

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM ODONTOLOGIA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA – MATERIAIS  
DENTÁRIOS

DENTINA AFETADA POR CÁRIE: AVALIAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE  
ADESIVO EXPERIMENTAL

PRISCILA RAQUEL SCHIROKY

PORTO ALEGRE, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM ODONTOLOGIA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA – MATERIAIS  
DENTÁRIOS

DENTINA AFETADA POR CÁRIE: AVALIAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE  
ADESIVO EXPERIMENTAL

PRISCILA RAQUEL SCHIROKY

Dissertação apresentada como  
requisito obrigatório para obtenção  
do título de Mestre em Odontologia  
na área de concentração Clínica  
Odontológica.

FABRÍCIO MEZZOMO COLLARES  
ORIENTADOR

PORTO ALEGRE, 2016

### CIP - Catalogação na Publicação

Schiroky, Priscila Raquel  
DENTINA AFETADA POR CÁRIE: AVALIAÇÃO E  
DESENVOLVIMENTO DE ADESIVO EXPERIMENTAL / Priscila  
Raquel Schiroky. -- 2016.  
79 f.

Orientador: Fabrício Mezzomo Collares.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia,  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto  
Alegre, BR-RS, 2016.

1. Adesivos dentinários. 2. Cárie dentária. 3.  
Remineralização dentária. I. Collares, Fabrício  
Mezzomo, orient. II. Título.

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao meu querido irmão, **Guilherme Henrique Schiroky**, que com a sua partida tão precoce ensinou as coisas mais valiosas que já aprendi na vida. Cada conquista minha terá um pouco de ti, que sempre foi inspiração e exemplo de superação para mim. Espero continuar sendo “o orgulho do Mano”.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, **Martin Astir Schiroky**, que incansavelmente se dedicou à minha formação, fazendo com que tudo isso fosse possível. Obrigada pelo Pai amoroso e grande exemplo que é para mim.

À minha mãe, **Ana Maria Schiroky**, por todo amor, cuidado e dedicação a mim, pelo exemplo de força e por ter me transmitido o gosto pelos estudos.

À minha irmã, **Ana Julia Schiroky**, por sempre me apoiar e ser exemplo de dedicação e esforço. Obrigada também por você e o meu cunhado **Jorge Brenneisen Junior** terem me dado um dos melhores presentes nessa vida: meu afilhado **Heitor Schiroky Brenneisen**. Ele enche meus dias de alegria.

Ao meu tio **Jandir Henrique Schiroky**, grande incentivador dos meus estudos desde a graduação.

Ao meu orientador Prof. Dr. **Fabício Mezzomo Collares**, obrigada pela acolhida e por todo o imenso aprendizado.

Ao Prof. Dr. **Vicente Castelo Branco Leitune**, obrigada por toda ajuda, aprendizado e dedicação.

À Profa. Dra. **Susana Maria Werner Samuel**, por todos os ensinamentos e pelo exemplo a ser seguido.

À Profa. Dra. **Carmen Beatriz Borges Fortes**, por ser sempre tão gentil e pelo exemplo de dedicação.

A todos os colegas e equipe do Laboratório de Materiais Dentários (LAMAD), **Bruna Genari, Carolina Ferreira, Carolina Rocha, Fábio Bohns, Felipe Degrazia, Fernanda Arruda, Fernanda Noal, Gabriela Balbinot, Iranez Bortolotto, Isadora Garcia, Islam Bendari, Juliana Walcher, Marília Paulus,**

**Marla Cuppini, Nélio Dornelles, Patrícia Franken, Rodrigo Tubelo, Rosimeri Pedroso e Stéfanie Rodrigues.** Obrigada pelo companheirismo, por serem pessoas tão especiais e muito mais do que colegas.

À todos que de alguma forma contribuíram com esse trabalho, especialmente à **Rosane Noal**, à **Fernanda Noal** e aos colegas do LAMAD pela ajuda na coleta dos dentes doados.

Às minhas amigas de uma vida inteira, **Carina Rieck, Francine Ferreira, Jordana Durante, Patrícia Kirich e Patrícia Rosa**, por estarem sempre presentes de alguma forma, mesmo quando estamos longe, provando que para estar junto não é preciso estar perto.

Às amigas **Amanda Carvalho, Karla Bolduan e Luiza Rosa** pela amizade verdadeira desde o colégio e pelos ótimos momentos que passamos juntas toda vez que ia à Joinville.

Às amigas **Allana Pivovar, Camila Furquim, Denise Spinardi, Gabriela Schumacher e Rafaela Costa**, presentes que a faculdade me deu, por serem amigas tão excepcionalmente especiais. À Allana Pivovar e à Camila Furquim meu agradecimento especial por terem sido inspiração para a trajetória acadêmica.

À grande amiga **Patrícia Kirich**, por estar presente em absolutamente todos os momentos e sempre me incentivar.

À amiga **Luisa Staub** pela reaproximação e amizade incrível, pela parceria e pelos incontáveis momentos e histórias que já compartilhamos.

