

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina Dentária



Diaminofluoreto de prata: uma revisão narrativa

Katya Kravchanka

Orientadora:

Professora Doutora Alda Reis Tavares

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2022

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina Dentária



Diaminofluoreto de prata: uma revisão narrativa

Katya Kravchanka

Orientadora:

Professora Doutora Alda Reis Tavares

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2022

Agradecimentos

À orientadora, Professora Doutora Alda Tavares, agradeço a simpatia, disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas e o apoio nas alterações durante a realização deste trabalho académico.

Aos meus pais, ao André, Lena, Alex e Marta um especial obrigada.

À todos os Colegas, Funcionários e Professores da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa.

Resumo

A cárie dentária é a doença crónica com maior prevalência no mundo. Atualmente tem se dado mais ênfase na gestão de cárie dentária através de uma abordagem menos invasiva com o uso de agentes remineralizantes e técnicas com preservação da estrutura dentária. O Diaminofluoreto de Prata (SDF) é um exemplo. A solução de SDF contém prata, flúor e amónia que previne e impede a progressão das lesões de cárie através de propriedades remineralizantes e antimicrobianas.

A presente revisão narrativa tem como objetivo abordar o uso de SDF em Odontopediatria e nos pacientes especiais para travar a progressão de lesões de cárie coronais e radiculares com ênfase no seu mecanismo de ação, no protocolo de utilização clínico, nas vantagens e nos efeitos adversos. Para o efeito, foram consultadas as bases de dados PubMed e Google Scholar com recurso às seguintes palavras-chave: “cariostatic agents”; “silver diammine fluoride”; “dental caries”; “mechanism of action”; “tooth remineralization” em língua inglesa, com o limite temporal de 1 de Março de 2022. A seleção dos artigos de interesse foi feita após a leitura dos *abstracts* e ainda pelos trabalhos citados por outros autores.

Abstract

Dental caries is the most prevalent chronic disease in the world. Currently, more emphasis has been placed on managing dental caries through a less invasive approach with the use of remineralizing agents and techniques for the preservation of the dental structure. Silver Diamine Fluoride (SDF) is an example. The SDF solution contains silver, fluoride, and ammonia that prevent and halt the progression of caries lesions through remineralizing and antimicrobial properties.

This narrative review aims to address the use of SDF in pediatric dentistry and special patients to halt the progression of coronal and root caries lesions with emphasis on its mechanism of action, clinical use protocol, advantages, and adverse effects. For this purpose, the PubMed and Google Scholar databases were consulted using the following keywords: “cariostatic agents”; “silver diamine fluoride”; “dental caries”; “mechanism of action”; “tooth remineralization” in English, with a time limit of 1 March 2022. The selection of articles of interest was made after reading the abstracts and the works cited by other authors.

Keywords

Cariostatic agentes; Silver Diammine Fluoride; Dental caries; Mechanism of action; Tooth Re-mineralization

Palavras-chave

Agentes cariostáticos; Diaminofluoreto de Prata; Lesões de cárie; Mecanismo de Ação; Remineralização dentária

Índice

Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Palavras-chave.....	v
Lista de abreviaturas	vii
1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Desenvolvimento	4
3.1- <i>Antecedentes históricos</i>	4
3.2- <i>Composição</i>	5
3.3- <i>Mecanismo de ação</i>	5
3.4- <i>Indicações</i>	9
3.5- <i>Contraindicações</i>	9
3.6- <i>Protocolo de aplicação</i>	10
3.7- <i>Frequência de aplicação e o efeito da concentração</i>	11
3.8- <i>Efeitos adversos</i>	12
3.9- <i>Vantagens</i>	12
3.10- <i>Reação da polpa à aplicação do SDF</i>	12
3.11- <i>Influência do SDF na adesão à dentina</i>	13
3.12- <i>Sensibilidade</i>	15
3.13- <i>Tratamento de lesões de cárie radiculares em idosos e em pacientes especiais</i>	15
3.14- <i>Iodeto de potássio (KI)</i>	16
3.15- <i>Comparação entre a técnica atraumática com a aplicação do SDF</i>	17
3.16- <i>Comparação entre a aplicação tópica de flúor com a aplicação do SDF</i>	17
3.17- <i>Técnica SMART</i>	18
3.18- <i>Eficácia na paragem da progressão das lesões de cárie</i>	19
3.19- <i>Eficácia na prevenção das lesões de cárie</i>	20
3.20- <i>Aceitação dos pais</i>	20
4. Conclusões	21
5. Referências Bibliográficas	22

Lista de abreviaturas

OMS - Organização Mundial de Saúde

CPI - Cárie Precoce na Infância

SDF - Diaminofluoreto de Prata

KI - Iodeto de potássio

FDA - Food and Drug Administration

AAPD - American Academy of Pediatric Dentistry

ADA - American Dental Association

MIH - Hipomineralização incisivo-molar

ART - Técnica Restauradora Atraumática

MMPs - Metaloproteinases da matriz

GIC - Cimento de ionómero de vidro

ALP- Atividade da Fosfatase Alcalina

OD - Densidade ótica

SMART- Silver-Modified Atraumatic Restorative Treatment

μ TBS - Força de Microtração

JCE - Junção Cimento-Esmalte

1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a cárie dentária é a doença crônica com maior prevalência no mundo, que afeta entre 60% e 90% das crianças em idade escolar e a maioria dos adultos⁽¹⁾. A cárie dentária é atualmente definida como uma patologia mediada por biofilme, modulada pela dieta, multifatorial, não transmissível e dinâmica, que origina a perda de minerais dos tecidos duros dentários^(2,3). É determinada por fatores biológicos, comportamentais, psicossociais e ambientais. Como consequência deste processo, desenvolve-se uma lesão de cárie⁽⁴⁾. A cárie dentária afeta negativamente a qualidade de vida, provoca dor, infecção, distúrbios do sono, dificuldade na mastigação, perda de peso e mudanças comportamentais^(5,6).

O método tradicional do tratamento das lesões de cárie consiste na remoção de todo o tecido cariado e na restauração da estrutura dentária remanescente, mas não resolve por si só, o processo de doença. Por isso, é preciso tratar não só a lesão, mas também a doença em si através do controlo da infecção bacteriana, redução do nível de risco da doença, remineralização dentária e acompanhamento a longo prazo⁽⁷⁾.

Crianças pouco colaborantes, idosos debilitados, pacientes com necessidade de cuidados de saúde especiais ou medicamente comprometidos, e aqueles pacientes que apresentam a ansiedade e o medo aos tratamentos dentários representam um verdadeiro desafio aos médicos dentistas.

A Cárie Precoce da Infância (CPI) tem uma progressão geralmente rápida que pode resultar na destruição completa da dentição decídua⁽⁵⁾ e a persistência de lesões de cárie em dentes decíduos aumenta o risco de cárie na dentição permanente que começa a erupcionar por volta dos 6-7 anos de idade⁽⁸⁾.

As crianças em idade pré-escolar são muito jovens para cooperar com tratamentos dentários demorados, extensos ou urgentes, pelo que frequentemente recebem tratamento dentário sob anestesia geral⁽⁹⁾. No entanto, o tratamento sob anestesia geral representa um risco de vida para crianças pequenas⁽⁹⁾.

O diaminofluoreto de prata (SDF) é uma alternativa não invasiva, viável, e eficaz para estabilizar as lesões de cárie ativas e prevenir o aparecimento de novas lesões em virtude do efeito remineralizante do fluoreto e das propriedades antibacterianas da prata⁽¹⁰⁾. O SDF preserva a estrutura dentária, proporciona um alívio profundo e duradouro da hipersensibilidade e

umenta a densidade e dureza do mineral⁽¹⁰⁾. A principal desvantagem do SDF é o escurecimento da superfície dentária tratada, o que indica a paragem da progressão da lesão⁽⁶⁾.

Inicialmente, o diaminofluoreto de prata foi investigado como parte do tema da tese de doutoramento da Mizuho Nishino na Universidade de Osaka, no Japão, em 1969⁽¹¹⁾. A autora procurou fazer a combinação das poderosas propriedades antimicrobianas de prata com os benefícios de uma alta dose de flúor. Esta formulação resultou em um precipitado que obstruiu os túbulos dentinários e reduziu a hipersensibilidade⁽¹²⁾. Em 2014, *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de SDF como agente dessensibilizante em paciente com 21 ou mais anos de idade⁽¹³⁾ e em 2018 a comercialização de SDF com iodeto de potássio (KI) (Riva Star, SDI Limited)⁽¹⁴⁾.

Segundo a *American Academy of Pediatric Dentistry* (AAPD, 2021)⁽¹⁵⁾, os pacientes especiais são todos os que possuem alguma limitação física, mental, sensorial, comportamental, cognitiva, emocional ou outra condição limitativa e nos quais os cuidados de saúde estão para além do que é considerado rotina. Estes pacientes devido às suas limitações podem apresentar dificuldade na realização de higiene oral adequada, ter uma alimentação cariogénica, apresentarem manifestações orais como hipoplasia e hipomineralização do esmalte, gengivite devido à respiração oral ou medicação, doença periodontal e maior gravidade das lesões de cárie coronais e radiculares. Devido às limitações destes pacientes as consultas devem ser rápidas e simples. O uso do SDF é vantajoso nesse espectro de população e na população odontopediátrica, porque é fácil de aplicar, o tratamento tem um baixo custo associado, é minimamente invasivo, é rápido, não é necessário o uso de anestesia e é necessária mínima cooperação.

Dessa forma, o objetivo desta dissertação é abordar o uso de SDF em Odontopediatria e nos pacientes especiais para travar a progressão de lesões de cárie coronais e radiculares com ênfase no seu mecanismo de ação, o protocolo de utilização clínico, as vantagens e os efeitos adversos.

2. Metodologia

Para a realização da presente dissertação, foram consultadas as seguintes bases de dados: PubMed e Google Scholar com recurso às seguintes palavras-chave utilizadas foram usadas em várias combinações: “cariostatic agentes”; “silver diammine fluoride”; “dental caries”; “mechanism of action”; “tooth remineralization” em língua inglesa. A última pesquisa foi com data anterior a Março de 2022.. A seleção dos artigos de interesse foi feita após a leitura dos *abstracts* e ainda pelos trabalhos citados por outros autores.

