona híbrida, sino también extendida hacia la capa

adhesiva. Tal autoensamblaje en nanocapas donde 2 moléculas de 10-MDP se unen en forma estable al Ca, formando la sal del compuesto Ca-MDP, proporciona mayor resistencia a la biodegradación de la interfase adhesiva y explicaría la longevidad documentada clínicamente para productos que contienen 10-MDP en su formulación adhesiva²⁰.

Yoshida et al. observaron al TEM que para Clearfil SE Bond (Kuraray) el espesor de la capa híbrida fue de 0,5 a 0,7 μm de espesor, a mayor aumento encontraron nanocapas con una periodicidad de 3,5 nm, que se desplegaban en forma de múltiples laminas superpuestas en forma concéntrica (como capas de una cebolla), paralelas entre sí, en forma de «C», en el eje de la HA, que se presenta alineada con el eje longitudinal de las fibras colágenas^{20,21}. El mapeo del Ca y P por medio de espectroscopia de rayos X describe la distribución de la HA dentro de la dentina y también identifica las zonas curvas de las nanocapas. Mientras la interfase producida por SBU en dentina reveló espesores de la capa híbrida en el rango de 0,2 a 0,5 μm , donde las nanocapas fueron descubiertas particularmente cerca de la entrada de los túbulos dentinarios, cuando el adhesivo infiltró el barro residual²⁰.

La unión Ca-10-MDP ocurre clínicamente después de frotar la superficie dentaria durante 20 a 30 s^{6,22,23} y aplicar aire a presión para la eliminación de las partes volátiles; esta interacción química de resistencia de la unión adhesiva no aparece inmediatamente y muestra un comportamiento resistente a la biodegradación^{1,24}.

Microrresistencia de la unión

De acuerdo con el metaanálisis de Leloup et al. (2011)²⁵ 2.000 ciclos de termociclado son considerados insuficientes para afectar a la fuerza de unión adhesiva. Inoue et al. sometieron al envejecimiento de la interfase dentina-adhesivo de 10.000 a 100.000 ciclos térmicos; en este estudio los especímenes dentarios humanos fueron extraídos sin esmalte, exponiendo directamente la unión dentinaria al agua. Observaron que el adhesivo que contenía 10-MDP (CFSE) mantuvo similar valor durante los primeros 50.000 ciclos (40 MPa), reduciendo a 35 MPa a los 100.000 ciclos; sin embargo, para adhesivos que contenían grupos carboxílicos 4-MET (Unifil Bond) también se mantuvo relativamente estable durante los primeros 50.000 ciclos en valores de aproximadamente 35 MPa, con reducción significativa a los 100.000 ciclos (22 MPa), y para el adhesivo Line Bond II con Phenil-P como monómero fosfatado, los valores disminuyeron a medida que se aumentaban los ciclos de 44 MPa iniciales, sin ciclar, a 31 MPa a los 50.000 ciclos y 23 MPa a los 100.000 ciclos, confirmando que la química del monómero 10-MDP contribuye a la estabilidad a largo plazo de la unión adhesiva. El estudio también muestra que la eficiencia de la unión está en directa relación con el tipo de monómero funcional utilizado. Después de 100.000 ciclos térmicos 10-MDP no mostró cambios ultraestructurales al ser observado al TEM, confirmando la efectividad del concepto de «adhesión-desmineralización», que destaca que las sales de Ca-10-MDP son menos solubles y más estables que otras formulaciones de adhesivos. Adicionalmente, después de 100.000 ciclos térmicos, las fibras colágenas no sufrieron degradación al no visualizarse su típico patrón de bandas transversales, interpretándose como la protección que brinda la sal de Ca-10-MDP contra la

hidrólisis^{4,26,27}. Los otros 2 adhesivos mostraron degradación hidrolítica del colágeno^{20,28}.

Efecto inhibitorio de 2-hidroxietilmetacrilato

Los adhesivos contienen complejas mezclas de varios monómeros funcionales y de cadenas entrecruzadas y otros ingredientes que podrían afectar a la formación de las nanocapas de Ca-MDP.