Às amigas **Liana Parizotto e Patrícia Rosa**, pela companhia e convivência diária, vocês são a minha família em Porto Alegre.

À **Faculdade de Odontologia da UFRGS** e ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia** pela oportunidade ímpar de estudar e concluir o mestrado em um lugar de prestígio.

*“Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se o não fizerem ali?”*

Fernando Pessoa



## RESUMO

A Odontologia minimamente invasiva tornou-se possível em decorrência do atual avanço alcançado na Odontologia adesiva, e a remoção seletiva do tecido cariado passou a ser recomendada para dentes com lesões de cárie profunda. Tal preparo cavitário preserva a dentina afetada por cárie (DAC), camada mais interna da dentina cariada que é remineralizável. Entretanto, esse substrato apresenta propriedades mecânicas inferiores e diversos estudos relatam uma resistência de união reduzida. O objetivo do presente estudo foi revisar sistematicamente a literatura quanto a resistência da união dos sistemas adesivos à DAC quando comparada à dentina hígida (DH), assim como a influência das variáveis metodológicas dos estudos *in vitro*. Além disso, desenvolver e caracterizar uma resina adesiva com a incorporação de um fosfato de cálcio, assim como avaliar o potencial de induzir deposição mineral em dentes com DAC. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e LILACS. Foram incluídos estudos laboratoriais que investigaram a resistência de união à microtração imediata e longitudinal de sistemas adesivos À DAC natural ou artificial, utilizando DH como controle. Oito artigos preencheram os critérios de inclusão, e uma meta-regressão foi realizada para a associação das variáveis independentes do modelo com o desfecho de resistência de união. O modelo final com 5 variáveis explicou 75,6% da variabilidade entre os grupos. Todas as variáveis independentes apresentaram influência significativa no desfecho, e a DAC resultou em menor resistência de união. Sendo assim, uma resina adesiva com a incorporação de  $\alpha$ -fosfato tricálcico ( $\alpha$ TCP) foi desenvolvida e caracterizada. Para a formulação das resinas adesivas, 66,66% em peso de BisGMA, 33,33%

em peso de HEMA e um sistema fotoiniciador foram misturados. O  $\alpha$ TCP foi adicionado a 2% em peso, originando a resina adesiva teste. Uma resina sem adição de carga foi utilizada como controle. As resinas adesivas foram caracterizadas quanto à taxa de polimerização e grau de conversão, e degradação em solvente. Sessenta dentes permanentes extraídos com lesões de cárie profunda foram submetidos à remoção seletiva do tecido cariado e restaurados utilizando uma das duas resinas adesivas. As amostras foram avaliadas por meio de ensaios imediatos e longitudinais (no decorrer de 6 meses, armazenadas em SBF) de resistência de união à microtração, avaliação da deposição mineral por espectroscopia Raman e dureza Knoop. A dureza Knoop inicial da resina adesiva teste foi maior quando comparada à controle, e não houve diferença entre os grupos em relação ao percentual de variação da dureza Knoop após a imersão em solvente. O grupo teste apresentou maior taxa de polimerização e não houve diferença entre os grupos para o grau de conversão. Não houve diferença entre os grupos para a resistência de união imediata e longitudinal, e ambos os grupos mantiveram estável a resistência de união após 6 meses. A análise da interface em relação à deposição mineral mostrou que houve aumento do conteúdo mineral para os dois grupos. Em relação à dureza Knoop, houve um aumento nos valores após 3 meses, entretanto não houve diferença entre os grupos dentro das diferentes profundidades para cada tempo. Conclui-se que não houve diferença entre os grupos em relação à deposição mineral.

Palavras-chave: adesivos dentinários, cárie dentária, remineralização dentária.

## ABSTRACT

The minimally invasive dentistry became possible due to the current advancement in adhesive dentistry, and the selective removal of carious tissue has been recommended for teeth with deep carious lesions. Such cavity preparation preserves the caries-affected dentin (CAD), the inner layer of carious dentin that is remineralizable. However, this substrate presents low mechanical properties and many studies reported reduced bond strength. The objective of this study was to systematically review the literature on the microtensile bond strength ( $\mu$ TBS) of adhesive systems to (CAD) when compared to sound dentin (SD), as well as on the influence of methodological variables of *in vitro* studies. Also, to develop and characterize an adhesive resin with the incorporation of a calcium phosphate, as well as evaluate the potential to induce mineral deposition in teeth presenting CAD. The electronic databases PubMed, Scopus, ISI Web of Science and LILACS were systematically searched. Were included *in vitro* studies that assessed the immediate and aged microtensile bond strength of adhesive systems to natural or artificially created CAD in comparison to SD. Eight studies met the inclusion criteria and were included in a linear meta-regression of microtensile bond strength. The fully adjusted model with 5 methodological variables explained 75.6% of the variability among groups. All methodological variables were associated with microtensile bond strength, and bond strength to CAD was lower than to SD. Thus, an adhesive resin with the incorporation of  $\alpha$ -tricalcium phosphate ( $\alpha$ TCP) was developed and characterized. To formulate the experimental adhesive resins, 66.66 wt% BisGMA, 33.33 wt% HEMA and a photo-initiator system were mixed. The  $\alpha$ TCP at 2 wt% was added, yielding the test adhesive resin. An