3. Desenvolvimento

3.1- Antecedentes históricos

Provavelmente, o primeiro uso médico da prata foi para desinfecção e armazenamento de água⁽¹⁶⁾. A teoria microbiana postulou que os microrganismos eram os responsáveis por certas doenças e o fato do ião de prata ter propriedades antibacterianas proporcionou o suporte para o uso medicinal de prata que já existia anteriormente⁽¹⁷⁾.

Os compostos de prata têm sido usados em medicina dentária desde a década de 1840 na forma de nitrato de prata, AgNO_3 , para reduzir a incidência de cárie na dentição decídua⁽¹⁸⁾. Este sal é extremamente cáustico e os primeiros médicos dentistas americanos usavam-no para cauterizar instantaneamente lesões de cárie, a fim de obter um efeito análogo à camada endurecida e escura observada em dentes cujas lesões não tratadas haviam paralisado naturalmente ao longo do tempo⁽¹⁸⁾. Mais tarde, em 1917, Howe⁽¹⁹⁾ reduziu a prata da solução de nitrato de prata amoniacal através da utilização de uma solução aquosa de formalina a 25%. Ele recomendou o uso da solução de nitrato de prata amoniacal para esterilizar a dentina mole sobre a polpa bem como a dentina radicular e polpas necróticas sem a sua remoção, tratar abscessos crônicos (respondem de forma terapêutica à ionização) e periodontites agudas resultantes da necrose pulpar, dessensibilizar e esterilizar restos pulpares e usar após procedimentos de apicectomia com o intuito de selar o ápice contra os exsudados serosos. Howe constatou que a sua solução penetrava a dentina afetada, mas não o tecido dentário são.

Durante a década de 1970, foi introduzido o fluoreto de prata (AgF) na Austrália Ocidental sozinho ou em combinação com SnF_2 ⁽²⁰⁻²²⁾. O SDF foi pela primeira vez investigado pela Mizuho Nishino no Japão. O uso de fluoreto de prata amoniacal desenvolvido a partir da combinação das ações de F e Ag, levaram à aprovação do primeiro produto SDF comercializado, Saforide (Toyo Seiyaku Kasei Co. Ltd, Osaka, Japão) em 1970⁽¹²⁾. Cada mililitro de produto contém 380 mg (38 p/v%) de $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$.

A formulação de SDF a 38%, contém uma das maiores concentrações de ião fluoreto de todas as aplicações tópicas: 44.800ppm de ião de fluoreto em comparação com 22.600ppm que contém o verniz de flúor. Infelizmente, a capacidade de prevenção secundária do ião de prata resulta na coloração escura das lesões de cárie⁽²³⁾. Apesar disso, a *American Dental Association* (ADA)⁽²⁴⁾ e a AAPD⁽²⁵⁾ recomendam fortemente o uso do SDF a 38% como parte de um plano de tratamento abrangente para paralisar lesões de cárie ativas cavitadas em dentes decíduos em

crianças pequenas e não cooperantes, adolescentes, incluindo aqueles com cuidados especiais de saúde. A diretriz também afirmou que, com base nas evidências atuais, os benefícios do SDF superaram os seus possíveis efeitos adversos, incluindo a coloração das lesões de cárie⁽²⁴⁾.

3.2- Composição

SDF a 38% ($\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$) é a combinação de um antimicrobiano Ag (24 a 29%), um agente remineralizante F (5 a 6%) e um agente estabilizador (amónia, 8%). Consiste num líquido claro, com ligeiro odor a amónia e é alcalino (pH 10⁹)⁽¹⁴⁾.

3.3- Mecanismo de ação

Atualmente, o mecanismo de ação exato do SDF é desconhecido. Uma revisão recente⁽²⁶⁾ relatou três ações principais do SDF na prevenção e tratamento das lesões de cárie: 1) propriedades antibacterianas sobre as bactérias cariogénicas; 2) efeito remineralizante sobre o conteúdo inorgânico do dente e 3) efeito inibitório sobre a degradação da matriz orgânica.

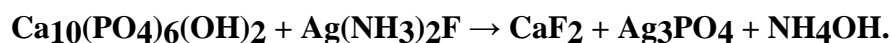
A eficácia clínica do SDF parece superar a da aplicação tópica de flúor isoladamente^(27,28), pelo que se acredita que o ião de prata contribua com uma parcela significativa para a atividade antimicrobiana e, portanto, anticariogénica do SDF⁽²⁹⁾. O SDF é referido como “*silver-fluoride bullet*” devido à sua capacidade de travar a progressão das lesões de cárie e simultaneamente prevenir a formação de novas lesões⁽³⁰⁾. A razão para a ocorrência deste fenómeno pode ser devido ao efeito sinérgico de iões de fluoreto e de iões de prata em vez de um efeito de adição puro⁽³⁰⁾.

Em 1972, Yamaga e colegas⁽¹²⁾ sugeriram que a formação de fluoreto de cálcio (CaF_2) e fosfato de prata poderia ser responsável pela prevenção e endurecimento das lesões de cárie quando tratadas com SDF. Suzuki e colegas⁽³¹⁾ demonstraram a formação de CaF_2 através da mistura do pó de esmalte com uma solução de SDF, no entanto, a quantidade de CaF_2 formada reduziu significativamente quando os materiais foram imersos em saliva artificial. Eles também descobriram que o fosfato de prata desapareceu depois de ser imerso na saliva artificial e foi substituído pelo cloreto de prata e tiocianato de prata.

A solução de SDF é uma solução alcalina incolor, que contém prata e flúor, e que formam um complexo com amónia. O ião diaminoprata é um complexo produzido pela ligação de 2 moléculas de amónia a uma de ião de prata, o que o torna mais estável e menos oxidante do que o ião de prata⁽³²⁾. A amónia é um ligante de campo mais forte do que a água na série espectroquímica⁽³²⁾. O complexo diaminoprata é um composto mais estável e menos oxidante que o fluoreto de prata⁽³³⁾. Além disso, os compostos de amónio demonstraram atividade antimicrobiana, sendo os compostos de amónio quaternário uma classe eficaz de desinfetantes⁽³⁴⁾.

Os compostos de prata quando em contacto com a água ou fluidos biológicos ionizam ocorrendo a formação de iões de prata⁽¹⁷⁾. Os iões de prata podem apresentar três estados de oxidação (+I), (+II) e (+III). O estado de oxidação (+I) é o único suficientemente estável para ser usado como antibiótico. O catião Ag^+ apresenta uma grande capacidade de interagir e ligar-se às proteínas e aos aniões do meio, bem como ligar-se aos recetores localizados nas superfícies das bactérias e dos fungos⁽²⁹⁾.

A presente fórmula demonstra a interação (simplificada) entre a hidroxiapatite e o SDF⁽³⁰⁾.



Quando o SDF ($\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$) é aplicado na superfície dentária, propõe-se a reagir com hidroxiapatite para formar fluoreto de cálcio (CaF_2) e fosfato de prata (Ag_3PO_4), que atuam como um reservatório de iões de flúor e fosfato que irão auxiliar na remineralização^(35,36) e auxilia no aumento do pH⁽²⁶⁾. O fosfato de prata formado contribui para a formação de uma superfície dentinária tratada muito resistente⁽³⁷⁾ e o bloqueio dos túbulos dentinários⁽³⁸⁾ reduz a sensibilidade durante a escovagem⁽³⁹⁾.

A presença de compostos de prata, como óxido de prata e fosfato de prata, é a razão para as lesões ficarem enegrecidas^(23,36).

3.3.1- Ação antibacteriana:

De acordo com Mei e colegas⁽³²⁾, a resistência bacteriana contra a prata é difícil de ser alcançada devido aos seus múltiplos mecanismos antibacterianos.

Os íons de prata podem provocar a morte celular bacteriana através de vários mecanismos de ação: 1) bloquear o sistema de transporte de elétrons nas bactérias⁽¹⁷⁾, 2) interagir com o grupo tiol de enzimas e desativar enzimas⁽⁴⁰⁾, 3) interação com as suas membranas ou paredes celulares através da ligação eletrostática às porções aniônicas das membranas o que pode inibir o movimento da bactéria ou causar vazamento ou rotura da membrana⁽⁴¹⁾, 4) interagir com o DNA das células bacterianas⁽⁴⁰⁾, 5) ligar-se aos aminoácidos e formar um complexo organometálico. Quando este complexo se decompõe, podem ser gerados íons de prata que conseguem inativar o DNA e o RNA bacteriano, danificar e romper a membrana celular⁽⁴²⁾.

Demonstrou-se que o flúor inibe a produção de ácido na placa bacteriana por ação direta no metabolismo das enzimas celulares ou através do aumento da permeabilidade de protões das membranas celulares na forma de fluoreto de hidrogénio⁽⁴³⁾. No entanto, esta inibição é observada apenas durante um curto período de tempo, e o efeito antibacteriano pode ser insignificante na redução do aparecimento de lesões de cárie com uso de fluoretos ao longo de vários meses⁽⁴⁴⁾.

Tanto os íons de flúor como os íons de prata contidos no SDF parecem ter a capacidade de inibir a formação de biofilmes cariogénicos⁽⁴⁵⁾. Um estudo *in vitro* realizado por Knight e colegas⁽⁴⁶⁾ demonstrou que as superfícies dentinárias tratadas com SDF reduziram significativamente as quantidades de *Streptococcus mutans*, que é um dos patógenos mais importantes associado ao início e progressão da lesão de cárie(s)⁽⁴⁵⁾. A ação antimicrobiana do SDF também foi demonstrada em biofilmes cariogénicos multi-espécies⁽⁴⁷⁾ e em espécies de *Lactobacillus*⁽⁴⁸⁾. Os fluoretos de alta concentração inibem a formação do biofilme através da ligação aos componentes celulares bacterianos e interferem com as enzimas relacionadas com o metabolismo dos hidratos de carbono e da absorção de açúcares⁽⁴⁵⁾.

3.3.2- Ação remineralizante:

A aplicação de flúor na superfície do dente produz estruturas semelhantes ao fluoreto de cálcio⁽⁴⁹⁾ que são estabilizados pelo fosfato e insolúveis na cavidade oral⁽⁵⁰⁾. Durante o ataque cariogénico (quando existe diminuição do pH) a taxa de dissolução desses glóbulos aumenta⁽⁵⁰⁾. O flúor é liberado, o que aumenta a saturação dos íons de cálcio e fosfato no fluido da placa,

diminuindo a constante de solubilidade dos iões cálcio e fosfato⁽⁴⁹⁾. O que contribui para prevenir a dissolução de cálcio e fosfato do dente e/ou aumenta a taxa de remineralização ou reprecipitação dos minerais perdidos⁽⁵⁰⁾.

