



U. PORTO



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Monografia de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

**Diaminofluoreto de Prata na prática clínica
médico - dentária**

Cristiana Costa Rodrigues

Porto, 2020



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Autor:

Cristiana Costa Rodrigues

Aluna do 5º Ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Contacto institucional: up201505382@fmd.up.pt

Orientador:

Liliana do Carmo Santos Grenho

Doutoramento

Professor Auxiliar Convidado

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Contacto institucional: lgrenho@fmd.up.pt

Coorientador:

Pedro de Sousa Gomes

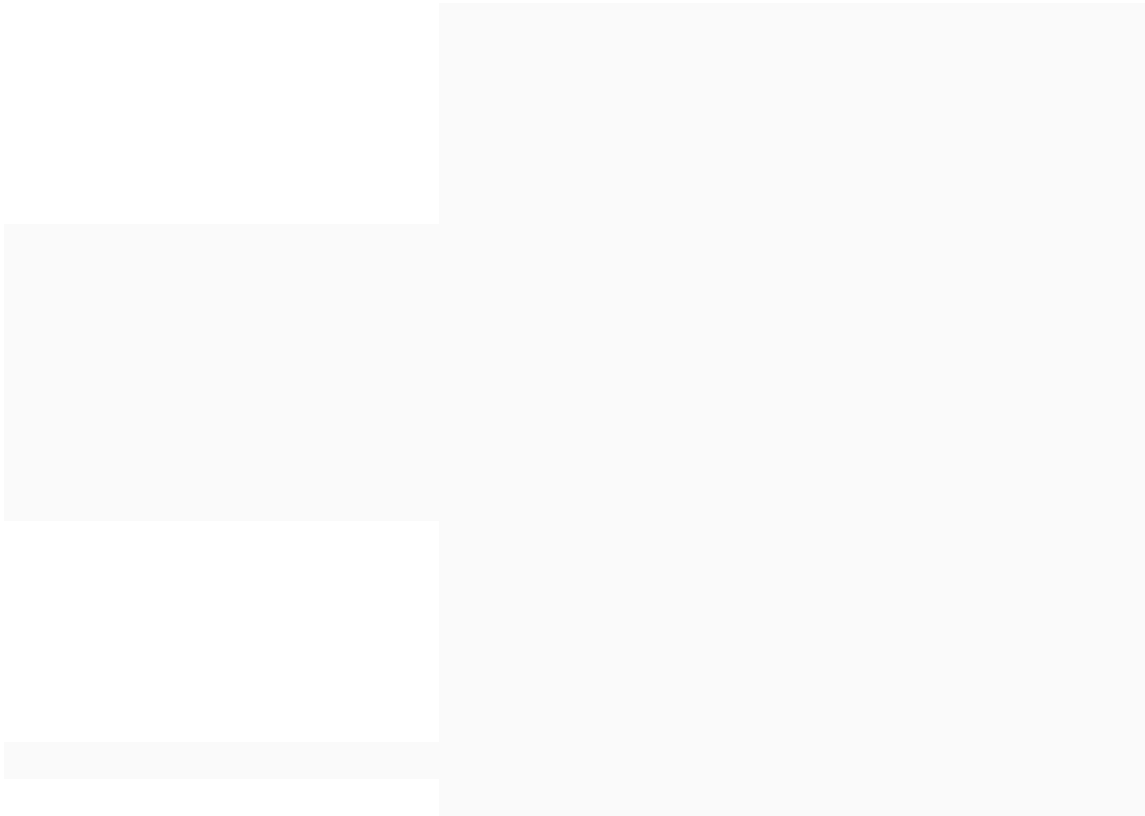
Agregação

Professor Associado

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Contacto institucional: pgomes@fmd.up.pt

Porto, 2020



*“De tudo ficaram três coisas...
A certeza de que estamos a começar...
A certeza de que é preciso continuar, persistir,
insistir, ir para além da resiliência...
A certeza de que podemos ser interrompidos
antes de terminar...
Façamos da interrupção um caminho novo...
Da queda, um passo de dança...
Do medo, uma escada...
Do sonho, uma ponte...
Da procura, um encontro!”*

Fernando Sabino (Adaptado)

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Liliana Grenho, pela sua dedicação e apoio constante. O seu percurso académico e atitude profissional são inquestionavelmente admiráveis. O acompanhamento que me prestou foi impressionante. Nunca me fez sentir desamparada e conseguiu com o seu otimismo, boa disposição e disponibilidade suavizar todos os conflitos inerentes à época que vivemos durante a realização desta monografia. Sinto-me extremamente contente e lisonjeada pela sua permanente orientação.

Ao meu co orientador, Professor Doutor Pedro Gomes, por se mostrar desde logo recetivo a colaborar neste projeto. As suas sugestões foram uma mais valia para a construção/elaboração deste trabalho. Admiro a sua capacidade de gerir o tempo pois, mesmo com os seus encargos profissionais nunca menosprezou o nosso compromisso, realizando correções construtivas e acompanhado sempre o nosso trabalho de uma forma rigorosa, interessada e exigente, e por isso será sempre recordado como um exemplo de profissionalismo, proficiência.

Aos meus pais, pois sem eles nada disto seria possível. Obrigada a eles por me possibilitarem a concretização de mais um sonho, por me acompanharem sempre e por se dedicarem à família de uma forma incondicional e louvável. Com eles aprendi muitos dos valores essenciais para a minha conduta. Permitiram-me crescer livremente, fazer as minhas escolhas, acreditando sempre no sucesso das minhas decisões, essa confiança foi essencial para o meu desenvolvimento.

Às minhas irmãs Guida e Ana e ao meu cunhado Pedro, que sempre me aconselharam, auxiliaram e motivaram. Obrigada pela transmissão de saberes e experiências que sem duvida contribuíram para a minha preparação e conhecimento.

Às amigas da casa, as minhas companheiras leais, com quem partilhei muitos bons e maus momentos ao longo desta jornada, os quais irei sempre recordar com muito carinho. Às minhas ouvintes de todas as horas, minhas conselheiras e às camaradas da diversão, um muito obrigada por me fazerem sentir em família e em casa durante a minha passagem pelo Porto.

Ao meu namorado, João, que me ajudou de forma ilimitada, apoiando-me, incentivando para desenvolver este projeto. Agradeço-lhe pela paciência, pelo carinho, pela amizade, pela motivação, pelas opiniões, pela partilha e compreensão. Uma atitude notável que ficará para sempre guardada na minha memória com muita ternura.

Aos meus amigos da faculdade, que recordo com um sorriso rasgado por todas as experiências que vivemos ao longo de cinco anos. Os que me encorajaram nos momentos menos bons e os que me acompanharam nas minhas vitórias, obrigada pelo companheirismo, pela amizade, pelos momentos de estudo, de trabalho e pelo espírito de ajuda que vivemos. Sem dúvida que tornaram a minha caminhada muito mais fácil.