adhesive resin without filler was used as control. The adhesive resins were characterized regarding polymerization kinetics and degree of conversion, and softening in ethanol. Sixty extracted human posterior permanent teeth with deep carious lesions were submitted to selective removal of carious tissue and restored using one of the two adhesive resins. Samples were evaluated by immediate and longitudinal (6 months, storage in SBF) following tests: microtensile bond strength, mineral deposition by Raman spectroscopy and Knoop hardness. The test adhesive resin showed higher initial Knoop hardness than the control one, and there was no difference between the groups for the percentage of variation of Knoop hardness after solvent immersion. The test group showed increased polymerization rate, and there was no difference between groups for degree of conversion. There was no difference between the groups for immediate and longitudinal microtensile bond strength, and the microtensile bond strength of both groups remained stable after the 6 months. The interface analysis regarding mineral deposition showed an increasing in mineral content for both groups. For Knoop hardness, there was an increase after 3 months, however the groups were not significantly different considering depth and time. It could be concluded that there was no difference between control and test adhesive resin for mineral deposition.

Key-words: dentin-bonding agents, dental caries, tooth remineralization.

## Sumário

1. Introdução.....	14
2. Objetivo.....	18
3. Artigo I.....	19
3.1 Introdução.....	23
3.2 Materiais e métodos.....	24
3.3 Resultados.....	26
3.4 Discussão.....	28
3.5 Conclusão.....	32
3.6 Referências.....	35
3.7 Tabelas.....	40
3.8 Figuras.....	46
4. Artigo II.....	47
4.1 Introdução.....	49
4.2 Materiais e métodos.....	49
4.3 Resultados.....	53
4.4 Discussão.....	54
4.5 Conclusão.....	56
4.6 Referências.....	58
4.7 Tabelas.....	61
4.8 Figuras.....	64
5. Considerações finais.....	67
6. Perspectivas futuras.....	68
Referências.....	70

## 1. Introdução

A biomineralização que ocorre nas fibras colágenas dos tecidos dentais duros é o processo pelo qual fosfato de cálcio inorgânico impregna a matriz orgânica sob o controle de proteínas não colagenolíticas especializadas presentes nessa matriz (Padovano *et al.*, 2015). Com o intuito de reproduzir esse processo, alguns métodos de remineralização biomimética têm sido investigados com a finalidade de estabilizar a camada híbrida (Liu *et al.*, 2011; Cao *et al.*, 2015). O condicionamento ácido utilizando ácido fosfórico a 37%, primeiro passo do procedimento adesivo, desmineraliza completamente a dentina a uma profundidade de 5-8  $\mu\text{m}$ , e a incompleta infiltração da resina adesiva resultam na permanência de fibras colágenas expostas na base da camada híbrida em regiões ricas em água (Pinna *et al.*, 2015). Sendo assim, a ocorrência de deposição mineral ao longo dessas fibras colágenas desprotegidas evitaria a degradação hidrolítica (Tjaderhane, 2015).

Diversos estudos passaram a testar o uso de análogos biomiméticos das proteínas não colagenolíticas presentes na matriz dentinária, como a DMP1 (*dentin matrix protein 1*), na remineralização biomimética das fibras colágenas (Tay e Pashley, 2008; 2009). Os análogos biomiméticos consistem em compostos que desempenham duas funções: (1) produzem nanoprecursos de fosfato de cálcio amorfo que são pequenos o suficiente e estão estabilizados para que penetrem na matriz colágena desmineralizada antes de serem transformados em nanocristais de apatita, (2) simulam os sítios de ligação dos cristais ao colágeno, guiando a ancoragem dos nanoprecursos à matriz colágena, tanto ao longo das microfibrilas (remineralização intrafibrilar), quanto na superfície das fibras colágenas (remineralização interfibrilar) (Tay e

Pashley, 2008). Com a utilização desses análogos, na presença de um material restaurador que libere íons cálcio e fosfato, é sugerido que uma remineralização intrafibrilar da matriz colágena pode ser alcançada (Abuna *et al.*, 2016). A recuperação do conteúdo mineral desse compartimento da dentina tem sido sugerida como essencial para a recuperação do módulo de elasticidade e da dureza da dentina cariada (Kinney *et al.*, 2003; Balooch *et al.*, 2008). Sendo assim, muitos estudos avaliaram a utilização dos análogos biomiméticos para provar um conceito, utilizando amostras de dentina completamente desmineralizadas ou fibras colágenas reconstituídas (Abuna *et al.*, 2016; Luo *et al.*, 2016), com o intuito de aumentar a longevidade da interface adesiva e melhorar a resistência de união. Entretanto, um estudo recente mostrou que a utilização de um adesivo dentinário que libera íons cálcio e fosfato manteve estável a resistência de união à dentina hígida após 6 meses, independente do uso dos análogos biomiméticos (Abuna *et al.*, 2016).