No estudo realizado pela Mei e colegas⁽⁵¹⁾, foi demonstrado que o SDF reage com os iões de cálcio e de fosfato da saliva para formar fluorohidroxiapatite que é quimicamente mais estável e menos solúvel do que a hidroxiapatita em ambientes ácidos. O SDF também reage com os minerais residuais da estrutura do dentária que podem servir como locais de nucleação para fluorohidroxiapatite recém-formada precipitar⁽⁵²⁾, ou promover a troca de iões de F⁻ por OH⁻ ⁽⁵³⁾. Os autores sugeriram que a alcalinidade do SDF também favorece a produção de fluorohidroxiapatite, contribuindo ainda mais para o processo de precipitação. Em acréscimo, neste estudo, ficou demonstrado que somente os iões de fluoreto do SDF tiveram efeito na precipitação de fluorapatita através da substituição dos iões hidroxilos enquanto os iões de prata mantiveram-se à superfície da camada recém-formada, confirmando os achados anteriores⁽⁵⁴⁾.

3.3.3- Inibição da degradação da matriz orgânica.

As enzimas de degradação de colagénio, como as metaloproteinases da matriz (MMPs) e as catepsinas, podem ser ativadas em meio ácido, e a propriedade alcalina do SDF com pH em torno de 9 a 10, pode contribuir para a neutralização da acidez e, portanto, inativar as enzimas⁽³²⁾.

As MMPs têm um papel crucial na degradação do colagénio⁽⁵⁵⁾. Estas MMPs podem ser ativadas por proteinases⁽⁵⁵⁾, por agentes químicos e, nas lesões de cáries devido ao baixo pH do meio ou pela libertação do lactato pelas bactérias cariogénicas^(55,56). Na presença do ião de zinco (Zn²⁺) que age como um co-fator, as MMPs medeiam a degradação de praticamente todas as moléculas da matriz extracelular, incluindo colagénio nativo e colagénio desnaturado⁽⁵⁵⁾. As MMPs estão presentes na matriz dentinária^(57,58) e na saliva⁽⁵⁹⁾. A inibição da atividade das MMP pode contribuir para a paralisação da cárie⁽⁵⁶⁾.

O estudo realizado pela Mei e colegas⁽⁵⁶⁾ sobre o efeito inibitório do SDF de diferentes concentrações nas MMPs revelou que quanto maior a concentração do SDF, maior o seu efeito inibidor nas MMP-2, MMP-8 e MMP-9. O ião fluoreto contribuiu mais para o efeito inibitório do que o ião de prata devido à sua elevada eletronegatividade e possibilidade de ligarem-se aos iões de zinco e cálcio, que são os catiões necessários para a função catalítica das MMPs^(56,60).

A inibição do SDF a 38% das MMPs (MMP-2, MMP-8 e MMP-9) foi maior que a inibição pelo ião fluoreto com concentração equivalente presente na solução de NaF.

As catepsinas são enzimas proteolíticas que podem ser identificadas na dentina, saudável e cariada, e na polpa humana^(61,62). Estas enzimas podem degradar extracelularmente o colagénio do tipo I e as proteoglicanas, que são os principais componentes da estrutura orgânica da dentina⁽⁶³⁾ e ativar as MMPs⁽⁶¹⁾. Mei e colegas⁽⁶³⁾ demonstraram que ião de prata contribui mais para o efeito inibitório de SDF que o ião fluoreto.

A capacidade de SDF 38% em inibir a desmineralização e promover a preservação do colagénio da dentina desmineralizada através da formação de uma camada protetora no interior e sobre os túbulos dentinários *in vivo* foi demonstrada pela Mei e colegas⁽⁵⁴⁾, e um efeito inibitório sobre metaloproteinases da matriz (MMPs)⁽⁵⁵⁾ e catepsinas de cisteína (B e K)⁽⁶³⁾.

3.4- Indicações

Segundo a AAPD, (2017)⁽²⁵⁾, as indicações para o uso de SDF a 38% são as seguintes:

- 1) Pacientes com alto risco de cárie com lesões ativas nos dentes anteriores ou posteriores;
- 2) Lesões de cárie cavitadas em pacientes que apresentam problemas de comportamento ou médicos;
- 3) Pacientes com múltiplas lesões de cárie cavitadas, que não podem ser tratadas todas na mesma consulta;
- 4) Lesões de cárie cavitadas difíceis de tratar;
- 5) Pacientes sem acesso ou com dificuldade de ter acesso aos cuidados dentários;
- 6) Lesões de cárie ativas cavitadas sem sinais clínicos de envolvimento pulpar;
- 7) Hipersensibilidade dentária em dentes permanentes.

3.5- Contraindicações

A alergia à prata é uma contraindicação absoluta. Contraindicações relativas são as seguintes: gengivite ou mucosite descamativa que perturba a barreira formada pelo epitélio escamoso estratificado⁽⁴⁵⁾; gravidez e amamentação durante os primeiros 6 meses, quando o KI é usado em conjunto com o SDF, devido ao risco de sobrecarregar a tiróide em desenvolvimento

com iodeto⁽⁶⁴⁾; restaurações e lesões de cárie na zona estética⁽⁴⁵⁾; objeção do paciente ou dos pais devido à pigmentação, lesões de cárie próximas à polpa, baseado em achados clínicos ou radiográficos; dor espontânea ou induzida associada à lesão cariiosa que necessita de ser tratada⁽²³⁾.

3.6- Protocolo de aplicação

A remoção prévia de dentina antes da aplicação de SDF não é necessária⁽²⁷⁾.

1. Usar um consentimento informado detalhado para transmitir totalmente os benefícios e as limitações do SDF⁽¹³⁾.
2. Limpeza do dente a tratar com uma escova rotatória e pasta profilática e posterior lavagem com água.
3. Isolamento com dique de borracha ou caso não seja possível, isolar com rolos de algodão e aplicar vaselina na gengiva próxima ao dente e nos lábios.
4. Secar o dente a tratar através da aplicação do ar comprimido ou rolos de algodão.
5. Usar *microbrush* pequeno, mergulhar no líquido e esfregar na lateral do *dappen dish* para remover o excesso do líquido⁽⁶⁴⁾.
6. É recomendado a aplicação durante 1 minuto (AAPD, 2017)⁽²⁵⁾. No entanto, Horst e colegas⁽⁶³⁾ defende que o sucesso da aplicação do SDF não depende do tempo. Secar o dente durante pelo menos um minuto com ar comprimido suave (AAPD, 2017)⁽²⁵⁾
7. Eliminar o excesso de SDF com uma bola de algodão caso seja necessário. Manter o isolamento durante pelo menos 3 minutos quando for possível (AAPD, 2017)⁽²⁵⁾.
8. Após o tratamento de lesões de cárie com a solução de SDF, toda a dentição é revestida com uma fina camada de verniz NaF a 5% para prevenção primária, se for apropriado⁽²³⁾.

No caso de contato acidental na pele e lábio/mucosa, passar imediatamente por água, solução salina ou solução diluída de peróxido de hidrogénio⁽⁶⁵⁾.

3.7- Frequência de aplicação e o efeito da concentração

Llodra e colegas⁽⁶⁶⁾, realizaram um ensaio clínico controlado com duração de 36 meses, para avaliar se a aplicação bianual do SDF a 38% é efetiva na paragem das lesões de cárie em dentes decíduos e primeiros molares permanentes e comparar com um grupo controlo. Em crianças com dentição mista, nos dentes decíduos os autores não removeram a dentina amolecida enquanto nos primeiros molares permanentes removeu-se a camada amolecida com escavador de dentina. O SDF foi aplicado durante 3 minutos e posteriormente seco com jato de ar durante 30 segundos. A média de novas lesões de cárie nos dentes decíduos durante o estudo foi de 0.29 no grupo SDF vs 1.43 no grupo controlo. Nos primeiros molares a média no grupo SDF foi de 0.37 vs 1.06 no grupo controlo. Um total de 77% das lesões de cárie que estavam ativas no início do estudo foram paralisadas.

Estes achados estão em concordância com o estudo clínico realizado pelo Zhi e colegas⁽⁶⁷⁾ onde a taxa de paralisação das lesões de cárie com SDF a 38% foi superior na administração bianual (91%) do que na aplicação anual (79%).

Yee e colegas⁽⁶⁸⁾, num estudo clínico prospetivo randomizado avaliaram a eficácia de aplicação única anual de SDF com 2 concentrações diferentes e o efeito do ácido tânico. O ácido tânico atua como um agente redutor ao acelerar a velocidade de deposição de fosfato de prata, o que torna a lesão escura e reduz o risco da superfície tratada com o SDF ser contaminado pela saliva durante a aplicação. Uma única aplicação de SDF a 38% com ou sem agente redutor foi mais eficaz na paralisação das lesões de cárie nos dentes decíduos anteriores e posteriores em crianças jovens comparativamente ao SDF a 12% ou o grupo controlo. O ácido tânico não conferiu nenhum benefício adicional na prevenção de cárie em comparação com o SDF a 38% sozinho. Os autores concluíram que a paralisação das lesões de cárie pode ocorrer após uma única aplicação. No entanto a eficácia da paragem de progressão das lesões de cárie diminui ao longo do tempo. Os autores verificaram que 50% das lesões paralisadas aos 6 meses tornaram-se ativas aos 24 meses após o início do estudo.

Um estudo⁽³⁷⁾, comparou a eficácia na paragem da progressão das lesões de cárie de 2 produtos SDF contendo concentrações diferentes (12% e 38%) quando aplicados anualmente ou bianualmente durante 18 meses. Os resultados foram os seguintes: 50% (SDF a 12% aplicado anualmente); 55% (SDF a 12% aplicado bianualmente); 64% (SDF a 38% aplicado anualmente) e 74% (SDF a 38% aplicado bianualmente). Os autores chegaram à conclusão de que

a aplicação bianual de SDF aumentou a taxa de paralisação das lesões de cárie em comparação com a aplicação anual e a concentração de SDF a 38% foi mais eficaz comparativamente à de 12%.

3.8- Efeitos adversos

O principal efeito adverso é a coloração escura do tecido dentário cariado atribuída ao fosfato de prata (Ag_3PO_4) formado após aplicação do SDF e exposto à luz solar ou sob a influência de um agente redutor⁽⁴⁵⁾. Os efeitos adversos menores que podem ocorrer são o sabor metálico e a irritação gengival transitória⁽⁶⁹⁾.