À FMDUP, uma fonte de orgulho em múltiplos aspetos, a casa que tão bem me recebeu. Aos professores e funcionários que me ajudaram e acompanharam durante o meu percurso académico, o meu sincero agradecimento.

Índice

Resumo.....	X
Abstrat.....	XI
1. Introdução.....	1
2. Materiais e métodos.....	6
3. Desenvolvimento.....	7
3.1 Diaminofluoreto de prata.....	7
3.2 Mecanismos de ação.....	7
3.3 Eficácia.....	10
3.3.1 Eficácia antibacteriana.....	10
3.3.2 Eficácia na remineralização.....	11
3.3.3 Eficácia clínica na prevenção e tratamento de lesões de cárie.....	12
3.3.3.1 Crianças.....	12
3.3.3.2 Adultos/Idosos.....	14
3.3.4 Eficácia na irrigação de canais radiculares.....	16
3.4 Indicações e contra-indicações.....	18
3.5 Efeitos Adversos.....	19
3.6 Novas Formulações.....	22
3.6.1 Formulações de SDF com iodeto de potássio.....	22
3.6.2 Formulações semelhantes ao SDF com nanopartículas de prata.....	23
3.7 Marcas comerciais.....	25
4. Conclusões.....	27
5. Referências.....	29
Anexos.....	XII

Índice de Figuras

Fig. 1- Esquema representativo dos mecanismos de ação do SDF.....	8
Fig. 2- Lesões de cárie em esmalte e dentina em dentes anteriores decíduos (A); As mesmas lesões (pigmentadas) após tratamento com SDF (B).....	19
Fig. 3- Imagens fotográficas da pigmentação dentária (com vários produtos e em vários <i>follow up</i>).....	24

Índice de Tabelas

Tabela 1- Marcas comerciais de produtos de SDF e respectivas especificações.....	26
---	----

Lista de abreviaturas

OMS	Organização Mundial de Saúde
CPOD	Índice de dentes cariados, perdidos e obturados
ICDAS	<i>International Caries Detection and Assessment System</i> , Sistema Internacional de Avaliação e Detecção de Cáries
MMPs	Metaloproteinases da matriz
MMP-2	Gelatinase A
MMP-8	Neutrófilocolagenase
MMP-9	Gelatinase B
SDF	<i>Silver diamine fluoride</i> , Diaminofluoreto de prata
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CHX	Clorexidina
CFU	<i>Colony-forming unit</i> , Unidade formadora de colónia
NaOCL	Hipoclorito de sódio
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i> , Agência de Proteção Ambiental
EEA	Agência Europeia do Ambiente
NOAEL	<i>No-observed-adverse-effect-level</i> , Nível de ausência de efeitos adversos ou nível de efeitos adversos não observados

Resumo

Introdução: A cárie dentária é uma doença de elevada prevalência na população mundial, caracterizada por uma destruição progressiva e centrípeta dos tecidos mineralizados do dente, consequência da produção de ácidos por parte das bactérias cariogênicas e do desequilíbrio do ciclo de desmineralização - remineralização. O diaminofluoreto de prata (SDF) é um produto de aplicação tópica que combina a ação de remineralização do flúor com a ação bactericida da prata, permitindo-o atuar tanto na prevenção como no tratamento de lesões de cárie.

Objetivo: Efetuar uma revisão de literatura sobre as informações atuais da ação e aplicabilidade clínica do SDF.

Materiais e Métodos: Pesquisa bibliográfica de artigos científicos, através de palavras-chave, nas bases de dados PubMed, Google Académico e Scielo. Pesquisa de obras literárias no motor de busca Google Books e monografias existentes no repositório aberto da Universidade do Porto e no repositório aberto da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Desenvolvimento: O SDF, dada sua ação carioestática, bactericida, anti-enzimática e de obliteração dos túbulos dentinários, é um meio efetivo para prevenir e tratar lesões de cárie em esmalte e dentina, destacando-se dos restantes procedimentos habitualmente empregues. O SDF é particularmente indicado em casos de pacientes não cooperantes, com elevado risco de cárie, em lesões cariosas sem envolvimento pulpar e lesões não cariosas que geram hipersensibilidade. A sua principal desvantagem é a coloração que confere ao tecido dentário após a sua aplicação.

Conclusão: O SDF pode ser usado como agente preventivo e como meio terapêutico para a inativação de lesões de cárie, mesmo que cavitada. O principal efeito adverso do uso do SDF é a pigmentação dentária que está a ser combatido através da criação de novas formulações. São necessárias mais pesquisas, principalmente ensaios clínicos, normalizadas, para corroborar a eficácia do SDF no tratamento de lesões de cárie em dentes permanentes e determinar a frequência de aplicações mais eficiente, o potencial das novas formulações, bem como, os benefícios e aplicabilidade do SDF na assepsia canal.

Palavras-chave: Diaminofluoreto de prata, Cárie dentária, Endodontia, Dentisteria, Odontopediatria.

Abstract:

Introduction: Dental caries is a high prevalence disease, characterized by a progressive and centripetal destruction of the teeth's mineral tissue, due to the production of acidic substances by cariogenic bacteria, that change the demineralization-remineralization cycle. Silver diamine fluoride (SDF) is a product which combines the mineralizing potential of fluoride with the antibacterial action of silver allowing it to be effective in prevention and treatment of carious lesions.

Materials and Methods: Online search was performed at Pubmed, Scielo and Google Scholar databases. Open repositories of UP and USP were also analyzed and books on the theme were searched through Google Books.

Results: SDF, due to its cariostatic and bactericidal action, inactivation of enzymes and dentin tubules obliteration, has shown to be effective in preventing and arresting active caries both in enamel and dentin. SDF is particularly useful for non-cooperative patients, high risk of caries, cavitated carious lesions and hypersensitivity. The main adverse effect of the product is the black staining of teeth after its application

Conclusion: SDF may be used as a preventive and therapeutic method for arresting, even cavitated, carious lesions. The main adverse effect of SDF is the black staining of teeth which is being addressed with the creation of new formulas. Further research is needed, mainly clinical trials, to corroborate SDF effectiveness in treating carious injuries in permanent teeth, best application frequency, potential of the new formulations as well as benefits and applicability on root canal asepsis.

Keywords: Silver diamine fluoride, Dental caries, Endodontics, Dentistry, Pediatric Dentistry.

1. INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma doença infecciosa transmissível e pós-eruptiva, com elevada prevalência a nível mundial (1,2). De acordo com o *Global Burden of Disease 2017*, a cárie dentária não tratada (ativa) em dentes permanentes é a condição de saúde mais comum a nível mundial. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 530 milhões de crianças, à escala mundial, sofrem de cárie dentária em dentes decíduos. Na Europa, 20% a 90% das crianças com 6 anos têm lesões de cárie. Aos 12 anos, uma média de 0,5 a 3,5 dentes, por pessoa, são afetados por cárie dentária e quase 100% dos adultos já experienciaram a doença (3).