Com o atual panorama da Odontologia minimamente invasiva, a remoção seletiva do tecido cariado tem sido recomendada para dentes com lesões de cárie profunda, e suas bases foram recentemente estabelecidas (Schwendicke *et al.*, 2016). A remoção seletiva do tecido cariado tem como objetivo remover a dentina infectada por cárie, deixando o máximo de dentina afetada por cárie para a remineralização terapêutica, permitindo uma maior conservação dos tecidos dentários e diminuindo o risco de exposição pulpar (Schwendicke *et al.*, 2016). Com essa abordagem, há uma redução de 77% da incidência de exposição pulpar quando comparado à remoção não seletiva do tecido cariado, em dentes decíduos e permanentes, e não há diferença entre as duas abordagens quanto a presença de sinais e sintomas pós-operatórios

indicativos de comprometimento pulpar (Ricketts *et al.*, 2013). O subsequente selamento por meio da restauração das cavidades, com margens em tecido sadio para um melhor desempenho do sistema adesivo e manutenção do selamento (De Almeida Neves *et al.*, 2011) resulta em uma redução gradual da atividade bacteriana e conseqüentemente da progressão da lesão de cárie (Paddick *et al.*, 2005; Ricketts *et al.*, 2013). Isso ocorre especialmente devido à redução do número de bactérias viáveis (Maltz *et al.*, 2002; Lula *et al.*, 2009; Maltz *et al.*, 2012) e à sobrevivência de uma microbiota bacteriana menos complexa e menos cariogênica, pois as mesmas ficam isoladas da fonte de nutrição essencial para sua manutenção e proliferação (Paddick *et al.*, 2005). Além do enfoque microbiológico, estudos longitudinais já mostraram clínica e radiograficamente que o adequado selamento controla as lesões de cárie em dentes permanentes (Maltz *et al.*, 2007; Orhan *et al.*, 2010).

A dentina afetada por cárie apresenta-se apenas parcialmente desmineralizada, com fibras colágenas que mantiveram sua estrutura natural, sendo passível de ser remineralizada (Fusayama, 1979; Pugach *et al.*, 2009). Sendo assim, surgiu a necessidade de promover também a remineralização desse substrato (Toledano *et al.*, 2015). Os cristais minerais intrafibrilares remanescentes na dentina parcialmente desmineralizada podem atuar como sítios para a nucleação e o crescimento dos cristais de apatita, promovendo a remineralização e, conseqüentemente, o restabelecimento das propriedades mecânicas e da resistência de união (Bertassoni *et al.*, 2011). Considerando isso, a utilização de um sistema adesivo que contenha um composto fonte de íons cálcio e fosfato, à exemplo dos utilizados na remineralização da camada híbrida, poderia desempenhar igual papel na remineralização da dentina



afetada por cárie, melhorando a capacidade de recuperação desse substrato, e sem a necessidade da utilização dos análogos biomiméticos devido a presença de cristais de hidroxiapatita remanescentes.

## **2. Objetivo**

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar a resistência de união de sistemas adesivos à dentina afetada por cárie quando comparada à dentina hígida, e desenvolver e caracterizar uma resina adesiva com a incorporação de  $\alpha$ -fosfato tricálcico, bem como avaliar o seu potencial de estimular deposição mineral em dentes com dentina afetada por cárie.

## 1. Considerações finais

Com o estabelecimento da Odontologia minimamente invasiva e a forte recomendação para a realização de tratamento conservadores, os dentes com lesões de cárie profunda estão sendo submetidos à remoção seletiva do tecido cariado. O principal objetivo deste tratamento consiste em conservar a dentina afetada por cárie, substrato passível de ser remineralizado, diminuindo o risco de exposição pulpar (Schwendicke *et al.*, 2016). A dentina afetada por cárie passa a ser, então, o principal substrato para o procedimento de adesão. Considerando suas propriedades mecânicas reduzidas (Nakajima *et al.*, 2011), a resistência de união a esse substrato é menor do que a resistência de união à dentina hígida, e isso foi mostrado pela revisão sistemática da literatura seguida de uma meta-regressão. Sendo assim, existe a necessidade de desenvolver estudos que investiguem técnicas e materiais que possam melhorar essas características. Uma maneira de melhorar as condições desse substrato seria através da utilização de um sistema adesivo que aumentasse o seu potencial de ganho mineral, caracterizando assim um método de remineralização.

Os resultados do segundo artigo, entretanto, mostraram que a utilização de uma resina adesiva com a incorporação de um fosfato de cálcio, o  $\alpha$ -fosfato tricálcico, não resultou em maior deposição mineral quando comparada à resina adesiva controle. Se o período de envelhecimento das amostras fosse superior a 6 meses, talvez poderiam ser encontradas diferenças na utilização do material experimental.

## 2. Perspectivas futuras

A utilização de uma técnica de remineralização biomimética com o uso de análogos biomiméticos poderia ter resultado na ocorrência de deposição mineral na camada híbrida, zona totalmente desmineralizada onde não existem remanescentes de cristais de hidroxiapatita, melhorando a resistência de união à dentina afetada por cárie ao longo do tempo (Liu *et al.*, 2011).