3.9- Vantagens

A remoção prévia das lesões de cárie não é necessária⁽²⁷⁾. Não requer um treino complexo do médico dentista ou o uso de anestesia, o tratamento é rápido e de baixo custo⁽⁷⁰⁾.

3.10- Reação da polpa à aplicação do SDF

A alta concentração de íões de prata e de íões de fluoreto levantou preocupações sobre os seus efeitos no tecido pulpar. Foi demonstrado que o íão de prata pode difundir na dentina até 5-40 μm ⁽³⁹⁾. Caso a irritação seja severa, poderá levar a necrose pulpar, enquanto uma irritação de ligeira à moderada contribui para a formação de dentina terciária⁽⁷¹⁾. Foi relatado pela Kim e colegas⁽⁷²⁾ que o efeito tóxico de íões de prata e de flúor é devido ao esgotamento da glutathione e ao aumento do stress oxidativo ou da peroxidase lipídica. Isto leva à diminuição das propriedades antioxidantes, o que resulta em inflamação e morte celular⁽⁷³⁾.

No estudo realizado *in vitro* por Kim e colegas⁽⁷²⁾, o SDF apresenta efeitos prejudiciais sobre a viabilidade, atividade da fosfatase alcalina (ALP) e sobre a morfologia de células semelhantes às da polpa quando em contacto direto. A viabilidade foi avaliada através da medição da densidade ótica (OD) das amostras, e foi possível verificar que as amostras nas quais foi aplicada a glutathione reduzida apresentaram valores de OD superiores do que as amostras com

SDF sem glutathione reduzida, no entanto os valores de OD foram inferiores ao grupo controle. A ALP relaciona-se com a capacidade de mineralização das células⁽⁷⁴⁾, e é essencial manter para o sucesso da proteção pulpar indireta através da formação de dentina terciária⁽⁷²⁾. A forma ativa da glutathione (glutathione reduzida) em concentração e tempo de exposição específicos atenua o efeito tóxico do SDF, no entanto, afeta negativamente a formação de depósitos na dentina induzidos por SDF.

Rossi e os colegas⁽⁷⁵⁾ realizaram um estudo descritivo sobre o efeito do SDF no complexo dentina-polpa através do uso de dois modelos: dentes humanos *ex vivo* (aproximadamente um ano após a aplicação do SDF) e um estudo laboratorial em molares de ratos (7 dias após a aplicação do SDF). No estudo *ex vivo*, o tecido pulpar associado à carie tratada apresentou infiltrado inflamatório crônico e formação de dentina terciária sem precipitado de prata enquanto no modelo animal, a histologia pulpar não foi significativamente alterada nas cavidades dos molares tratadas com SDF. Os autores concluíram que o SDF causa efeitos adversos mínimos nos tecidos pulpares.

O objetivo do estudo *in vivo* comparativo realizado por Korwar e os colegas⁽⁷⁶⁾ visava determinar a resposta pulpar do SDF e do ionómero de vidro(GIC) tipo VII quando usados para proteção pulpar indireta. O estudo foi realizado em 9 pacientes, com indicação de extração de pré-molares por motivos ortodônticos. Foram realizadas cavidades de classe V cerca de 1mm coronal à junção cimento-esmalte. SDF, GIC tipo VII e hidróxido de cálcio foram aplicados em 3 pré-molares separadamente enquanto o quarto pré-molar foi mantido como controle. Os dentes foram extraídos após 6 semanas e submetidos à análise histopatológica para avaliar a resposta pulpar. Os autores não observaram reações adversas em nenhuma das amostras e o SDF e GIC tipo VII tiveram uma melhor capacidade de induzir a formação de dentina terciária.

3.11- Influência do SDF na adesão à dentina

Estão descritas duas abordagens principais de adesão à dentina: 1) remoção completa da smear layer e remoção superficial da superfície desmineralizada através do uso de um ácido forte antes da aplicação do *primer* e do adesivo; 2) dissolução parcial e incorporação da *smear*

layer na interface adesiva através do uso de monómeros acídicos (que funcionam simultaneamente como agentes de condicionamento e primer). Portanto, existem duas principais categorias de sistemas adesivos: *etch-and-rinse* e *self-etch*^(77,78).

Wu e colegas⁽⁷⁹⁾ descreveram que o pré-tratamento com SDF não afeta as forças de união da resina composta à dentina. No grupo controle, as fraturas ocorreram na junção adesivo-dentina enquanto no grupo SDF estas eram observadas no interior do adesivo. O que sugere que as forças de união à dentina podem ser mais fortes entre o adesivo e a dentina quando o SDF é aplicado. Os autores também referiram que o SDF pode ser usado para prevenir o aparecimento de lesões de cárie secundárias em dentes decíduos. No estudo realizado pelo Van Duker e colegas⁽⁸⁰⁾, não se observaram diferenças estatisticamente significativa entre o grupo controle e grupo SDF no teste de microtração (μ TBS). No entanto, quando se adicionava iodeto de potássio após o uso de SDF ocorria o enfraquecimento da adesão. Porém, no estudo realizado pelo Selvarak e os colegas⁽⁸¹⁾, o pré-tratamento da dentina com SDF/KI minimizou a nanoinfiltração na interface adesivo-dentina sem afetar negativamente a força de união da resina composta à dentina. Quock e os colegas⁽⁸²⁾, realizaram um estudo *in vitro* para comparar o efeito do sistema adesivo *etch-and-rinse* e *self-etch* após a aplicação de SDF a 12% e a 38%. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No entanto o grupo onde foi usado o sistema adesivo *self-etch* e SDF a 12% apresentou força de união inferior ao grupo onde foi usado o sistema adesivo *etch-and-rinse* e SDF a 12%.

A formação de zona ácido-base resistente (AMRZ) à volta da margem da restauração é importante para prevenir as lesões de cárie recorrentes⁽⁸³⁾. No estudo realizado pelo Ko e colegas⁽⁸⁴⁾, o efeito de SDF na adesão à dentina foi concentração-dependente. O grupo de SDF a 3,8% (usado como irrigante canalicular ou medicamento entre consultas) mostrou adesão mais estável após ser sujeito a aplicação de stress térmico em comparação com o grupo SDF a 38%. Os grupos tratados com o SDF apresentaram forma de ABRZ mais resistente (*sloped-shape*) ao ataque ácido do que o grupo controle (*butt-joint*). No estudo realizado pelo Kucukyilmaz e colegas⁽⁸⁵⁾, a aplicação do SDF reduziu a união de adesão à força de microtração (μ TBS) nos dentes saudáveis e nos dentes cariados. A irradiação com laser afetou negativamente o μ TBS da dentina tratada com SDF.

3.12- Sensibilidade

A sensibilidade dentinária aos vários estímulos tem sido explicada por alterações hidrodinâmicas no interior dos túbulos dentinários que ativam as terminações dos nervos intra-pulpares⁽⁸⁶⁾. É definida como uma dor aguda e de curta duração, causada pela dentina exposta, em resposta a estímulos mecânicos, químicos, térmicos ou osmóticos, e que não pode ser caracterizada como nenhuma outra alteração ou doença dentária^(87,88). A aplicação tópica do SDF resulta na produção de uma camada escamosa na dentina exposta que obstrui parcialmente os túbulos dentinários⁽⁵⁴⁾. A redução da sensibilidade dentária foi comprovada no estudo clínico realizado por Castillo e colegas(2011). O efeito é mais favorável 7 dias após uma única aplicação.

3.13- Tratamento de lesões de cárie radiculares em idosos e em pacientes especiais

A retenção de dentes aumentou na população envelhecida⁽⁸⁹⁾ devido aos cuidados dentários e porque o conhecimento sobre a prevenção das lesões de cárie ter melhorado. No entanto, as doenças crônicas tais como a cárie e a periodontite ainda não estão suficientemente controladas⁽⁹⁰⁾, e a recessão gengival aumenta com a idade pelo que, a superfície radicular tende a ficar exposta⁽⁶⁵⁾. A cárie radicular é definida como uma lesão cavitada ou não cavitada, localizada abaixo da junção cimento-esmalte (JCE) e que não inclui o esmalte adjacente⁽⁹¹⁾. A dentina e o cimento têm uma maior solubilidade quando comparados com o esmalte⁽⁹²⁾ (o pH crítico na dentina é entre 6 a 6.8 e no esmalte é 5.4⁽⁹³⁾).

Estudo clínico randomizado realizado por Tan e colegas⁽⁹⁴⁾ teve como objetivo comparar 4 métodos na prevenção de novas lesões de cárie na superfície radicular. 306 idosos saudáveis com pelo menos 5 dentes com superfícies radiculares sadias expostas foram alocados aleatoriamente em um dos quatro grupos: 1) instruções de higiene oral individualizadas; 2) instruções de higiene oral e aplicação de 1% de verniz de cloro-hexidina a cada 3 meses; 3) instruções de higiene oral e aplicação do verniz de flúor de 5% a cada 3 meses; 4) instruções de higiene oral e aplicação anual de SDF a 38%. 2/3 dos idosos foram seguidos durante 3 anos. O estudo permitiu concluir que a solução de SDF, verniz de flúor e verniz de clorhexidina foram mais efetivos do que instruções de higiene oral sozinhas. A média de novas cáries radiculares foram: 0,7; 0,9; 1,1 e 2,5.

Estudo clínico randomizado realizado por Zhang e os colegas⁽⁹⁵⁾ sobre a eficácia do SDF e da educação de saúde oral na prevenção e paragem da progressão de lesões de cárie. Este estudo concluiu que a aplicação anual da solução de SDF de 38% foi efetiva e que a educação de saúde oral teve uma ação sinérgica com a aplicação de SDF.

Outro estudo clínico randomizado realizado por Li e colegas⁽⁹⁶⁾, que investigou a eficácia da solução de SDF na paragem da progressão das lesões de cárie e avaliou a cor das lesões de cárie paralisadas. 83 idosos com 157 superfícies radiculares cariadas foram aleatoriamente alocados em um dos 3 grupos: 1) grupo controlo (aplicação anual de água com gás), 2) aplicação anual da solução de SDF e 3) aplicação anual da solução de SDF seguido de iodeto de potássio (KI). Após 30 meses, 100 (64%) das superfícies radiculares cariadas incluídas foram reavaliadas. A percentagem da paragem de progressão das lesões de cárie radiculares foram 45% (grupo controlo), 90% (SDF) e 93% (SDF/KI). A longo prazo, o escurecimento radicular não é reduzido pela aplicação imediata de KI após a aplicação de SDF. Os autores concluíram que a aplicação de KI não afeta a eficácia do SDF e não reduz o escurecimento radicular.