Em Portugal, dados epidemiológicos do índice CPOD (dentes cariados, perdidos e obturados) apontam para uma melhoria significativa na saúde oral dos portugueses, nos últimos 40 anos. Os dados recolhidos indicam uma redução do índice CPOD de 2,95 no ano de 2000, para 1,48 em 2006, e 1,18 em 2013. Esta redução parece resultar de um aumento das técnicas e hábitos de higienização, que promovem a saúde oral e previnem a cárie dentária (4).

O programa nacional de promoção da saúde oral, realizado entre 2013 e 2015, teve como um dos objetivos avaliar a prevalência e gravidade da cárie dentária aos 6, 12, 18, 35-44 e 65-74 anos, a nível regional e nacional, considerando como critério de *cut-off* o código 3 do *International Caries Detection and Assessment System* (ICDAS II). Um dos dados analisados e apresentados neste plano indica a média ponderada dos indivíduos sem experiência de cárie. Assim, em Portugal, a ausência de experiência de cárie dentária reflete-se em 41,4% das crianças com 6 anos (dentição decídua e permanente), em 2,5% dos indivíduos entre os 35 e 44 anos, e em 1,1% dos indivíduos entre os 65 e 74 anos (5).

A cárie dentária resulta da interação simultânea de 3 fatores principais: bactérias cariogénicas, substrato adequado à atividade bacteriana, e suscetibilidade do hospedeiro, que interajam num período de tempo adequado para que se verifique o desequilíbrio entre a desmineralização provocada pelos ácidos da atividade metabólica do biofilme microbiano, e o processo fisiológico de remineralização da estrutura dentária (1,2,6).

Para que se desenvolva uma lesão de cárie é assim necessária a formação do

biofilme dentário - comunidade de microrganismos associada a qualquer material duro não-descamativo, na superfície dentária – com microrganismos cariogênicos. O biofilme dentário é composto por bactérias revestidas por polímeros extracelulares de origem bacteriana e produtos do exsudato gengival e/ou salivar. As bactérias agrupam-se desta forma para promover uma interação sinérgica, garantindo um microambiente mais favorável para a sua sobrevivência, proliferação e atividade metabólica (2,6,7).

Os principais intervenientes no processo de formação e desenvolvimento de cárie dentária são bactérias acidófilas, fundamentalmente *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* e os *Lactobacillus* que, quando se encontram na presença de compostos como a glicose, sacarose e frutose, fermentam-nos, no âmbito da sua atividade metabólica (1,2,6,8). Desta metabolização são produzidos ácidos que originam a uma diminuição significativa do pH na interface biofilme-superfície dentária e, que, conseqüentemente provoca a dissolução da componente mineral da estrutura dentária (rica em fosfato de cálcio) (2,6,8). Este processo de desmineralização, quando se encontra num estado inicial, pode ser revertido através da remineralização de iões cálcio, fosfato e fluoreto. A remineralização é um processo frequente, especialmente quando o pH do biofilme é neutralizado pela saliva, através da sua função tampão. O processo de desmineralização e remineralização ocorre frequentemente de forma cíclica. Todavia, quando não é possível impedir a perda mineral dentária, gera-se um desequilíbrio deste ciclo, que conduz à formação de uma cavidade (1,7). A desmineralização dentária inicia-se, normalmente, pela camada exterior do dente, esmalte ou cemento. Se não for contrariada, pode progredir até à dentina e num estado mais avançado, atingir a polpa dentária (1,2).

A patogénese da cárie na dentina e no esmalte é diferente, dada a composição destas estruturas. O esmalte é constituído por aproximadamente 97% de matéria mineral e apenas 3% de água e matéria orgânica, enquanto que a dentina contém aproximadamente 10% de água, 20% de matéria orgânica e 70% de matéria inorgânica. Deste modo, o processo de cárie dentária não é explicado apenas pela perda mineral/desmineralização como resultado do ataque ácido do biofilme bacteriano, mas também pela degradação enzimática dos componentes orgânicos. As metaloproteinases da matriz (MMPs) são um importante grupo de enzimas proteolíticas que estão presentes na saliva e na dentina. Estas enzimas são secretadas na forma latente e tornam-se ativas a pH baixos, como na dentina cariada. A enzima MMP-8 (colagenase de origem neutrofílica) tem a particularidade de clivar o colagénio intersticial tipo I, II e III, sendo

que o colagénio do tipo I constitui aproximadamente 90% do componente orgânico da dentina. As enzimas MMP-2 (gelatinase A) e MMP-9 (gelatinase B) degradam as moléculas de colagénio desnaturadas e o colagénio tipo IV. Adicionalmente, as catepsinas são outro grupo de enzimas proteolíticas que são ativadas a pH baixos e contribuem igualmente para a degradação do colagénio tipo I e de proteoglicanos (9).

As estratégias preventivas relativas à cárie dentária baseiam-se na utilização de produtos fluoretados, em consultório e/ou em ambulatório, e na aplicação de selantes de fissura, em conjunto com instruções de higienização da cavidade oral, aconselhamento nutricional e técnicas motivadoras por parte dos profissionais de saúde (10,11).

Relativamente ao tratamento da cárie dentária, podem-se realizar tratamentos restauradores e não restauradores. Os tratamentos não restauradores consistem na aplicação tópica de compostos fluoretados/agentes remineralizadores, numa lesão inicial já estabelecida, na tentativa de induzir a remineralização e consequentemente a inativação da cárie (12). Os tratamentos restauradores assentam na remoção mecânica do tecido cariado, com posterior restauração da cavidade resultante (11,13). Este tratamento torna-se insuficiente quando a cárie atinge o tecido pulpar, causando uma lesão irreversível. Neste caso, o tratamento passa pela remoção do tecido cariado e da polpa, seguida de limpeza, desinfeção e obturação dos canais pulpares (14–16).

A associação do flúor com a prevenção da cárie dentária deu-se no início do século XX, através da constatação de que crianças com “o esmalte manchado” apresentavam baixa prevalência de cárie, enquanto que crianças que não apresentavam estas manchas tinham uma prevalência superior da doença(17). Estes estudos verificaram que a principal diferença entre estas crianças assentava na ingestão de água fluoretada. O desenvolvimento de estudos sobre este assunto levou ao reconhecimento do mecanismo de ação do flúor e da sua atividade cariostática. A administração de flúor foi então considerada como uma medida preventiva a adotar, através da disponibilização de várias formas de administração tópica, sendo posteriormente implementada na prática médico-dentária (2,6,17,18). Atualmente, a relação dos compostos fluoretados e a prevenção de cáries está bem estabelecida em vários estudos laboratoriais, ensaios clínicos e observações epidemiológicas (19). A formação cristais de fluorapatite ocorre pela troca dos iões hidróxido da hidroxiapatite por iões flúor, os quais têm grande afinidade para a apatite e se combinam através de uma ligação forte(2). Esta nova combinação é

quimicamente estável à ação dos ácidos bacterianos sendo que, enquanto uma descida de pH para 5,5 é suficiente para que ocorra a desmineralização da hidroxiapatite, a dissolução da fluorapatite e hidroxifluorapatite inicia-se para valores de pH inferiores a 4,7 (18). Para além disto, o flúor inibe a captação de glicose por parte dos microrganismos (18,19).