Os análogos biomiméticos consistem em análogos das proteínas não colagenolíticas presentes na matriz dentinária. Na biomineralização da matriz colágena, a mesma funciona como um modelo para a deposição mineral na presença das proteínas não-colagenolíticas. A remineralização biomimética ocorre independentemente da existência de remanescentes de cristais de hidroxiapatita. Na presença dos análogos, os nanoprecursos de fosfato de cálcio amorfo formados conseguem penetrar na matriz colágena. Esses nanoprecursos apresentam potencial de se transformarem em nanocristais de hidroxiapatita. Enquanto isso, outros análogos apresentam a função de ligarem-se ao fosfato de cálcio e ao colágeno, permitindo que os nanocristais penetrem nos espaços intrafibrilares da matriz colágena. Através de um mecanismo de cristalização não-clássico mediado por partículas, os nanocristais se transformam em cristais de hidroxiapatita maiores dentro e ao longo das fibras colágenas. Inicialmente os ácidos poliacrílico e polivinilfosfônico foram empregados como análogos biomiméticos. O ácido poliacrílico estabiliza o fosfato de cálcio amorfo na forma de nanopartículas que podem infiltrar nos espaços intrafibrilares. O ácido polivinilfosfônico apresenta sítios de ligação às fibrilas colágenas, atraindo guiando a deposição dos nanoprecursos (Tay e Pashley, 2008). Diversos estudos mostraram o

conceito de remineralização biomimética em dentes submetidos ao condicionamento ácido (Tay e Pashley, 2009; Mai *et al.*, 2010). Recentemente, o desenvolvimento de primers de sistemas adesivos contendo os análogos biomiméticos passou a ser investigada, aproximando a técnica ao uso clínico (Abuna *et al.*, 2016).

## REFERÊNCIAS

- ABUNA, G., *et al.* Bonding performance of experimental bioactive/biomimetic self-etch adhesives doped with calcium-phosphate fillers and biomimetic analogs of phosphoproteins. **J Dent**, v.52, p.79-86, 2016.
- AGGARWAL, V.; SINGLA, M.; MIGLANI, S. Effect of thermal and mechanical loading on marginal adaptation and microtensile bond strength of a self-etching adhesive with caries-affected dentin. **J Conserv Dent**, v.14, n.1, p.52-56, 2011.
- AMARAL, F. L.; COLUCCI, V.; PALMA-DIBB, R. G.; CORONA, S. A. Assessment of in vitro methods used to promote adhesive interface degradation: a critical review. **J Esthet Restor Dent**, v.19, n.6, p.340-353, 2007.
- ANCHIETA, R. B., *et al.* Effect of long-term storage on nanomechanical and morphological properties of dentin-adhesive interfaces. **Dent Mater**, v.31, n.2, p.141-153, 2015.
- ANKER, L.; NOCKOLDS, C.; SWAIN, M. V.; KILPATRICK, N. Quantitative analysis of the mineral content of sound and carious primary dentine using BSE imaging. **Arch Oral Biol**, v.49, n.2, p.99-107, 2004.
- ASMUSSEN, E.; PEUTZFELDT, A. Influence of selected components on crosslink density in polymer structures. **Eur J Oral Sci**, v.109, n.4, p.282-285, 2001.
- BALOOCH, M.; HABELITZ, S.; KINNEY, J. H.; MARSHALL, S. J.; MARSHALL, G. W. Mechanical properties of mineralized collagen fibrils as influenced by demineralization. **J Struct Biol**, v.162, n.3, p.404-410, 2008.
- BEDRAN-DE-CASTRO, A. K.; PEREIRA, P. N.; PIMENTA, L. A.; THOMPSON, J. Y. Effect of thermal and mechanical load cycling on microtensile bond

strength of a total-etch adhesive system. **Oper Dent**, v.29, n.2, p.150-156, 2004.

BELLI, R.; KREPEL, S.; PETSCHT, A.; HORNBERGER, H.; BOCCACCINI, A. R.; LOHBAUER, U. Strengthening of dental adhesives via particle reinforcement. **J Mech Behav Biomed Mater**, v.37, p.100-108, 2014.

BERTASSONI, L. E.; HABELITZ, S.; MARSHALL, S. J.; MARSHALL, G. W. Mechanical recovery of dentin following remineralization in vitro--an indentation study. **J Biomech**, v.44, n.1, p.176-181, 2011.

BURWELL, A. K., *et al.* Functional remineralization of dentin lesions using polymer-induced liquid-precursor process. **PLoS One**, v.7, n.6, p.e38852, 2012.

CAO, C. Y.; MEI, M. L.; LI, Q. L.; LO, E. C.; CHU, C. H. Methods for biomimetic remineralization of human dentine: a systematic review. **Int J Mol Sci**, v.16, n.3, p.4615-4627, 2015.

DAI, L., *et al.* Can Caries-Affected Dentin be Completely Remineralized by Guided Tissue Remineralization? **Dent Hypotheses**, v.2, n.2, p.74-82, 2011.