Estudios de las uniones adhesivas de MDP por medio de difracción de rayos X y resonancia nuclear magnética de la localización de los átomos de hidrógeno de MDP, HEMA y HA, mostraron que existe interacción entre MDP y dentina en 3 diferentes fases: 1) el MDP iónico enlaza con Ca de la HA; 2) simultáneamente MDP extrae Ca desde la HA superficial, formando sales de Ca-MDP que se autoensamblan en múltiples nanocapas, mientras otros MDP permanecen unidos a la HA; y 3) finalmente el fosfato de Ca más soluble se forma con los iones fosfatos liberados de la HA²⁹; esto ocurre a pH bajo 4,0. Adicionalmente, el estudio muestra que HEMA afecta significativamente a la interacción química de MDP, obstaculizando las uniones y formaciones de sales y nanocapas, por la reducción de la tasa de desmineralización superficial, un prerequisite para la formación de la sal de Ca-MDP en la interacción química con la HA. La ausencia de HEMA provocó que MDP produjera más nanocapas e inmovilizara esta molécula en la zona adhesiva, en cambio el aumento de concentraciones de HEMA (8-15%) provoca la reducción de la densidad de MDP absorbido por la HA, incluso llegando a no revelar presencia de nanocapas³⁰.

Discusión

Queda establecido que el camino para mejorar la tecnología adhesiva es la síntesis de nuevos monómeros funcionales, diseñados para funciones específicas; en esta tarea el descubrimiento de monómeros de unión química al Ca de la HA, que forma sales de mayor estabilidad frente a la hidrólisis, ha sido el mayor avance de los últimos años en odontología adhesiva^{9,31}.

Las propiedades de monómeros funcionales como el 10-MDP han sido repetidamente reportadas como efectivas tanto en estudios clínicos como de laboratorio³²⁻³⁴; sin embargo, solo en los últimos años se determinó su acción por medio de nanocapas adhesivas con base en el precipitado con sales de Ca de baja solubilidad. Esta acción podría asociarse con su polaridad media, dado que monómeros más polares como 4-dihidroxifosforil-2-oxabutyl acrilato con 2 grupos ácidos muestra también mejores propiedades adhesivas que las mismas moléculas de menor polaridad. Para que se produzca la interacción química entre la HA y el monómero se considera imperativo que esté presente al menos acidez media para atacar la superficie dentaria; las mezclas de monómeros de pH variables deben dar como resultado pH ácido medio (pH = 1,9).

El hecho de efectuar pequeñas modificaciones a los monómeros, como por ejemplo estudiar solo modificaciones de una variable, es un modelo interesante de investigar según lo demuestra Van Landuyt et al., al estudiar 3 diferentes formulaciones de un monómero funcional, con muy diversos resultados⁹.

Estos hallazgos orientan al clínico en favor del uso de autograbantes de pH menos agresivos, en vez del grabado y lavado del grabado total, como aproximación a la adhesión dentinaria. Los sistemas de grabado y las investigaciones muestran pobres adaptaciones sobre la HA y el colágeno denudado (grabado total), necesiéndose imperiosamente modificaciones de este mecanismo^{4,35,36}.

Sin embargo, el enfoque de grabado y lavado es preferido por los clínicos porque muestra un adecuado patrón de grabado del esmalte^{37,38}. Este conflicto puede ser enfrentado con la combinación de grabado selectivo del esmalte como recomendación prudente cuando se utilizan adhesivos autograbantes de pH menos ácido, como es el caso de 10-MDP, para lograr efectividad y durabilidad de la unión adhesiva a esmalte y también a dentina³⁹.

Son necesarios mayores estudios de las interacciones químicas de las interfases adhesivas para mejorar la comprensión de los procesos de las nanocapas Ca-10-MDP. Se ha estudiado y comprendido la unión de las nanocapas al sustrato dentario, pero no se dispone de información sobre la unión de las nanocapas en la transición de la ultraestructura adhesiva con la adhesión a la resina restauradora o de cementación. Tampoco está explicitado hasta el momento si las nanocapas son regularmente extendidas en toda la superficie dentaria o son conjuntos de núcleos o focos de adhesión por nanocapas, y si así fuera, también es una pregunta sin respuesta saber cómo se forman y comportan los espacios entre los núcleos de nanocapas y cómo se relacionan con el resto de la zona híbrida.