O surgimento do diaminofluoreto de prata (*silver diamine fluoride*, SDF) ocorreu no Japão, resultado da necessidade de um produto eficaz que combatesse a alta incidência de cárie na população mais jovem. Recorrendo às evidências de um antigo hábito desta cultura, resultaram as primeiras ideias para a elaboração da substância que hoje se conhece como SDF. Este hábito consistia na aplicação de uma solução, “ohaguro”, nos dentes, com a finalidade de distinguir as mulheres comprometidas, a partir do seu poder de coloração dentária. Verificou-se que nestas mulheres, os casos de cárie e mobilidade dentária eram reduzidos, apontando para um efeito protetor do “ohaguro”. Este produto era essencialmente composto por ferro. Dado o seu potencial preventivo e terapêutico na cárie dentária, procuraram-se avaliar as propriedades cariostáticas de outros compostos metálicos, como a prata. Foram testados alguns componentes, entre os quais o nitrato de prata (AgNO_3) e o fluoreto de sódio (NaF). Estas soluções, quando aplicadas topicamente sobre as superfícies dentárias formavam, respetivamente, fosfato de prata (AgPO_4) e fluoreto de cálcio (CaF_2), conferindo maior resistência à formação de cárie dentária. Contudo, para ambas as soluções, verificaram-se reações indesejáveis como a perda de iões cálcio (Ca^{2+}) e de iões fosfato (PO_4^{3-}). A partir destes resultados perspetivou-se a obtenção de um elemento que não só abarcasse as qualidades dos compostos anteriormente testados, como também eliminasse a desvantagem da perda mineral observada, surgindo assim a fórmula final, o SDF (20,21).

O Japão foi o primeiro país aprovar o uso terapêutico do SDF, nos anos 60. Desde 1969, vários países como a Argentina, Austrália, Brasil e China têm usado o SDF para o tratamento de cáries nos dentes decíduos de crianças, na prevenção e tratamento de cáries radiculares em idosos e no tratamento de hipersensibilidade dentária. A sua utilização foi aprovada, em 2014, pela *Food and Drug Administration* (FDA) como dessensibilizante dentário, sendo usado *off label* para o tratamento de lesões de cárie (13,19,22).

Vários estudos, *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, comprovam a eficácia do SDF na prevenção e tratamento da cárie dentária, destacando-o como sendo mais eficaz que os

restantes compostos fluoretados de uso clínico atual. A investigação feita até à data revela adicionalmente o potencial de aplicação do SDF nas diversas áreas da medicina dentária, os seus efeitos adversos, o tempo e periodicidade de aplicação mais adequado, bem como as doses mais eficazes.

Tendo em vista o grande número de estudos publicados sobre o uso do SDF, o objetivo desta revisão de literatura foi reunir informações atuais sobre a sua ação e aplicabilidade clínica, discutindo as vantagens e inconvenientes associados à sua aplicação.

2. MATERIAS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados National Library of Medicine PubMed-Medline, Scielo e Google Académico. Foram também consultadas obras literárias no motor de busca Google Books e monografias através do repositório aberto da Universidade do Porto, disponíveis na página da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto e através do repositório aberto da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol, com limite temporal de 20 anos, de 2000 a 2020.

As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: [“Silver Diamine Fluoride” AND/OR, “Dental caries” AND/OR “Endodontics”, “Dentistry”, “Pediatric Dentistry”]. Foram conjugadas com os seguintes termos: [“Effects”, “Mechanisms”, “toxicity”, “Pulp”, “Arrest”, “Prevention” “Nano Silver Fluoride”].

Foram incluídos artigos do tipo revisão bibliográfica, meta-análise, casos clínicos, estudos *in vitro* e *in vivo*, e estudos epidemiológicos.

Foram excluídos artigos que não se encontravam disponíveis na íntegra, assim como todos aqueles que não abordavam os critérios de inclusão anteriormente referidos.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. DIAMINOFLUORETO DE PRATA (SDF)

O SDF é um composto com a fórmula química AgFH_6N_2 , alcalino e incolor, que contém na sua composição amónia e iões de prata e flúor (13,23), sendo que a concentração destes iões para SDF a 38% é de 255,000 e 44,800 ppm, respetivamente(24). Este composto combina a ação de remineralização do flúor com a ação bactericida da prata(25). Estas duas características permitem, não só uma ação profilática na abordagem às lesões de cárie, como também evitar abordagens mais invasivas no tratamento de processos cariosos ativos, evitando o desenvolvimento de novas lesões de cárie, ou a progressão de lesões já estabelecidas, através de um procedimento clínico simples. O SDF é considerado uma opção de prevenção e tratamento de cárie dentária económica, segura, minimamente invasiva e facilmente acessível (25–28). A facilidade de aplicação é particularmente importante no grupo de pacientes não cooperativos, onde os tratamentos restauradores se tornam, muitas vezes, um desafio extremo ou mesmo inviável. Em 2017, a *American Academy of Pediatric Dentistry* publicou linhas orientadoras para o uso do SDF em crianças e adolescentes, incluindo aqueles com necessidades especiais nos cuidados de saúde (29).

3.2 MECANISMOS DE AÇÃO

Quando aplicado na superfície dentária, o SDF reage com a hidroxiapatite dos tecidos dentários levando à formação de fosfato de prata e fluoreto de cálcio (Equação 1) (22,30).



Os três principais mecanismos de ação do SDF quando em contacto com a superfície dentária são: (Figura 1) (13,25,31)

- **Ação bactericida e carioestática:** Promoção da remineralização, inibição da desmineralização do esmalte e dentina, e morte das bactérias cariogénicas decorrente da libertação de prata.