Li e colegas⁽⁹⁷⁾ também realizaram um estudo clínico randomizado que teve como objetivo comparar a eficácia do SDF na prevenção de cáries radiculares em idosos residentes numa área com água fluoretada. 323 idosos saudáveis que tinham pelo menos 5 dentes com superfícies radiculares sadias expostas foram alocados aleatoriamente em um dos três grupos: 1) controlo (aplicação anual de água tônica), 2) aplicação anual de SDF e 3) aplicação anual de SDF seguida de aplicação imediata de KI. Após os 30 meses, a média de novas lesões de cárie na superfície radicular foi de 1.1, 0.4 e 0.5 para o grupo controlo, SDF e SDF/KI, respetivamente. Foi possível concluir que a aplicação tópica anual de SDF ou SDF/KI é eficaz na prevenção de lesões de cárie radiculares.

3.14- Iodeto de potássio (KI)

A reação química entre SDF e KI é a seguinte: $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F} + \text{KI} \rightarrow \text{AgI} + \text{KF} + 2\text{NH}_3$.

Como foi dito anteriormente, o principal efeito adverso do SDF é o escurecimento da superfície dentária. Para contrariar este efeito, tem sido sugerida a aplicação da solução saturada de iodeto de potássio (KI) sobre o SDF. Após a aplicação, um precipitado amarelado de iodeto de prata é formado que remove o excesso de iões de prata através da combinação com os iões

de iodeto. A solução é agitada até se tornar clara e a seguir a superfície é lavada e seca⁽⁹⁷⁾. No entanto, as lesões escurecem mesmo com a aplicação de KI. De acordo com Lie colegas⁽⁹⁷⁾ existem duas possíveis explicações: a quantidade de solução de SDF e solução de KI não é da mesma proporção de 1:1 e algum excesso da solução de SDF é deixado sem reação; 2) iodeto de prata é altamente fotossensível e pode ser dissociado em iodeto e prata metálica através da exposição solar, ocorrendo a formação de composto de prata escuro na superfície tratada.

3.15- Comparação entre a técnica atraumática com a aplicação do SDF

A técnica restauradora atraumática (ART)⁽⁹⁸⁾, consiste na remoção das lesões de cárie apenas com o uso de instrumentos manuais, e selamento da cavidade com o cimento de ionómero de vidro (GIC).

No estudo dos Santos e colegas⁽⁹⁹⁾, os autores compararam a eficácia da aplicação do SDF a 30% com a técnica ART modificada (sem escovação da dentina mole) com o uso de cimento de ionómero de vidro (GIC FUJI IX) durante 1 ano em dentes decíduos para paralisação da progressão das lesões de cárie. Foi possível verificar que após os 6 meses, o grupo SDF tinha 85% das lesões de cárie paralisadas enquanto o grupo do ART perdeu 43,4% das restaurações com GIC FUJI IX e a dentina estava amolecida. Após 12 meses, o grupo do SDF era 1.73 vezes mais eficaz do que o grupo do ART modificada. Pelo contrário, no estudo realizado por Zhi e colegas⁽⁶⁷⁾, os autores compararam a eficácia na paragem da progressão das lesões de cárie, entre a aplicação anual do SDF a 38%, bianual do SDF a 38% e anual do ionómero de vidro fluido de alta libertação de flúor (GIC Fuji VII). Foi possível verificar que após os 24 meses a paralisação das lesões de cárie foi de 79%, 91% e 82% para SDF aplicado anualmente, SDF aplicado bianualmente e GIC Fuji VII aplicado anualmente, respetivamente. Pelo que, o SDF a 38% teve um resultado semelhante ao GIC Fuji VII. É de referir que neste estudo houve a remoção previa da dentina mole. GIC Fuji VII foi encontrado apenas em 3,5% das lesões tratadas.

3.16- Comparação entre a aplicação tópica de flúor com a aplicação do SDF

Flúor tópico, tal como o verniz de flúor (NaF), é usado como agente preventivo devido ao seu efeito remineralizador e antibacteriano⁽⁴³⁾.

Chu e os seus colegas⁽²⁷⁾ investigaram a eficácia da aplicação tópica de flúor para parar a progressão das lesões de cárie durante 30 meses. Os autores descobriram que a aplicação anual do SDF a 38% foi mais eficaz para paralisar a progressão das lesões de cárie que a aplicação a cada 3 meses do verniz de flúor. Neste estudo foi possível constatar que a remoção prévia da dentina mole antes da aplicação do produto fluoretado não tem um efeito benéfico adicional para a capacidade de parar a progressão das lesões de cárie. No entanto, reduz a proporção das lesões de cárie paralisadas que se tornam enegrecidas quando é aplicado o verniz de flúor. Em outro estudo, Duangthip e os colegas⁽²⁸⁾, concluíram que a aplicação única anual de SDF a 30% ou 3 vezes com intervalo de uma semana é mais eficaz que a aplicação do verniz de flúor 3 vezes com intervalo de uma semana no estudo que durou 18 meses. Os autores estenderam este estudo através da examinação adicional aos 24 meses e aos 30 meses, onde foi possível observar que a paragem da progressão das lesões de cárie na aplicação anual era significativamente superior aos outros dois grupos⁽¹⁰⁰⁾.

Para parar a progressão das lesões de cárie cavitadas nos dentes decíduos e permanentes a ADA (2018) recomenda o uso de SDF a 38% (2 vezes por anos) sobre o verniz de 5% NaF (aplicação 1 vez por semana). No caso dos dentes decíduos a força de recomendação é forte e a certeza é moderada. Nos dentes permanentes a força de recomendação é condicional e a certeza é condicional.

3.17- Técnica SMART

A técnica SMART (silver-modified atraumatic restorative treatment), introduzida na Austrália em 1983 tem ganho popularidade⁽¹⁰¹⁾. A técnica era usada em crianças para minimizar o potencial trauma psicológico associado aos tratamentos dentários e evitar problemas comportamentais associados à realização de anestesia e restaurações. A técnica consistia na aplicação de uma solução de AgF a 40% e na preparação mínima da cavidade, sem necessidade de remoção completa da lesão de cárie e realização de uma restauração com GIC⁽⁹⁸⁾. A técnica SMART utiliza o SDF para inibir a formação do biofilme cariogénico⁽⁴⁷⁾ e reduzir a hipersensibilidade (Craig, 2012), enquanto o selamento com GIC, pode melhorar a remineralização do tecido, inibir a formação do biofilme, fornecer uma superfície que pode ser higienizada e mascarar a superfície escurecida causada pelo SDF⁽¹⁰⁾.

Ballikaya e os colegas⁽¹⁰⁾, realizaram um ensaio clínico prospectivo randomizado onde o objetivo era avaliar e comparar o efeito de SDF/KI e SMART para o tratamento de lesões de cárie iniciais em molares permanentes com hipomineralização incisivo-molar (MIH). A aplicação imediata de GIC sobre a superfície tratada com SDF apresenta taxa de retenção de 88.7%. Os autores concluíram que ambas as técnicas têm o potencial de prevenir a formação de lesões de cárie enquanto proporcionam dessensibilização.

3.18- Eficácia na paragem da progressão das lesões de cárie

Gao e colegas⁽⁷¹⁾ realizaram uma revisão sistemática e uma meta-análise para análise quantitativa sobre a eficácia do SDF na paragem de progressão das lesões de cárie em crianças. A meta-análise foi realizada nos dados extraídos de 8 estudos nos quais foi usado SDF a 38% em dentes decíduos. A percentagem de lesões de cáries ativas que pararam a sua progressão foi de 81% (intervalo de confiança 95%, 68% a 89%; $P < 0.001$) com eficácia de 85% aos 6 meses e 71% aos 30 meses.

Uma outra revisão sistemática e meta-análise foi realizada por Chibinski e colegas⁽¹⁰²⁾ com o mesmo objetivo que a anterior. O *follow-up* dos estudos selecionados foi superior aos 6 meses. O uso de SDF é 89% mais eficaz em controlar as lesões de cárie que outros tratamentos ou placebos.

Vários estudos enfatizaram nos seus resultados^(28,37,67,100,103) que lesões de cárie em dentes anteriores apresentam maior probabilidade de parar a sua progressão do que em dentes posteriores. Um deles⁽¹⁰³⁾ reporta a paragem de progressão das lesões de cárie por tipo de dente. Os dentes ântero-inferiores (91,7%) e os dentes ântero-superiores (85,6%) apresentam maior probabilidade de a lesão parar a sua progressão. No mesmo estudo os autores concluíram que lesões grandes e com placa visível apresentam menor probabilidade de pararem a progressão. Duangthip e colegas⁽¹⁰⁰⁾ constataram que lesões em dentes anteriores, nas superfícies linguais e bucais e lesões sem placa visível tinham maior chance de parar a progressão.

3.19- Eficácia na prevenção das lesões de cárie

Numa revisão sistemática e meta-análise recente, Oliveira e colegas⁽¹⁰⁴⁾ concluíram que a aplicação de SDF a 38% diminuiu o desenvolvimento de novas lesões de cárie em 77% das crianças tratadas.

3.20- Aceitação dos pais

O escurecimento dos dentes tratados com SDF é um sinal da paralisação das lesões de cárie e pode ser um fator de impedimento para o seu uso devido a questão estética.

Um estudo recente revelou que 67,5% dos pais julgavam o escurecimento dos dentes posteriores esteticamente tolerável, mas apenas 29% dos pais fizeram o mesmo julgamento para dentes anteriores⁽¹⁰⁴⁾. Seifo e colegas avaliaram a percepção de pais e crianças em relação ao SDF⁽¹⁰⁵⁾.

As crianças e os pais compartilharam pontos de vista semelhantes num estudo que explorou o ponto de vista das crianças e dos pais sobre o SDF⁽¹⁰⁵⁾. Os pais reconheceram o procedimento como não invasivo e benéfico para introduzir as crianças ao ambiente do consultório dentário, no entanto alguns pais acreditavam que a coloração dos dentes anteriores poderia criar tensão entre os pares devido à coloração dos dentes. A visibilidade da lesão pareceu ser o fator mais influente na decisão dos pais e foi mais aceitável nos dentes posteriores, bem como o tamanho da lesão foi um fator influente na decisão, pois caso a lesão fosse relativamente pequena o SDF seria uma opção de tratamento. Os pais preferiram o tratamento com SDF para evitar o tratamento sob anestesia geral ou sedação consciente. O gênero não pareceu influenciar a decisão. Os fatores que influenciaram o ponto de vista favorável das crianças podem ser categorizados em três subtemas: visibilidade relativa do dente, percepção dos pares e experiência anterior.