Especialmente interesante sería conocer el efecto de algunos elementos de los adhesivos, como por ejemplo los copolímeros (del ácido polialkenoico) de la tecnología de los ionómeros de vidrio presentes en adhesivos como SBU, que podrían competir por los mismos Ca de la HA que utiliza 10-MDP para formar las nanocapas.

Para que el proceso de las nanocapas se concrete se ha observado que son necesarios de 20 a 30s de fro-tamiento de la superficie dentaria; probablemente este fenómeno se asocie con la necesidad de sobrepasar la capa de barro dentinario y alcanzar con el adhesivo y su pH la zona de la trama inorgánica de la dentina, donde encontrar el Ca de la HA y el parcial desmineralizado de profundidad submicrónica. Sin embargo, se desconoce qué otras variables afectan a esta reacción, como porcentajes de humedad en la dentina profunda, deshidratación de la dentina, dientes tratados postendodoncia, es decir, sin flujo de líquidos en sus túbulos u otras condiciones clínicas.

Teóricamente ha sido establecido el tamaño de una molécula de 10-MDP en 1,95 nm; de esta forma, el compuesto Ca-10MDP, constituido por 2 moléculas de 10-MDP, alcanzaría un tamaño 3,9 nm^{23,29}; también es conocido que el diámetro del Ca es de 4 nm; la suma de estas dimensiones (7,9 nm) comparadas con los espesores de 3,5 nm de la sal de Ca-10MDP de cada nanocapa, tanto para CFSE como para SBU son difíciles de explicar con la lógica actual; estas asimetrías dimensionales podrían intentar explicarse por fenómenos de contracción de polimerización de la nueva formación de Ca-MDP, sin embargo, esta evidencia no ha sido construida aún. Está establecido que las dimensiones de las nanocapas de Ca-10MDP se interpretan como una huella digital que puede revelar cuáles son los monómeros

funcionales constituyentes del adhesivo, pero no explica la suma de las dimensiones de sus constituyentes.

Los antecedentes analizados permiten aseverar que a la tradicional adhesión dentaria por trabazón biomecánica utilizada durante más de medio siglo, se suma actualmente la integración del adhesivo al sustrato dentario con la incorporación de un nuevo monómero funcional como el 10-MDP, que permite múltiples nanouniones con el Ca, resultando una mayor resistencia a la biodegradación y longevidad funcional de los procedimientos adhesivos, que clínicamente se expresa como menos sensibilidad postoperatoria.