- **Ação anti-enzimática:** Inibição da destruição da matriz de colagénio da dentina através da inibição de enzimas proteolíticas.
- **Obliteração dos túbulos dentinários.**

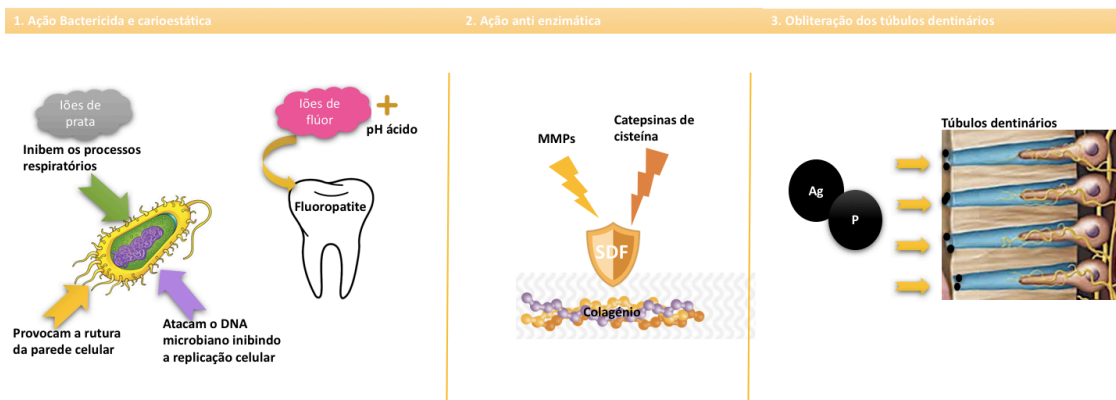


Figura 1. Esquema representativo dos mecanismos de ação do SDF (adaptado de Seifo *et al.* (2020)(13)).

O fluoreto de cálcio em meio ácido sofre um processo de ionização que leva à produção de íons flúor e cálcio. Os íons flúor têm a capacidade de promover a remineralização através da formação de fluorapatite. Este mineral é estável e mais resistente à dissolução/desmineralização ácida, tornando desta forma a superfície dentária menos vulnerável a lesões de cárie (25). Uma vez que a reação de ionização do fluoreto de cálcio é regulada pelo pH, este representa uma “reserva” de flúor dependente da acidez, contudo facilmente removível por escovagem (22). A formação de fluorapatite é confirmada pela observação da morfologia dos cristais de apatite que, na ausência do SDF, apresentam uma forma de placa, enquanto que na sua presença apresentam uma forma prismática e arredondada (32). Após aplicação do SDF ocorre a diminuição do tamanho da lesão e verifica-se o aumento da densidade e micro dureza do esmalte dentário, consequência da formação de fluorapatite. Quanto maior a concentração do SDF, maior será a quantidade de flúor (22,33). Adicionalmente à função de remineralização, os íons flúor tem a capacidade de se ligarem à parede celular dos microrganismos e interferirem com a atividade de enzimas como as enolase e a ATPases, inibindo a importação e o metabolismo dos hidratos de carbono e, consequentemente, o estabelecimento do biofilme dentário (33).

A prata tem a capacidade de se ligar às células bacterianas por um mecanismo designado de *trojan horse*, causando a morte da célula bacteriana. O mecanismo exato pelo qual a prata induz a morte das células bacterianas não está completamente esclarecido, contudo, vários estudos indicam que a prata interage com diversos processos

celulares(34). A ligação à parede celular e posterior penetração das partículas de prata resulta em mudanças estruturais que alteram a permeabilidade da parede celular e causam o extravasamento do conteúdo intracelular e consequente desintegração da célula(34,35). Os íons de prata podem também interagir com os grupos tiol das proteínas celulares causando alterações na configuração tridimensional das proteínas, sendo esta essencial para o desempenho da sua função, na célula(34) . Quando estas se localizam na membrana celular a sua estrutura ficará enfraquecida e mais permeável. Vários estudos propõem que esta interação se estende a enzimas chave na replicação e metabolismo celular(35). Outro mecanismo de ação proposto é o aumento da produção de radicais hidroxilo, induzido pela presença de íons de prata(34). O aumento destes radicais leva à desregulação de processos metabólicos nas células, que podem culminar com a apoptose. Os íons de prata podem ainda inibir a transcrição, ao formarem complexos quimicamente estáveis com certos grupos de ácidos nucleicos, e, consequentemente, alterar a síntese proteica(34). A prata tem a capacidade de travar a formação do biofilme ao inibir a síntese de polissacarídeos celulares, em particular o glucano, através da inativação da enzima glicosiltransferase (34,35). O glucano, para além de parte essencial da matriz do biofilme, desempenha um papel fundamental na adesão bacteriana à superfície dentária (25,33). Para além dos efeitos descritos, as bactérias mortas pela ação bactericida da prata têm um papel adicional na destruição do biofilme e na prevenção de lesões cáries através do “efeito zombi”, no qual as bactérias viáveis entram em processo de morte celular quando em contato com bactérias afetadas pela prata (13). A prata e o flúor têm, assim, a capacidade de interagir sinergicamente impedindo a formação e maturação do biofilme microbiano (33).

O SDF apresenta um efeito inibitório na atividade das MMP e das catepsinas, impedindo desta forma a degradação do colagénio e contribuindo para a interrupção do processo de cárie. Um estudo *in vitro* realizado por Mei *et al* (2012) (2013) (2014) (2018) demonstrou a diminuição da atividade das enzimas catepsina B e K, bem como dos vários tipos de MMP após exposição ao SDF (22). No entanto, o mecanismo de ação ainda não foi totalmente esclarecido. O autor propõe várias hipóteses de atuação do flúor e da prata na inibição destas enzimas. Primeiramente, devido à sua eletronegatividade, o flúor presente no meio poderá reagir com os íons zinco e cálcio, necessários à atividade das MMP. Por outro lado, os íons prata, por possuírem um raio iónico de grandes dimensões, apresentam elevada afinidade para as proteínas, causando uma alteração estrutural e

inibindo a sua atividade catalítica. Adicionalmente, o efeito remineralizador do SDF apresenta-se como uma barreira física para ação destas enzimas, na medida em que torna mais difícil o acesso aos componentes orgânicos da matriz dentária (23,30,36,37).

Estudos realizados no sentido de verificar possíveis alterações nos túbulos dentinários após a aplicação do SDF demonstraram alterações morfológicas, observando-os mais estreitos ou obliterados. Essa obliteração dificulta a difusão de ácidos e a invasão bacteriana. Para além disso, notou-se também a presença de depósitos de prata no interior dos túbulos (14,31). Adicionalmente, estudos que analisaram o efeito do SDF nas bactérias presentes no interior dos túbulos concluem que após a aplicação deste produto verifica-se uma clara redução da quantidade de microrganismos que infetavam os túbulos (38).

Desta forma, verifica-se que o SDF possui ação efetiva, na proteção da porção inorgânica (hidroxiapatite) quanto da porção orgânica (proteínas) das estruturas dentárias. A amônia, presente na formulação do SDF funciona como um estabilizador do produto, contribuindo para a sua estabilidade (22,25).