4. Conclusões

O tratamento com SDF é um método de controlo de lesões de cárie coronais e radiculares eficaz, simples, rápido e seguro. A solução de SDF é composta por prata, flúor e amónia. O seu efeito no controlo das lesões de cárie é devido às propriedades antibacterianas sobre as bactérias cariogénicas, apresenta efeito remineralizante sobre o conteúdo inorgânico do dente e efeito inibitório sobre a degradação da matriz orgânica. E em acréscimo o SDF é eficaz na redução da sensibilidade através da formação de uma camada externa de dentina resistente e o bloqueio dos túbulos dentinários. Inicialmente foi comercializado no Japão na década de 70, e só recentemente os países como Estados Unidos e da Europa têm mostrado interesse na sua utilização.

O principal efeito adverso é o escurecimento da estrutura dentária devido à deposição de fosfato de prata e óxido de prata, um sinal clínico da paragem de progressão da lesão. Uma solução de iodo pode ser utilizada para evitar o escurecimento da superfície tratada com SDF no entanto os estudos descrevem que não é eficaz a longo prazo.

A aplicação clínica é simples. A sua utilização não necessita de remoção prévia das lesões de cárie, não requer um treino complexo do médico dentista ou o uso de anestesia, o tratamento é rápido e de baixo custo. A superfície tratada com SDF pode ser restaurada. No contexto da dentisteria minimamente invasiva, foi introduzida a técnica SMART que consiste em conjugar o benefício antimicrobiano e remineralizante do SDF e do cimento de ionómero de vidro da ART.

Em odontopediatria, o SDF tem-se revelado uma ferramenta importante de controlo da atividade de cárie em programas de saúde e pode ser uma terapêutica transitória da doença até a realização de um tratamento conservador.

5. Referências Bibliográficas

1. Oral health [Internet]. Who.int. 2022 [cited 21 February 2022]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/oral-health/>
2. Fejerskov O. Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997 Feb;25(1):5-12. doi: 10.1111/j.1600-0528.1997.tb00894.x. PMID: 9088687.
3. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, Tagami J, Twetman S, Tsakos G, Ismail A. Dental caries. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May 25;3:17030. doi: 10.1038/nrdp.2017.30. PMID: 28540937.
4. Machiulskiene V, Campus G, Carvalho JC, Dige I, Ekstrand KR, Jablonski-Momeni A, Maltz M, Manton DJ, Martignon S, Martinez-Mier EA, Pitts NB, Schulte AG, Splieth CH, Tenuta LMA, Ferreira Zandona A, Nyvad B. Terminology of Dental Caries and Dental Caries Management: Consensus Report of a Workshop Organized by ORCA and Cariology Research Group of IADR. *Caries Res*. 2020;54(1):7-14. doi: 10.1159/000503309. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31590168.
5. Schmoeckel J, Gorseta K, Splieth CH, Juric H. How to Intervene in the Caries Process: Early Childhood Caries - A Systematic Review. *Caries Res*. 2020;54(2):102-112. doi: 10.1159/000504335. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31910415.
6. Yawary R, Hegde S. Silver Diamine Fluoride Protocol for Reducing Preventable Dental Hospitalisations in Victorian Children. *Int Dent J*. 2022 Jun;72(3):322-330. doi: 10.1016/j.identj.2021.05.009. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34272061.
7. Yon MJY, Gao SS, Chen KJ, Duangthip D, Lo ECM, Chu CH. Medical Model in Caries Management. *Dent J (Basel)*. 2019 Apr 1;7(2):37. doi: 10.3390/dj7020037. PMID: 30939816; PMCID: PMC6631812.
8. Tedesco TK, Gimenez T, Floriano I, Montagner AF, Camargo LB, Calvo AFB, Morimoto S, Raggio DP. Scientific evidence for the management of dentin caries lesions in pediatric dentistry: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Nov 21;13(11):e0206296. doi: 10.1371/journal.pone.0206296. PMID: 30462676; PMCID: PMC6248920.
9. Duangthip D, Chen KJ, Gao SS, Lo ECM, Chu CH. Managing Early Childhood Caries with Atraumatic Restorative Treatment and Topical Silver and Fluoride Agents. *Int J*

Environ Res Public Health. 2017 Oct 10;14(10):1204. doi: 10.3390/ijerph14101204. PMID: 28994739; PMCID: PMC5664705.

10. Ballikaya E, Ünverdi GE, Cehreli ZC. Management of initial carious lesions of hypomineralized molars (MIH) with silver diamine fluoride or silver-modified atraumatic restorative treatment (SMART): 1-year results of a prospective, randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2022 Feb;26(2):2197-2205. doi: 10.1007/s00784-021-04236-5. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34743243; PMCID: PMC8572062.
11. Nishino M, Yoshida S, Sobue S, Kato J, Nishida M. Effect of topically applied ammoniacal silver fluoride on dental caries in children. *J Osaka Univ Dent Sch*. 1969 Sep;9:149-55. PMID: 4245744.
12. Yamaga R, Nishino M, Yoshida S, Yokomizo I. Diammine silver fluoride and its clinical application. *J Osaka Univ Dent Sch*. 1972 Sep;12:1-20. PMID: 4514730.
13. Crystal YO, Niederman R. Silver Diamine Fluoride Treatment Considerations in Children's Caries Management. *Pediatr Dent*. 2016 Nov 15;38(7):466-471. PMID: 28281949; PMCID: PMC5347149.
14. Trieu A, Mohamed A, Lynch E. Silver diamine fluoride versus sodium fluoride for arresting dentine caries in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019 Feb 14;9(1):2115. doi: 10.1038/s41598-019-38569-9. PMID: 30765785; PMCID: PMC6376061.
15. American Academy of Pediatric Dentistry. Management of dental patients with special health care needs. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry; 2021:287-94.
16. Melaiye, A. and Youngs, W.J. (2005) Silver and its application as an antimicrobial agent. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 15(2), 125-130.
17. Marx DE, Barillo DJ. Silver in medicine: the basic science. *Burns*. 2014 Dec;40 Suppl 1:S9-S18. doi: 10.1016/j.burns.2014.09.010. PMID: 25418438.
18. Stebbins EA. What value has argenti nitras as a therapeutic agent in dentistry? *Int Dent J* 1891;12:661–670.
19. Howe PR (1917). A method of sterilizing and at the same time impregnating with a metal affected dentinal tissue. *Dent Cosmos* 59:891-904.

20. Craig GG, Powell KR, Cooper MH. Caries progression in primary molars: 24-month results from a minimal treatment programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1981 Dec;9(6):260-5. doi: 10.1111/j.1600-0528.1981.tb00342.x. PMID: 6955124.
21. Craig GG, Powell KR, Cooper MH. Clinical appearance of permanent successors after nonextraction treatment of grossly carious primary molars in highly anxious children. *ASDC J Dent Child.* 1987 May-Jun;54(3):170-5. PMID: 3473096.
22. Green E. A clinical evaluation of two methods of caries prevention in newly-erupted first permanent molars. *Aust Dent J.* 1989 Oct;34(5):407-9. doi: 10.1111/j.1834-7819.1989.tb00696.x. PMID: 2818298.
23. Hu S, Meyer B, Duggal M. A silver renaissance in dentistry. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2018 Aug;19(4):221-227. doi: 10.1007/s40368-018-0363-7. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30094547.
24. Slayton RL, Urquhart O, Araujo MWB, Fontana M, Guzmán-Armstrong S, Nascimento MM, Nový BB, Tinanoff N, Weyant RJ, Wolff MS, Young DA, Zero DT, Tampi MP, Pilcher L, Banfield L, Carrasco-Labra A. Evidence-based clinical practice guideline on nonrestorative treatments for carious lesions: A report from the American Dental Association. *J Am Dent Assoc.* 2018 Oct;149(10):837-849.e19. doi: 10.1016/j.adaj.2018.07.002. PMID: 30261951.
25. Crystal YO, Marghalani AA, Ureles SD, et al. Use of silver diamine fluoride for dental caries management in children and adolescents, including those with special health care needs. *Pediatr Dent* 2017;39(5):E135-E145.
26. Zhao IS, Gao SS, Hiraishi N, Burrow MF, Duangthip D, Mei ML, Lo EC, Chu CH. Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: a literature review. *Int Dent J.* 2018 Apr;68(2):67-76. doi: 10.1111/idj.12320. Epub 2017 May 21. PMID: 28542863.
27. Chu CH, Lo EC, Lin HC. Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. *J Dent Res.* 2002 Nov;81(11):767-70. doi: 10.1177/0810767. PMID: 12407092.
28. Duangthip D, Chu CH, Lo EC. A randomized clinical trial on arresting dentine caries in preschool children by topical fluorides--18 month results. *J Dent.* 2016 Jan;44:57-63. doi: 10.1016/j.jdent.2015.05.006. Epub 2015 May 30. PMID: 26037274.