Conclusiones

Una nueva formulación de adhesivos dentarios autograban-tes mejora la resistencia a la biodegradación de la interfase adhesiva basada en la formación de múltiples nanocapas de sales de Ca unidas a la molécula de 10-MDP sobre la dentina, que protegen las fibras colágenas de la hidrólisis. Estas nanocapas explicarían la alta estabilidad de la unión y su fortaleza física, probada en estudios clínicos y de laboratorio, y la mejora en la longevidad. Este fenómeno ocurre con ácidos de pH ligeramente mayores que los tradicionales, por lo que se recomienda el grabado selectivo previo del esmalte. Esta nueva formulación permite el abandono de la filosofía adhesiva del grabado total a la integración adhesiva de la dentina. Como en todo desarrollo, permanecen preguntas sin respuesta que expliquen por completo la intimidad bioquímica de sus procesos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Inoue S, Koshiro K, Yoshida Y, de Munck J, Nagakane K, Suzuki K, et al. Hydrolytic stability of self-etch adhesives bonded to dentin. *J Dent Res.* 2005;84:1160-4.
- 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;82:136-40.
- 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.
- Van Meerbeek B, de Munck J, Yoshida Y, Inoue S, Vargas M, Vijay P, et al. Buonocore memorial lecture. Adhesion to enamel and dentin: Current status and future challenges. *Oper Dent.* 2003;28:215-35.
- Koshiro K, Inoue S, Sano H, de Munck J, Van Meerbeek B. In vivo degradation of resin-dentin bonds produced by a self-etch and an etch-and-rinse adhesive. *Eur J Oral Sci.* 2005;113:341-8.
- Yoshida Y, Nagakane K, Fukuda R, Nakayama Y, Okazaki M, Shintani H, et al. Comparative study on adhesive performance of functional monomers. *J Dent Res.* 2004;83:454-8.
- Inoue G, Tsuchiya S, Nikaido T, Foxton RM, Tagami J. Morphological and mechanical characterization of the acid-base resistant zone at the adhesive-dentin interface of intact and caries-affected dentin. *Oper Dent.* 2006;31:466-72.
- Nikaido T, Ichikawa C, Li N, Takagaki T, Sadr A, Yoshida Y, et al. Effect of functional monomers in all-in-one adhesive systems on formation of enamel/dentin acid-base resistant zone. *Dent Mater J.* 2011;30:576-82.
- Van Landuyt KL, Yoshida Y, Hirata I, Snauwaert J, De Munck J, Okazaki M, et al. Influence of the chemical structure of functional monomers on their adhesive performance. *J Dent Res.* 2008;87:757-61.
- Tsuchiya S, Nikaido T, Sonoda H, Foxton RM, Tagami J. Ultrastructure of the dentin-adhesive interface after acid-base challenge. *J Adhes Dent.* 2004;6:183-90.
- Nakabayashi N, Kojima K, Masuhara E. The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates. *J Biomed Mater Res.* 1982;16:265-73.
- Shinohara MS, Yamauti M, Inoue G, Nikaido T, Tagami J, Giannini M, et al. Evaluation of antibacterial and fluoride-releasing adhesive system on dentin-microtensile bond strength and acid-base challenge. *Dent Mater J.* 2006;25:545-52.
- Iida Y, Nikaido T, Kitayama S, Takagaki T, Inoue G, Ikeda M, et al. Evaluation of dentin bonding performance and acid-base resistance of the interface of two-step self-etching adhesive systems. *Dent Mater J.* 2009;28:493-500.
- Tsujimoto M, Nikaido T, Inoue G, Sadr A, Tagami J. Ultrastructural observation of the acid-base resistant zone of all-in-one adhesives using three different acid-base challenges. *Dent Mater J.* 2010;29(6):655-60.
- Tanaka T, Nagata K, Takeyama M, Atsuta M, Nakabayashi N. 4-META opaque resin-a new resin strongly adhesive to nickel-chromium alloy. *J Dent Res.* 1981;60:1697-706.
- Fu B, Sun X, Qian W, Shen Y, Chen R, Hannig M. Evidence of chemical bonding to hydroxyapatite by phosphoric acid esters. *Biomaterials.* 2005;26:5104-10.
- Yoshida Y, Van Meerbeek B, Nakayama Y, Snauwaert J, Hellemans L, Lambrechts P, et al. Evidence of chemical bonding at biomaterial-hard tissue interfaces. *J Dent Res.* 2000;79:709-14.
- Van Landuyt KL, Snauwaert J, de Munck J, Peumans M, Yoshida Y, Poitevin A, et al. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials.* 2007;28:3757-85.
- Yoshioka M, Yoshida Y, Inoue S, Lambrechts P, Vanherle G, Nomura Y, et al. Adhesion/decalcification mechanisms of acid interactions with human hard tissues. *J Biomed Mater Res.* 2002;59:56-62.
- Yoshida Y, Yoshihara K, Nagaoka N, Hayakawa S, Torii Y, Ogawa T, et al. Self-assembled nano-layering at the adhesive interface. *J Dent Res.* 2012;91:376-81.
- Tay FR, Pashley DH. Biomimetic remineralization of resin-bonded acid-etched dentin. *J Dent Res.* 2009;88:719-24.
- Yoshihara K, Yoshida Y, Nagaoka N, Fukegawa D, Hayakawa S, Mine A, et al. Nano-controlled molecular interaction at adhesive interfaces for hard tissue reconstruction. *Acta Biomater.* 2010;6:3573-82.
- Yoshihara K, Yoshida Y, Hayakawa S, Nagaoka N, Irie M, Ogawa T, et al. Nanolayering of phosphoric acid ester monomer on enamel and dentin. *Acta Biomater.* 2011;7:3187-95.
- Erhardt MC, Pisani-Proença J, Osorio E, Aguilera FS, Toledano M, Osorio R. Influence of laboratory degradation methods and bonding application parameters on microTBS of self-etch adhesives to dentin. *Am J Dent.* 2011;24:103-8.
- Leloup G, D'Hoore W, Bouter D, Degrange M, Vreven J. Meta-analytical review of factors involved in dentin adherence. *J Dent Res.* 2001;80:1605-14.
- Sano H, Yoshikawa T, Pereira PN, Kanemura N, Morigami M, Tagami J, et al. Long-term durability of dentin bonds made with a self-etching primer, in vivo. *J Dent Res.* 1999;78:906-11.
- Hashimoto M, Ohno H, Kaga M, Endo K, Sano H, Oguchi H. In vivo degradation of resin-dentin bonds in humans over 1 to 3 years. *J Dent Res.* 2000;79:1385-91.