3.3 EFICÁCIA

3.3.1 EFICÁCIA ANTIBACTERIANA

O principal mecanismo de ação do SDF é a ação bactericida e carioestática, que consiste na capacidade que o produto tem para induzir a morte bacteriana e promover a inativação de lesões de cárie. Diversos estudos *in vitro* tem demonstrado a eficácia do SDF contra os principais agentes cariogénicos. Mei *et al* (2013) e Chu *et al* (2012) avaliaram a atividade antibacteriana do SDF a 38% contra as seguintes espécies bacterianas: *S. mutans*, *Actinomyces naealundii* e *Lactobacillus acidophilus*. Biofilmes mono-espécie foram desenvolvidos na superfície de blocos de dentina, obtidos através do corte de dentes e, posteriormente, expostos ao SDF. Os resultados demonstraram uma redução do biofilme nas superfícies tratadas com SDF, comparativamente com o grupo controlo (tratado com água) (39,40).

Num outro estudo, e com o objetivo de mimetizar as condições *in vivo*, Mei *et al* (2013) desenvolveram, nos blocos de dentina, biofilmes mistos constituídos por *S. mutans*, *S. sobrinus*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* e *A. naealundii* que originaram lesões de cárie de aproximadamente 70 µm. Após a aplicação do SDF a 38%,

as amostras foram introduzidas numa boca artificial durante 21 dias. Após este período, os autores verificaram uma redução significativa no número de bactérias viáveis no grupo exposto ao SDF, comparativamente com o grupo controlo (tratado com água) (33).

Para além dos ensaios *in vitro*, estudos clínicos têm surgido mais frequentemente com o objetivo de validar a eficácia antibacteriana do SDF. Por exemplo, Mitwalli H *et al* (2019) avaliaram o efeito do SDF a 38 % em lesões cervicais/radiculares de 20 doentes através da caracterização do biofilme, antes e 1 mês após a aplicação do SDF. Os autores verificaram que 60% das lesões remineralizaram sem haver evidência de uma redução na quantidade de microrganismos presentes. Contudo, as percentagens populacionais das espécies produtoras de ácido diminuíram. Foram referidas várias limitações na metodologia empregue, nomeadamente o tamanho da amostra, os hábitos de higiene variáveis entre os participantes e o facto de ter sido efetuada apenas uma medição após a aplicação do SDF (41).

Outro estudo de 2019 propôs-se a comparar a eficácia do SDF a 30% com a clorhexidina (CHX) a 1%, na redução dos níveis de *S. mutans* na saliva. O estudo foi realizado em 90 crianças, dos 6 aos 10 anos, as quais foram divididas em 2 grupos consoante a aplicação do SDF ou CHX. A população de *S. mutans* foi quantificada antes da aplicação e 24 horas, 30 e 90 dias após a aplicação. Os resultados demonstram uma eficácia semelhante entre os dois compostos, tendo-se verificado uma diminuição do número de bactérias viáveis, após 30 dias da aplicação, em ambos os grupos (42).

3.3.2 EFICÁCIA NA REMINERALIZAÇÃO

O SDF tem a capacidade de impedir a contínua desmineralização do conteúdo mineral do dente, na presença de uma lesão de cárie ativa, e de potencializar a remineralização. Têm sido elaborados estudos *in vitro* para detalhar este aspeto através da análise da micro dureza, quantificação do teor mineral e profundidade da superfície dentária cariada, antes e após a aplicação do SDF.

Yu *et al* (2018) realizaram um estudo para avaliar o efeito na remineralização, resultante da aplicação adjuvante de fluoreto de sódio (NaF) a 5% e SDF a 38%, em lesões de esmalte artificial. Com base nos resultados obtidos os autores concluíram que a

aplicação adjuvante do SDF e NaF teve um efeito idêntico à aplicação isolada do SDF, na remineralização das cáries em esmalte (43).

Mohammadi e Farahmand (2018) avaliaram a micro dureza da estrutura dentária após aplicação do SDF ou NaF, em dentes decíduos sem cárie (extraídos por motivos ortodôntico). Os autores concluíram que houve uma diminuição mais acentuada na micro dureza do grupo controlo (sem tratamento) e que o grupo tratado com SDF mostrou maior resistência à perda mineral. No entanto, não se registaram diferenças estatisticamente significativas, atribuindo ao SDF e ao NaF eficácia similar na prevenção da desmineralização em dentes decíduos anteriores (44).

Savas *et al* (2016) compararam vários compostos (Fluoreto de fosfato acidulado, Hexafluorosilicato de amónia (SiF), SiF Plus cloreto de cetilpiridínio, Verniz de NaF e SDF) para averiguar o seu efeito na remineralização de estruturas dentárias. Assim, dentes humanos extraídos, e com lesões de cárie artificiais, foram submetidos à aplicação de cada um dos elementos em teste. O teor de cálcio e a relação cálcio/fosfato foram significativamente elevadas em todos os grupos, comparativamente com o grupo controlo, após 30 dias de tratamento. A diminuição na profundidade das lesões verificou-se em 4 dos grupos experimentais, onde se inclui o SDF (45).

Gao *et al* (2016) realizaram uma meta-análise para comparar os efeitos de compostos fluoretados na remineralização e tratamento de lesões de cárie. Os autores apontam para um poder de remineralização de 63,6% e de 65,9%, para o NaF a 5% e para o SDF a 38%, respetivamente. Concluíram ainda que o verniz de NaF tem capacidade de remineralizar a cárie precoce de esmalte em crianças e o SDF é eficaz na prevenção de cárie ativa de envolvimento dentinário (46).

3.3.3 EFICÁCIA CLÍNICA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE LESÕES DE CÁRIE

3.3.3.1 CRIANÇAS

A cárie precoce na infância é uma condição patológica específica, que ocorre em crianças (em idade pré-escolar), caracterizada pela presença de dentes decíduos nas suas arcadas(47). Esta doença é altamente prevalente a nível mundial e caracteriza-se pelo seu início precoce, acompanhado de rápida progressão, podendo levar à destruição completa da dentição decídua (12).

A influência negativa que a cárie precoce na infância pode desempenhar na qualidade de vida das crianças é relatada em vários estudos. Este padrão de cárie pode induzir várias complicações, ao provocar a destruição da dentição primária, dor, infecção aguda, insuficiências nutricionais e problemas de fala e aprendizagem. Além do mais, tem-se verificado um aumento na ansiedade e alterações no padrão de sono. estas alterações contribuem para uma redução significativa da qualidade de vida das crianças (11,12,48).

Dentro das terapêuticas indicadas para a prevenção e tratamento da cárie dentária em crianças, o SDF emerge como uma forma não convencional, com potenciais vantagens para a resolução das principais complicações muitas vezes associadas a esta faixa etária (12,27).