29. Lansdown AB. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol.* 2006;33:17-34. doi: 10.1159/000093928. PMID: 16766878.
30. Rosenblatt A, Stamford TC, Niederman R. Silver diamine fluoride: a caries "silver-fluoride bullet". *J Dent Res.* 2009 Feb;88(2):116-25. doi: 10.1177/0022034508329406. PMID: 19278981.
31. Suzuki T, Nishida M, Sobue S, Moriwaki Y. Effects of diammine silver fluoride on tooth enamel. *J Osaka Univ Dent Sch.* 1974 Sep;14:61-72. PMID: 4535096.
32. Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Arresting Dentine Caries with Silver Diamine Fluoride: What's Behind It? *J Dent Res.* 2018 Jul;97(7):751-758. doi: 10.1177/0022034518774783. Epub 2018 May 16. PMID: 29768975.
33. Chu CH, Lo EC. Promoting caries arrest in children with silver diamine fluoride: a review. *Oral Health Prev Dent.* 2008;6(4):315-21. PMID: 19178097.
34. Quaternary Ammonium Compounds: An Antimicrobial Mainstay and Platform for Innovation to Address Bacterial Resistance Megan C. Jennings, Kevin P. C. Minbiole, and William M. Wuest *ACS Infectious Diseases* 2015 1 (7), 288-303 DOI: 10.1021/ac-sinfecdis.5b00047
35. Buzalaf MAR, Pessan JP, Honório HM, Ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci.* 2011;22:97-114. doi: 10.1159/000325151. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21701194.
36. Lou YL, Botelho MG, Darvell BW. Reaction of silver diamine [corrected] fluoride with hydroxyapatite and protein. *J Dent.* 2011 Sep;39(9):612-8. doi: 10.1016/j.jdent.2011.06.008. Epub 2011 Jul 1. Erratum in: *J Dent.* 2012 Jan;40(1):91-3. PMID: 21745530.
37. Fung MHT, Duangthip D, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH. Arresting Dentine Caries with Different Concentration and Periodicity of Silver Diamine Fluoride. *JDR Clin Trans Res.* 2016 Jul;1(2):143-152. doi: 10.1177/2380084416649150. Epub 2016 May 10. PMID: 28989974; PMCID: PMC5615850.
38. Knight GM, McIntyre JM, Craig GG, Mulyani, Zilm PS, Gully NJ. Differences between normal and demineralized dentine pretreated with silver fluoride and potassium iodide after an in vitro challenge by *Streptococcus mutans*. *Aust Dent J.* 2007 Mar;52(1):16-21. doi: 10.1111/j.1834-7819.2007.tb00460.x. PMID: 17500159.

39. Willershause I, Schulte D, Azaripour A, Weyer V, Briseño B, Willershause B. Penetration Potential of a Silver Diamine Fluoride Solution on Dentin Surfaces. An Ex Vivo Study. *Clin Lab*. 2015;61(11):1695-701. doi: 10.7754/clin.lab.2015.150401. PMID: 26731995.
40. Russell AD, Hugo WB. Antimicrobial activity and action of silver. *Prog Med Chem*. 1994;31:351-70. doi: 10.1016/s0079-6468(08)70024-9. PMID: 8029478.
41. Slawson RM, Lee H, Trevors JT. Bacterial interactions with silver. *Biol Met*. 1990;3(3-4):151-4. doi: 10.1007/BF01140573. PMID: 2073456.
42. Lansdown AB. Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. *J Wound Care*. 2002 Apr;11(4):125-30. doi: 10.12968/jowc.2002.11.4.26389. PMID: 11998592.
43. Koo H. Strategies to enhance the biological effects of fluoride on dental biofilms. *Adv Dent Res*. 2008 Jul 1;20(1):17-21. doi: 10.1177/154407370802000105. PMID: 18694872.
44. Van Loveren C. The antimicrobial action of fluoride and its role in caries inhibition. *J Dent Res*. 1990 Feb;69 Spec No:676-81; discussion 682-3. doi: 10.1177/00220345900690S131. PMID: 2179329.
45. Greenwall-Cohen J, Greenwall L, Barry S. Silver diamine fluoride - an overview of the literature and current clinical techniques. *Br Dent J*. 2020 Jun;228(11):831-838. doi: 10.1038/s41415-020-1641-4. PMID: 32541740.
46. Knight GM, McIntyre JM, Craig GG, Mulyani, Zilm PS, Gully NJ. An in vitro model to measure the effect of a silver fluoride and potassium iodide treatment on the permeability of demineralized dentine to *Streptococcus mutans*. *Aust Dent J*. 2005 Dec;50(4):242-5. doi: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00367.x. PMID: 17016889.
47. Mei ML, Li QL, Chu CH, Lo EC, Samaranayake LP. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013 Feb 26;12:4. doi: 10.1186/1476-0711-12-4. PMID: 23442825; PMCID: PMC3599989.
48. Mei ML, Chu CH, Low KH, Che CM, Lo EC. Caries arresting effect of silver diamine fluoride on dentine carious lesion with *S. mutans* and *L. acidophilus* dual-species cariogenic biofilm. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Nov 1;18(6):e824-31. doi: 10.4317/medoral.18831. PMID: 23722131; PMCID: PMC3854072.

49. Chu CH, Lo EC. A review of sodium fluoride varnish. *Gen Dent*. 2006 Jul-Aug;54(4):247-53. PMID: 16903196.
50. Gao SS, Zhao IS, Duffin S, Duangthip D, Lo ECM, Chu CH. Revitalising Silver Nitrate for Caries Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jan 6;15(1):80. doi: 10.3390/ijerph15010080. PMID: 29316616; PMCID: PMC5800179.
51. Mei ML, Nudelman F, Marzec B, Walker JM, Lo ECM, Walls AW, Chu CH. Formation of Fluorohydroxyapatite with Silver Diamine Fluoride. *J Dent Res*. 2017 Sep;96(10):1122-1128. doi: 10.1177/0022034517709738. Epub 2017 May 18. PMID: 28521107; PMCID: PMC5582683.
52. Peters MC, Bresciani E, Barata TJ, Fagundes TC, Navarro RL, Navarro MF, Dickens SH. In vivo dentin remineralization by calcium-phosphate cement. *J Dent Res*. 2010 Mar;89(3):286-91. doi: 10.1177/0022034509360155. Epub 2010 Feb 5. PMID: 20139340.
53. Ogard B, Seppä L, Rølla G. Professional topical fluoride applications--clinical efficacy and mechanism of action. *Adv Dent Res*. 1994 Jul;8(2):190-201. doi: 10.1177/08959374940080021001. PMID: 7865075.
54. Mei ML, Ito L, Cao Y, Li QL, Lo EC, Chu CH. Inhibitory effect of silver diamine fluoride on dentine demineralisation and collagen degradation. *J Dent*. 2013 Sep;41(9):809-17. doi: 10.1016/j.jdent.2013.06.009. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23810851.
55. Chaussain-Miller C, Fioretti F, Goldberg M, Menashi S. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. *J Dent Res*. 2006 Jan;85(1):22-32. doi: 10.1177/154405910608500104. PMID: 16373676.
56. Mei ML, Li QL, Chu CH, Yiu CK, Lo EC. The inhibitory effects of silver diamine fluoride at different concentrations on matrix metalloproteinases. *Dent Mater*. 2012 Aug;28(8):903-8. doi: 10.1016/j.dental.2012.04.011. Epub 2012 May 12. PMID: 22578660.
57. Martin-De Las Heras S, Valenzuela A, Overall CM. The matrix metalloproteinase gelatinase A in human dentine. *Arch Oral Biol*. 2000 Sep;45(9):757-65. doi: 10.1016/s0003-9969(00)00052-2. PMID: 10869489.

58. Pashley DH, Tay FR, Yiu C, Hashimoto M, Breschi L, Carvalho RM, Ito S. Collagen degradation by host-derived enzymes during aging. *J Dent Res.* 2004 Mar;83(3):216-21. doi: 10.1177/154405910408300306. PMID: 14981122.
59. Lo EC, Chu CH, Lin HC. A community-based caries control program for pre-school children using topical fluorides: 18-month results. *J Dent Res.* 2001 Dec;80(12):2071-4. doi: 10.1177/00220345010800120901. PMID: 11808764.
60. Kato MT, Bolanho A, Zarella BL, Salo T, Tjäderhane L, Buzalaf MA. Sodium fluoride inhibits MMP-2 and MMP-9. *J Dent Res.* 2014 Jan;93(1):74-7. doi: 10.1177/0022034513511820. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24196489; PMCID: PMC3872852.
61. Tersariol IL, Geraldeli S, Minciotti CL, Nascimento FD, Pääkkönen V, Martins MT, Carrilho MR, Pashley DH, Tay FR, Salo T, Tjäderhane L. Cysteine cathepsins in human dentin-pulp complex. *J Endod.* 2010 Mar;36(3):475-81. doi: 10.1016/j.joen.2009.12.034. PMID: 20171366.
62. Nascimento FD, Minciotti CL, Geraldeli S, Carrilho MR, Pashley DH, Tay FR, Nader HB, Salo T, Tjäderhane L, Tersariol IL. Cysteine cathepsins in human carious dentin. *J Dent Res.* 2011 Apr;90(4):506-11. doi: 10.1177/0022034510391906. Epub 2011 Jan 19. PMID: 21248362; PMCID: PMC3144127.
63. Mei ML, Ito L, Cao Y, Li QL, Chu CH, Lo EC. The inhibitory effects of silver diamine fluorides on cysteine cathepsins. *J Dent.* 2014 Mar;42(3):329-35. doi: 10.1016/j.jdent.2013.11.018. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24316241.
64. Horst JA, Ellenikiotis H, Milgrom PL. UCSF Protocol for Caries Arrest Using Silver Diamine Fluoride: Rationale, Indications and Consent. *J Calif Dent Assoc.* 2016 Jan;44(1):16-28. PMID: 26897901; PMCID: PMC4778976.
65. Hiraishi N, Sayed M, Takahashi M, Nikaido T, Tagami J. Clinical and primary evidence of silver diamine fluoride on root caries management. *Jpn Dent Sci Rev.* 2022 Nov;58:1-8. doi: 10.1016/j.jdsr.2021.11.002. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34950254; PMCID: PMC8672042.
66. Llodra JC, Rodriguez A, Ferrer B, Menardia V, Ramos T, Morato M. Efficacy of silver diamine fluoride for caries reduction in primary teeth and first permanent molars of