28. Muñoz MA, Luque I, Hass V, Reis A, Loguercio AD, Bombarda NH. Immediate bonding properties of universal adhesives to dentine. *J Dent.* 2013;41:404–11.
29. Fukegawa D, Hayakawa S, Yoshida Y, Suzuki K, Osaka A, Van Meerbeek B. Chemical interaction of phosphoric acid ester with hydroxyapatite. *J Dent Res.* 2006;85:941–4.
30. Yoshida Y, Yoshihara K, Hayakawa S, Nagaoka N, Okihara T, Matsumoto T, et al. HEMA inhibits interfacial nano-layering of the functional monomer MDP. *J Dent Res.* 2012;91:1060–5.
31. Waidyasekera K, Nikaido T, Weerasinghe DS, Ichinose S, Tagami J. Reinforcement of dentin in self-etch adhesive technology: A new concept. *J Dent.* 2009;37:604–9.
32. Van Meerbeek B, Van Landuyt K, de Munck J, Hashimoto M, Peumans M, Lambrechts P, et al. Technique-sensitivity of contemporary adhesives. *Dent Mater J.* 2005;24:1–13.
33. Perdigão J, Kose C, Mena-Serrano A, de Paula E, Tay L, Reis A, et al. A new universal simplified adhesive: 18-month clinical evaluation. *Oper Dent.* 2013, 10.2341/13-045-C. Jun 26. Publicación electrónica.
34. Mena-Serrano A, Kose C, de Paula EA, Tay LY, Reis A, Loguercio AD, et al. A new universal simplified adhesive: 6-month clinical evaluation. *J Esthet Restor Dent.* 2013;25:55–69.
35. Liu Y, Tjäderhane 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.
36. Brackett MG, Li N, Brackett WW, Sword RJ, Qi YP, Niu LN, et al. The critical barrier to progress in dentine bonding with the etch-and-rinse technique. *J Dent.* 2011;39:238–48.
37. Perdigão J, Dutra-Corrêa M, Saraceni CH, Ciaramicoli MT, Kiyari VH, Queiroz CS. Randomized clinical trial of four adhesion strategies: 18-month results. *Oper Dent.* 2012;37:3–11.
38. Erickson RL, Barkmeier WW, Latta MA. The role of etching in bonding to enamel: a comparison of self-etching and etch-and-rinse adhesive systems. *Dent Mater.* 2009;25:1459–67.
39. Van Meerbeek B, Yoshihara K, Yoshida Y, Mine A, de Munck J, Van Landuyt KL. State of the art of self-etch adhesives. *Dent Mater.* 2011;27:17–28.