Schmoeckel *et al* (2019) desenvolveram uma meta-análise sobre métodos interventivos na cárie precoce na infância, examinando estudos sobre o SDF, outros compostos para conter as lesões de cárie e métodos restauradores. Os autores indicam que todas as revisões sobre o SDF (5 revisões) incluídas no seu estudo mostram concordância sobre o alto potencial deste composto para a inativação de lesões de cárie. Quanto maior a concentração do SDF, mais elevadas as taxas de sucesso, especialmente quando se verifica uma aplicação frequente, por exemplo, semestralmente. Verificaram uma taxa de sucesso de 79% e 91%, na inativação de lesões de cáries ativas com envolvimento dentinário, aquando lhes é aplicado SDF uma ou duas vezes por ano, respetivamente. Relativamente a outros métodos de intervenção não mecânica, nomeadamente verniz de flúor, 10 estudos foram incluídos nesta meta-análise e mostraram que pelo menos entre 63,6% e 81,2% de lesões de cárie no esmalte foram inativadas, após a aplicação de verniz fluoretado. Para lesões cavitadas, o verniz fluoretado foi efetivo em 30% dos casos. O verniz de fluoreto de sódio tem um efeito moderado na remineralização e/ou na contenção de lesões precoces de cárie no esmalte e um efeito mais reduzido nas lesões de cárie cavitadas, comparativamente com o SDF (12).

Num estudo realizado por Duangthip *et al* (2016) compararam-se duas modalidades de aplicação do SDF (1 aplicação por ano e 3 aplicações durante 3 semanas consecutivas, uma a cada semana), com o uso de verniz de NaF (3 aplicações durante 3 semanas consecutivas, uma a cada semana) para a inativação de processos cariosos em crianças. As comparações foram realizadas nos períodos de 6, 12 e 18 meses. A pesquisa foi posteriormente alargada para reavaliação das lesões, após 24 e 30 meses. Ambas as

modalidades de aplicação do SDF superaram o desempenho do verniz de NaF, no que diz respeito à inativação de lesões de cárie até aos 18 meses. Na última avaliação (aos 30 meses) a modalidade de aplicação anual foi a que apresentou maior eficácia. Lo *et al* (2001) corroboram estes resultados e encontram uma relação positiva entre a inativação dos processos cariosos e a coloração escura, verificada nas superfícies dentárias tratadas com SDF. Wong *et al* (2005) e (2011) realizaram análises estatísticas secundárias aos dados recolhidos nos ensaios de Chu *et al* (2002) e Lo *et al* (2001) e concluíram que o SDF tem sucesso na inativação de lesões de cárie, num período de tempo menor que o NaF. Para além disso, este estudo sugere que a aplicação do SDF associado a uma pequena remoção de tecido cariado consegue conter mais rapidamente a lesão de cárie. Com base nos resultados da revisão sistemática de Trieu *et al* (2019), o SDF é um agente mais eficaz que o NaF na inativação de cáries, com envolvimento de dentina. No entanto, os autores consideram que são necessárias mais pesquisas clínicas para consolidar estas evidências (11).

Oliveira *et al* (2019) demonstram que o tratamento de lesões ativas de cárie com SDF pode ter benefícios para toda a dentição decídua, diminuindo a posterior incidência de cárie em 77% das crianças tratadas. Estas conclusões baseiam-se em dois estudos com 558 participantes no total. A comparação entre aplicações anuais do SDF a 38%, com aplicações trimestrais de verniz de flúor (22.600 ppm) indicou uma eficácia na prevenção de novas lesões 53% superior para o SDF, em comparação com o NaF (28).

Em relação ao surgimento de cáries nos dentes permanentes de crianças, um estudo realizado por Braga *et al* (2009) avaliou a eficácia na prevenção de lesões de cárie em molares permanentes, em 22 crianças, com 3 métodos diferentes: aplicação do SDF, colocação de selantes de fissura e instruções de higiene oral com a técnica *cross-tooth-brushing*. Os autores constataram que o SDF era mais eficaz do que as instruções de escovagem ou os selantes de fissura, aos 3 e 6 meses de tratamento. Contudo, ao longo de 30 meses de acompanhamento verificou-se que todas as medidas eram igualmente eficazes no controlo de lesões não cavidadas (49).

3.3.3.2 ADULTOS/IDOSOS

Ao longo dos tempos tem-se registado uma população de pacientes mais envelhecida, mantendo mais dentes até idade mais avançada, associados, eventualmente, a restaurações dentárias preexistentes e experiência de cáries. Estes pacientes vivem,

muitas vezes, com condições médicas crónicas associadas, para além da presença de ressecções gengivais, com conseqüente exposição radicular, xerostomia e baixo pH como resultado de medicação (26,50). A OMS incluiu a saúde oral como um componente importante da sua política de envelhecimento ativo, que promove uma vida saudável, estimula a prevenção de doenças e concentra-se na melhoria da qualidade de vida dos idosos. Assim, é necessário controlar, preservar e tratar adequadamente as estruturas dentárias desta população, para promover a saúde oral e conseqüentemente a qualidade de vida destes indivíduos (26).

A cárie radicular afeta cerca de 33% da população idosa, em todo o mundo, e pode provocar dor, perda dentária e perda de qualidade de vida. Para além dos fatores primários envolvidos no processo de lesões de cárie existem vários fatores secundários dos quais alguns se relacionam com o risco de desenvolvimento de cáries radiculares, destacando-se o aumento da idade, falta de higiene oral, o nível socioeconómico desfavorecido e o consumo de tabaco (50).

Sabemos que a remoção da cárie não reduz o risco de futuras cáries. De facto, a remoção repetida de cáries tem como conseqüência o enfraquecimento da estrutura dentária remanescente. Portanto, nos pacientes com alto risco de cárie, devem-se intensificar as medidas preventivas e mudar o foco do tratamento de procedimentos cirúrgicos restauradores para tratamentos não-cirúrgicos, menos invasivos. Os agentes tópicos fluoretados, como o SDF, verniz de fluoreto de sódio (NaF) e pasta dentífrica com flúor são geralmente os produtos recomendados para combater o aparecimento de cáries radiculares (51).

Hendre *et al* (2017) realizaram uma revisão com o objetivo de avaliar a eficácia da aplicação do SDF em cáries coronais e radiculares numa população idosa. Contudo, após a aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados apenas 3 artigos do tipo ensaio clínico, realizados pela mesma equipa, numa população de 895 adultos de Hong Kong, com idades compreendidas entre os 72.1 e 78.8 anos, centrados na ação do SDF em cáries radiculares. Apesar da existência de algumas diferenças quantitativas relativamente à eficácia, todos os estudos recomendam o uso do SDF para a prevenção e tratamento de cáries radiculares sendo que, num dos estudos realizado por Tan *et al* (2010), concluiu-se que uma aplicação anual do SDF é tão eficaz como uma aplicação trimestral do verniz de NaF ou CHX. A eficácia da aplicação do SDF variou entre 200% e 725%, ou seja, dependendo do estudo, o SDF diminui a progressão de lesões de cárie já

existentes entre 2 a 7.25 vezes. As discrepâncias nos resultados foram explicadas pela presença de diferenças entre os estudos, nomeadamente as instruções de higiene oral e capacitação para a sua execução. Outra das limitações nesta revisão prende-se com o facto dos três estudos se centrarem na mesma área geográfica, o que remete para a necessidade de estudos de outras zonas do globo. Por último, Hendre *et al* (2017), concluíram não existir evidência suficiente na literatura para definir um protocolo temporal de aplicação eficaz deste composto, de modo a prevenir e tratar a cárie dentária, referente aos doentes da faixa etária investigada (26).