- schoolchildren: 36-month clinical trial. *J Dent Res.* 2005 Aug;84(8):721-4. doi: 10.1177/154405910508400807. PMID: 16040729.
67. Zhi QH, Lo EC, Lin HC. Randomized clinical trial on effectiveness of silver diamine fluoride and glass ionomer in arresting dentine caries in preschool children. *J Dent.* 2012 Nov;40(11):962-7. doi: 10.1016/j.jdent.2012.08.002. Epub 2012 Aug 11. PMID: 22892463.
68. Yee R, Holmgren C, Mulder J, Lama D, Walker D, van Palenstein Helder W. Efficacy of silver diamine fluoride for Arresting Caries Treatment. *J Dent Res.* 2009 Jul;88(7):644-7. doi: 10.1177/0022034509338671. PMID: 19641152.
69. Crystal YO, Niederman R. Evidence-Based Dentistry Update on Silver Diamine Fluoride. *Dent Clin North Am.* 2019 Jan;63(1):45-68. doi: 10.1016/j.cden.2018.08.011. PMID: 30447792; PMCID: PMC6500430.
70. Shounia TY, Atwan S, Alabduljabbar R. Using Silver Diamine Fluoride to Arrest Dental Caries: A New Approach in the US. *J Dent Oral Biol.* 2017; 2(18): 1105.
71. Klinge RF. Further observations on tertiary dentin in human deciduous teeth. *Adv Dent Res.* 2001 Aug;15:76-9. doi: 10.1177/08959374010150011901. PMID: 12640746.
72. Kim S, Nassar M, Tamura Y, Hiraishi N, Jamleh A, Nikaido T, Tagami J. The effect of reduced glutathione on the toxicity of silver diamine fluoride in rat pulpal cells. *J Appl Oral Sci.* 2021 Apr 19;29:e20200859. doi: 10.1590/1678-7757-2020-0859. PMID: 33886942; PMCID: PMC8075293.
73. Srisomboon S, Kettratad M, Stray A, Pakawanit P, Rojviriyaya C, Patntirapong S, Panpisut P. Effects of Silver Diamine Nitrate and Silver Diamine Fluoride on Dentin Remineralization and Cytotoxicity to Dental Pulp Cells: An In Vitro Study. *J Funct Biomater.* 2022 Feb 1;13(1):16. doi: 10.3390/jfb13010016. PMID: 35225979; PMCID: PMC8884014.
74. Beck GR Jr, Sullivan EC, Moran E, Zerler B. Relationship between alkaline phosphatase levels, osteopontin expression, and mineralization in differentiating MC3T3-E1 osteoblasts. *J Cell Biochem.* 1998 Feb 1;68(2):269-80. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(19980201)68:2<269::aid-jcb13>3.0.co;2-a. PMID: 9443082.
75. Rossi G, Squassi A, Mandalunis P, Kaplan A. Effect of silver diamine fluoride (SDF) on the dentin-pulp complex: ex vivo histological analysis on human primary teeth and rat molars. *Acta Odontol Latinoam.* 2017 Apr;30(1):5-12. English. PMID: 28688180.

76. Korwar A, Sharma S, Logani A, Shah N. Pulp response to high fluoride releasing glass ionomer, silver diamine fluoride, and calcium hydroxide used for indirect pulp treatment: An in-vivo comparative study. *Contemp Clin Dent*. 2015 Jul-Sep;6(3):288-92. doi: 10.4103/0976-237X.161855. PMID: 26321822; PMCID: PMC4549974.
77. Pashley DH, Tay FR, Breschi L, Tjäderhane L, Carvalho RM, Carrilho M, Tezvergil-Mutluay A. State of the art etch-and-rinse adhesives. *Dent Mater*. 2011 Jan;27(1):1-16. doi: 10.1016/j.dental.2010.10.016. Epub 2010 Nov 27. PMID: 21112620; PMCID: PMC3857593.
78. 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 Jan;27(1):17-28. doi: 10.1016/j.dental.2010.10.023. Epub 2010 Nov 24. PMID: 21109301.
79. Wu DI, Velamakanni S, Denisson J, Yaman P, Boynton JR, Papagerakis P. Effect of Silver Diamine Fluoride (SDF) Application on Microtensile Bonding Strength of Dentin in Primary Teeth. *Pediatr Dent*. 2016 Mar-Apr;38(2):148-53. PMID: 27097864. (abstract)
80. Van Duker M, Hayashi J, Chan DC, Tagami J, Sadr A. Effect of silver diamine fluoride and potassium iodide on bonding to demineralized dentin. *Am J Dent*. 2019 Jun;32(3):143-146. PMID: 31295396.
81. Selvaraj K, Sampath V, Sujatha V, Mahalaxmi S. Evaluation of microshear bond strength and nanoleakage of etch-and-rinse and self-etch adhesives to dentin pretreated with silver diamine fluoride/potassium iodide: An *in vitro* study. *Indian J Dent Res*. 2016 Jul-Aug;27(4):421-425. doi: 10.4103/0970-9290.191893. PMID: 27723641.
82. Quock RL, Barros JA, Yang SW, Patel SA. Effect of silver diamine fluoride on microtensile bond strength to dentin. *Oper Dent*. 2012 Nov-Dec;37(6):610-6. doi: 10.2341/11-344-L. Epub 2012 May 22. PMID: 22621162.
83. Inoue G, Nikaido T, Foxton RM, Tagami J. The acid-base resistant zone in three dentin bonding systems. *Dent Mater J*. 2009 Nov;28(6):717-21. doi: 10.4012/dmj.28.717. PMID: 20019423.
84. Ko AK, Matsui N, Nakamoto A, Ikeda M, Nikaido T, Burrow MF, Tagami J. Effect of silver diamine fluoride application on dentin bonding performance. *Dent Mater J*. 2020 Jun 5;39(3):407-414. doi: 10.4012/dmj.2019-057. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31932548.
85. Kucukyilmaz E, Savas S, Akcay M, Bolukbasi B. Effect of silver diamine fluoride and ammonium hexafluorosilicate applications with and without Er:YAG laser irradiation

- on the microtensile bond strength in sound and caries-affected dentin. *Lasers Surg Med*. 2016 Jan;48(1):62-9. doi: 10.1002/lsm.22439. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26729655.
86. Markowitz K, Pashley DH. Discovering new treatments for sensitive teeth: the long path from biology to therapy. *J Oral Rehabil*. 2008 Apr;35(4):300-15. doi: 10.1111/j.1365-2842.2007.01798.x. PMID: 18321266.
 87. Corona SA, Nascimento TN, Catirse AB, Lizarelli RF, Dinelli W, Palma-Dibb RG. Clinical evaluation of low-level laser therapy and fluoride varnish for treating cervical dentinal hypersensitivity. *J Oral Rehabil*. 2003 Dec;30(12):1183-9. doi: 10.1111/j.1365-2842.2003.01185.x. PMID: 14641661.
 88. Chabanski MB, Gillam DG. Aetiology, prevalence and clinical features of cervical dentine sensitivity. *J Oral Rehabil*. 1997 Jan;24(1):15-9. doi: 10.1046/j.1365-2842.1997.00471.x. PMID: 9049914.
 89. Tan H, Peres KG, Peres MA. Retention of Teeth and Oral Health-Related Quality of Life. *J Dent Res*. 2016 Nov;95(12):1350-1357. doi: 10.1177/0022034516657992. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27466396.
 90. Hayes M, Burke F, Allen PF. Etiology, Risk Factors and Groups of Risk. *Monogr Oral Sci*. 2017;26:9-14. doi: 10.1159/000479302. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29050016.
 91. Cai J, Palamara J, Manton DJ, Burrow MF. Status and progress of treatment methods for root caries in the last decade: a literature review. *Aust Dent J*. 2018 Mar;63(1):34-54. doi: 10.1111/adj.12550. Epub 2017 Oct 17. PMID: 28833210.
 92. Driessens F. Mineral aspects of dentistry. *Monogr Oral Sci* 1982;10.
 93. Hoppenbrouwers PM, Driessens FC, Borggreven JM. The mineral solubility of human tooth roots. *Arch Oral Biol*. 1987;32(5):319-22. doi: 10.1016/0003-9969(87)90085-9. PMID: 2821975.
 94. Tan HP, Lo EC, Dyson JE, Luo Y, Corbet EF. A randomized trial on root caries prevention in elders. *J Dent Res*. 2010 Oct;89(10):1086-90. doi: 10.1177/0022034510375825. Epub 2010 Jul 29. PMID: 20671206.
 95. Zhang W, McGrath C, Lo EC, Li JY. Silver diamine fluoride and education to prevent and arrest root caries among community-dwelling elders. *Caries Res*. 2013;47(4):284-90. doi: 10.1159/000346620. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23392087.
 96. Li R, Lo EC, Liu BY, Wong MC, Chu CH. Randomized clinical trial on arresting dental root caries through silver diammine fluoride applications in community-dwelling elders. *J Dent*. 2016 Aug;51:15-20. doi: 10.1016/j.jdent.2016.05.005. Epub 2016 May 18. PMID: 27208876.

97. Li R, Lo ECM, Liu BY, Wong MCM, Chu CH. Randomized Clinical Trial on Preventing Root Caries among Community-Dwelling Elders. *JDR Clin Trans Res*. 2017 Jan;2(1):66-72. doi: 10.1177/2380084416668491. Epub 2016 Sep 28. PMID: 30938645.
98. Frencken JE, Pilot T, Songpaisan Y, Phantumvanit P. Atraumatic restorative treatment (ART): rationale, technique, and development. *J Public Health Dent*. 1996;56(3 Spec No):135-40; discussion 161-3. doi: 10.1111/j.1752-7325.1996.tb02423.x. PMID: 8915958.
99. Dos Santos VE Jr, de Vasconcelos FM, Ribeiro AG, Rosenblatt A. Paradigm shift in the effective treatment of caries in schoolchildren at risk. *Int Dent J*. 2012 Feb;62(1):47-51. doi: 10.1111/j.1875-595X.2011.00088.x. PMID: 22251037.
100. Duangthip D, Fung MHT, Wong MCM, Chu CH, Lo ECM. Adverse Effects of Silver Diamine Fluoride Treatment among Preschool Children. *J Dent Res*. 2018 Apr;97(4):395-401. doi: 10.1177/0022034517746678. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29237131.
101. Gotjamanos T. Pulp response in primary teeth with deep residual caries treated with silver fluoride and glass ionomer cement ('atraumatic' technique). *Aust Dent J*. 1996 Oct;41(5):328-34. doi: 10.1111/j.1834-7819.1996.tb03142.x. PMID: 8961607.
102. Chibinski AC, Wambier LM, Feltrin J, Loguercio AD, Wambier DS, Reis A. Silver Diamine Fluoride Has Efficacy in Controlling Caries Progression in Primary Teeth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Caries Res*. 2017;51(5):527-541. doi: 10.1159/000478668. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28972954.
103. Fung MHT, Duangthip D, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH. Randomized Clinical Trial of 12% and 38% Silver Diamine Fluoride Treatment. *J Dent Res*. 2018 Feb;97(2):171-178. doi: 10.1177/0022034517728496. Epub 2017 Aug 28. PMID: 28846469; PMCID: PMC6429575.
104. Crystal YO, Janal MN, Hamilton DS, Niederman R. Parental perceptions and acceptance of silver diamine fluoride staining. *J Am Dent Assoc*. 2017 Jul;148(7):510-518.e4. doi: 10.1016/j.adaj.2017.03.013. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28457477; PMCID: PMC6771934.