DE ALMEIDA NEVES, A.; COUTINHO, E.; CARDOSO, M. V.; LAMBRECHTS, P.; VAN MEERBEEK, B. Current concepts and techniques for caries excavation and adhesion to residual dentin. **J Adhes Dent**, v.13, n.1, p.7-22, 2011.

DE MUNCK, J., *et al.* A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. **J Dent Res**, v.84, n.2, p.118-132, 2005.

DE MUNCK, J., *et al.* Meta-analytical review of parameters involved in dentin bonding. **J Dent Res**, v.91, n.4, p.351-357, 2012.

DOS SANTOS, L. A.; CARRODEGUAS, R. G.; ROGERO, S. O.; HIGA, O. Z.; BOSCHI, A. O.; DE ARRUDA, A. C. Alpha-tricalcium phosphate cement: "in vitro" cytotoxicity. **Biomaterials**, v.23, n.9, p.2035-2042, 2002.

EKAMBARAM, M.; YIU, C. K. Y.; MATINLINNA, J. P. Bonding of resin adhesives to caries-affected dentin – A systematic review. **International Journal of Adhesion & Adhesives**, v.61, p.23-34, 2015.

ERHARDT, M. C.; TOLEDANO, M.; OSORIO, R.; PIMENTA, L. A. Histomorphologic characterization and bond strength evaluation of caries-affected dentin/resin interfaces: effects of long-term water exposure. **Dent Mater**, v.24, n.6, p.786-798, 2008.

FERRACANE, J. L. Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks. **Dent Mater**, v.22, n.3, p.211-222, 2006.

FUSAYAMA, T. Two layers of carious dentin; diagnosis and treatment. **Oper Dent**, v.4, n.2, p.63-70, 1979.

GAJJERAMAN, S.; NARAYANAN, K.; HAO, J.; QIN, C.; GEORGE, A. Matrix macromolecules in hard tissues control the nucleation and hierarchical assembly of hydroxyapatite. **J Biol Chem**, v.282, n.2, p.1193-1204, 2007.

GALE, M. S.; DARVELL, B. W. Thermal cycling procedures for laboratory testing of dental restorations. **J Dent**, v.27, n.2, p.89-99, 1999.

GUASTALDI, A. C.; APARECIDA, A. H. Fosfatos de cálcio de interesse biológico: Importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos. **Quim. Nova**, v.33, n.6, p.1352-1358, 2010.

HARBORD, R. M.; HIGGINS, J. P. T. Meta-regression in Stata. **Stata Journal**, v.8, n.4, p.493-519, 2008.

HASHIMOTO, M.; OHNO, H.; SANO, H.; KAGA, M.; OGUCHI, H. In vitro degradation of resin-dentin bonds analyzed by microtensile bond test, scanning and transmission electron microscopy. **Biomaterials**, v.24, n.21, p.3795-3803, 2003.



INNES, N. P., *et al.* Managing Carious Lesions: Consensus Recommendations on Terminology. **Adv Dent Res**, v.28, n.2, p.49-57, 2016.

KAWASAKI, K.; RUBEN, J.; TSUDA, H.; HUYSMANS, M. C.; TAKAGI, O. Relationship between mineral distributions in dentin lesions and subsequent remineralization in vitro. **Caries Res**, v.34, p.395-403, 2000.

KIM, J., *et al.* Functional biomimetic analogs help remineralize apatite-depleted demineralized resin-infiltrated dentin via a bottom-up approach. **Acta Biomater**, v.6, n.7, p.2740-2750, 2010a.

KIM, Y. K., *et al.* Biomimetic remineralization as a progressive dehydration mechanism of collagen matrices--implications in the aging of resin-dentin bonds. **Acta Biomater**, v.6, n.9, p.3729-3739, 2010b.

KINNEY, J. H.; HABELITZ, S.; MARSHALL, S. J.; MARSHALL, G. W. The importance of intrafibrillar mineralization of collagen on the mechanical properties of dentin. **J Dent Res**, v.82, n.12, p.957-961, 2003.

LEITUNE, V. C.; COLLARES, F. M.; TROMMER, R. M.; ANDRIOLI, D. G.; BERGMANN, C. P.; SAMUEL, S. M. The addition of nanostructured hydroxyapatite to an experimental adhesive resin. **J Dent**, v.41, n.4, p.321-327, 2013.

LENZI, T. L.; BRAGA, M. M.; RAGGIO, D. P. Shortening the etching time for etch-and-rinse adhesives increases the bond stability to simulated caries-affected primary dentin. **J Adhes Dent**, v.16, n.3, p.235-241, 2014a.

LENZI, T. L.; CALVO, A. F.; TEDESCO, T. K.; RICCI, H. A.; HEBLING, J.; RAGGIO, D. P. Effect of method of caries induction on aged resin-dentin bond of primary teeth. **BMC Oral Health**, v.15, p.79, 2015.

LENZI, T. L.; GUGLIELMI CDE, A.; ARANA-CHAVEZ, V. E.; RAGGIO, D. P. Tubule density and diameter in coronal dentin from primary and permanent human teeth. **Microsc Microanal**, v.19, n.6, p.1445-1449, 2013.

LENZI, T. L.; TEDESCO, T. K.; SOARES, F. Z. M.; LOGUERCIO, A. D.; ROCHA, R. D. O. Chlorhexidine application for bond strength preservation in artificially-created caries-affected primary dentin. **International Journal of Adhesion & Adhesives**, v.54, p.51-56, 2014b.

LIU, Y., *et al.* Differences between top-down and bottom-up approaches in mineralizing thick, partially-demineralized collagen scaffolds. **Acta Biomater**, v.7, n.4, p.1742–1751, 2011.

LIU, Y., *et al.* Limitations in bonding to dentin and experimental strategies to prevent bond degradation. **J Dent Res**, v.90, n.8, p.953-968, 2011.

LIU, Y.; YAO, X.; LIU, Y. W.; WANG, Y. A Fourier transform infrared spectroscopy analysis of carious dentin from transparent zone to normal zone. **Caries Res**, v.48, n.4, p.320-329, 2014.

LULA, E. C.; MONTEIRO-NETO, V.; ALVES, C. M.; RIBEIRO, C. C. Microbiological analysis after complete or partial removal of carious dentin in primary teeth: a randomized clinical trial. **Caries Res**, v.43, n.5, p.354-358, 2009.

LUO, X. J., *et al.* Translation of a solution-based biomineralization concept into a carrier-based delivery system via the use of expanded-pore mesoporous silica. **Acta Biomater**, v.31, p.378-387, 2016.

MAI, S., *et al.* In vitro remineralization of severely compromised bonded dentin. **J Dent Res**, v.89, n.4, p.405-410, 2010.

MALTZ, M.; DE OLIVEIRA, E. F.; FONTANELLA, V.; BIANCHI, R. A clinical, microbiologic, and radiographic study of deep caries lesions after incomplete caries removal. **Quintessence Int**, v.33, n.2, p.151-159, 2002.

MALTZ, M.; HENZ, S. L.; DE OLIVEIRA, E. F.; JARDIM, J. J. Conventional caries removal and sealed caries in permanent teeth: a microbiological evaluation. **J Dent**, v.40, n.9, p.776-782, 2012.

MALTZ, M.; OLIVEIRA, E. F.; FONTANELLA, V.; CARMINATTI, G. Deep caries lesions after incomplete dentine caries removal: 40-month follow-up study. **Caries Res**, v.41, n.6, p.493-496, 2007.

MARQUEZAN, M., *et al.* Artificial methods of dentine caries induction: A hardness and morphological comparative study. **Arch Oral Biol**, v.54, n.12, p.1111-1117, 2009.

MARQUEZAN, M.; OSORIO, R.; CIAMPONI, A. L.; TOLEDANO, M. Resistance to degradation of bonded restorations to simulated caries-affected primary dentin. **Am J Dent**, v.23, n.1, p.47-52, 2010.

MARSHALL, G. W., JR.; MARSHALL, S. J.; KINNEY, J. H.; BALOOCH, M. The dentin substrate: structure and properties related to bonding. **J Dent**, v.25, n.6, p.441-458, 1997.

MASARWA, N.; MOHAMED, A.; ABOU-RABII, I.; ABU ZAGHLAN, R.; STEIER, L. Longevity of Self-etch Dentin Bonding Adhesives Compared to Etch-and-rinse Dentin Bonding Adhesives: A Systematic Review. **J Evid Based Dent Pract**, v.16, n.2, p.96-106, 2016.

MOBARAK, E. H.; EL-BADRAWY, W. H. Microshear bond strength of self-etching adhesives to caries-affected dentin identified using the dye permeability test. **J Adhes Dent**, v.14, n.3, p.245-250, 2012.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; GROUP, P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Int J Surg**, v.8, n.5, p.336-341, 2010.

NAKAJIMA, M.; KUNAWAROTE, S.; PRASANSUTTIPORN, T.; TAGAMI, J. Bonding to caries-affected dentin. **Japanese Dental Science Review**, v.47, p.102-114, 2011.

NEVES, A. de, A.; COUTINHO, E.; VIVAN CARDOSO, M.; JAECQUES, S. V.; VAN MEERBEEK, B. Micro-CT based quantitative evaluation of caries excavation. **Dent Mater**, v.26, n.6, p.579-588, 2010.

NIKAIDO, T., *et al.* Evaluation of thermal cycling and mechanical loading on bond strength of a self-etching primer system to dentin. **Dent Mater**, v.18, n.3, p.269-275, 2002.

NIU, L. N., *et al.* Biomimetic remineralization of dentin. **Dent Mater**, v.30, n.1, p.77-96, 2014.

NOR, J. E.; FEIGAL, R. J.; DENNISON, J. B.; EDWARDS, C. A. Dentin bonding: SEM comparison of the resin-dentin interface in primary and permanent teeth. **J Dent Res**, v.75, n.6, p.1396-1403, 1996.

OMAR, H.; EL-BADRAWY, W.; EL-MOWAFY, O.; ATTA, O.; SALEEM, B. Microtensile bond strength of resin composite bonded to caries-affected dentin with three adhesives. **Oper Dent**, v.32, n.1, p.24-30, 2007.

ORHAN, A. I.; OZ, F. T.; ORHAN, K. Pulp exposure occurrence and outcomes after 1- or 2-visit indirect pulp therapy vs complete caries removal in primary and permanent molars. **Pediatr Dent**, v.32, n.4, p.347-355, 2010.

PADDICK, J. S.; BRAILSFORD, S. R.; KIDD, E. A.; BEIGHTON, D. Phenotypic and genotypic selection of microbiota surviving under dental restorations. **Appl Environ Microbiol**, v.71, n.5, p.2467-2472, 2005.

PADOVANO, J. D.; RAVINDRAN, S.; SNEE, P. T.; RAMACHANDRAN, A.; BEDRAN-RUSSO, A. K.; GEORGE, A. DMP1-derived peptides promote remineralization of human dentin. **J Dent Res**, v.94, n.4, p.608-614, 2015.

PERDIGAO, J. Dentin bonding-variables related to the clinical situation and the substrate treatment. **Dent Mater**, v.26, n.2, p.e24-37, 2010.

PEUMANS, M.; DE MUNCK, J.; MINE, A.; VAN MEERBEEK, B. Clinical effectiveness of contemporary adhesives for the restoration of non-cariou cervical lesions. A systematic review. **Dent Mater**, v.30, n.10, p.1089-1103, 2014.

PINNA, R.; MAIOLI, M.; ERAMO, S.; MURA, I.; MILIA, E. Cariou affected dentine: its behaviour in adhesive bonding. **Aust Dent J**, v.60, n.3, p.276-293, 2015.

PORTELLA, F. F., *et al.* Glycerol salicylate-based containing alpha-tricalcium phosphate as a bioactive root canal sealer. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**, v.103, n.8, p.1663-1669, 2015.

PUGACH, M. K., *et al.* Dentin caries zones: mineral, structure, and properties. **J Dent Res**, v.88, n.1, p.71-76, 2009.

RICKETTS, D.; LAMONT, T.; INNES, N. P.; KIDD, E.; CLARKSON, J. E. Operative caries management in adults and children. **Cochrane Database Syst Rev**, n.3, p.CD003808, 2013.

RICKETTS, D.; LAMONT, T.; INNES, N. P.; KIDD, E.; CLARKSON, J. E. Operative caries management in adults and children. **Cochrane Database Syst Rev**, n.3, p.CD003808, 2013.

SCHWENDICKE, F., *et al.* Managing Carious Lesions: Consensus Recommendations on Carious Tissue Removal. **Adv Dent Res**, v.28, n.2, p.58-67, 2016.

SCHWENDICKE, F.; DORFER, C. E.; PARIS, S. Incomplete caries removal: a systematic review and meta-analysis. **J Dent Res**, v.92, n.4, p.306-314, 2013.

SCHWENDICKE, F.; KERN, M.; MEYER-LUECKEL, H.; BOELS, A.; DOERFER, C.; PARIS, S. Fracture resistance and cuspal deflection of incompletely excavated teeth. **J Dent**, v.42, n.2, p.107-113, 2014.

SHORTALL, A. C.; PALIN, W. M.; BURTSCHER, P. Refractive index mismatch and monomer reactivity influence composite curing depth. **J Dent Res**, v.87, n.1, p.84-88, 2008.

TAY, F. R.; PASHLEY, D. H. Biomimetic remineralization of resin-bonded acid-etched dentin. **J Dent Res**, v.88, n.8, p.719-724, 2009.

TAY, F. R.; PASHLEY, D. H. Guided tissue remineralisation of partially demineralised human dentine. **Biomaterials**, v.29, n.8, p.1127-1137, 2008.

TEDESCO, T. K., *et al.* Effect of 2 years water aging on bond strength stability of adhesive systems to artificial caries-affected primary dentin. **International Journal of Adhesion & Adhesives**, v.54, p.172-176, 2014.

TJADERHANE, L. Dentin bonding: can we make it last? **Oper Dent**, v.40, n.1, p.4-18, 2015.

TJADERHANE, L., *et al.* Strategies to prevent hydrolytic degradation of the hybrid layer-A review. **Dent Mater**, v.29, n.10, p.999-1011, 2013.

TOLEDANO, M.; AGUILERA, F. S.; OSORIO, E.; CABELLO, I.; TOLEDANO-OSORIO, M.; OSORIO, R. Self-etching zinc-doped adhesives improve the potential of caries-affected dentin to be functionally remineralized.

**Biointerphases**, v.10, n.3, p.031002, 2015.

WANG, Y.; SPENCER, P.; WALKER, M. P. Chemical profile of adhesive/caries-affected dentin interfaces using Raman microspectroscopy. **J Biomed Mater Res A**, v.81, n.2, p.279-286, 2007.