Uma meta-análise de 2020 incluiu 9 estudos com 4030 participantes. A duração dos estudos foi de 1 a 4 anos, acompanhada de regulares reavaliações ao longo do tempo. Vários agentes e combinações tópicos de fluoreto foram avaliados. A análise dos estudos sugere que a aplicação anual do SDF a 38%, acompanhada de educação de higiene oral, é o método mais eficaz para prevenir a cárie radicular (REF) (50). Observações semelhantes foram apresentadas por outros autores Gluzman *et al* (2013) (52), Subbiah e Gopinathan (2018) (53).

3.3.4 EFICÁCIA NA IRRIGAÇÃO DOS CANAIS RADICULARES

As infeções endodônticas desenvolvem-se, por norma, a partir do biofilme dentário. São infeções polimicrobianas, onde as bactérias anaeróbicas estritas, são frequentemente a principal causa de inflamação pulpar e periapical, nas infeções primárias. Nas infeções persistentes, diferentes microrganismos estão associados à infeção intrarradicular e extrarradicular. O *Enterococcus faecalis* é um microrganismo que está regularmente associado a casos de infeção secundária e a falhas na terapia endodôntica. A sua capacidade de sobrevivência após o tratamento primário é atribuída à sua resistência a soluções de irrigação, que pode ser compreendida pela natureza dentinofílica destes microrganismos, que lhe permite penetrar até 400 µm nos túbulos dentinários, proliferar e colonizar o sistema de canais radiculares. O tratamento endodôntico radicular tem como objetivo remover o foco da infeção do canal radicular, garantir condições assépticas durante todo o procedimento e finalizar com a obturação dos canais para que haja selamento dos mesmos, prevenindo nova recolonização e, consequentemente, reincidências infecciosas. Desta forma, o sucesso deste tratamento depende da adequada instrumentação, irrigação e obturação dos canais radiculares. A irrigação é considerada uma etapa essencial durante a instrumentação dos canais e deve

eliminar os resíduos de tecido pulpar, bactérias e detritos que possam persistir após uma preparação biomecânica meticulosa. É assim necessária a existência de produtos antibacterianos que tenham alta eficácia para remover a totalidade dos microrganismos e impedir a sua permanência e subsequente proliferação.

Na atualidade, são diversos os produtos químicos utilizados na profilaxia canalар, entre os quais o hidróxido de cálcio, CHX, derivados fenólicos, iodeto de potássio e hipoclorito de sódio (NaOCl). Contudo, estes agentes antimicrobianos nem sempre asseguram a desinfecção completa dos canais radiculares. Assim, a pesquisa de novos agentes de irrigação torna-se necessária para encontrar produtos que garantam uma eliminação mais eficiente da microbiota endodôntica (14,15,54).

A atividade anti-cariogênica e o tratamento de lesões de cárie pelo SDF têm sido alvo de frequente e contínua investigação, no entanto o efeito antibacteriano deste composto contra microrganismos tipicamente presentes em infecções endodônticas, bem como a sua eficácia nesta aplicação, não tem sido tão explorada. Alguns estudos foram realizados no sentido de averiguar a eficácia do SDF como agente de irrigação na prática endodôntica, nomeadamente a sua capacidade bactericida contra *E. faecalis*, comparativamente com a de outros agentes antibacterianos comumente utilizados na assepsia dos canais radiculares. Por exemplo, Hiraishi *et al* (2010) estudaram o efeito do SDF a 3,8% e do NaOCl na eliminação *in vitro* de biofilmes de *E. faecalis*, com dois tempos de exposição (15 e 60 min). Os autores verificaram que tanto o NaOCl como o SDF foram eficazes contra os biofilmes de *E. faecalis*, sem diferença significativa na redução de microrganismos para os dois tempos de exposição. Verificaram ainda a presença de depósitos de prata em 66,5% das superfícies da dentina radicular, após 72 horas de aplicação do SDF. A penetração dos depósitos de prata foi observada até 40 μ m nos túbulos dentinários (14).

Mathew *et al* (2012) realizaram um estudo com o objetivo de comparar a ação antibacteriana entre o SDF a 3,8% e a CHX a 2%, contra *E. faecalis* nos canais pulpares/radiculares. As amostras foram inoculadas com a bactéria e tratadas com a respetiva solução. Após 24 horas, o número de bactérias viáveis foi quantificado e os resultados obtidos indicaram que o SDF foi tão eficaz quanto a CHX na remoção do *E. faecalis* dos canais radiculares infetados (15). Num outro estudo, Al-Madi *et al* (2019) comprovaram que o SDF foi mais eficaz que a CHX na eliminação do *E. faecalis* num modelo de biofilme desenvolvido durante 3 semanas (54). Mathew *et al* (2012) sugerem

que o SDF apresenta vantagens sobre a CHX, para além de possuírem propriedades antibacterianas semelhantes, o SDF consegue formar fluorapatite a partir da interação com superfície dentária, o que poderá corresponder, não só a um aumento da atividade antibacteriana, mas também contribuir para um prolongamento da sua ação, ajudando, por sua vez, a prevenir as reinfeções nos canais radiculares. Adicionalmente, o aumento da dureza da superfície, a diminuição da permeabilidade e o aumento da resistência à fratura do canal radicular também foram observados quando o SDF foi inicialmente usado como adjuvante aos lasers na preparação do canal (15).

3.4 INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES

A aplicação do SDF é indicada, segundo alguns autores, para pacientes de alto risco de cáries onde se incluem, por exemplo, os pacientes com cárie precoce na infância ou com disfunção salivar/xerostomia, geralmente secundária ao tratamento de um cancro, síndrome de Sjogren, efeitos secundários de alguns medicamentos ou doentes polimedicados, envelhecimento, consumo e abuso de drogas(27).

Outra indicação para a utilização do SDF, segundo alguns autores, são os pacientes com condições médicas ou psicológicas que limitam outras abordagens de tratamento, por exemplo, paciente com fobia dentária, crianças pouco cooperantes no tratamento, idosos fragilizados física e/ou psicologicamente e pacientes com deficiências cognitivas ou físicas(13,27,55). O SDF torna-se também vantajoso e está indicado para pacientes com acessibilidade limitada ao atendimento clínico com recurso ao tratamento restaurador(27,55).

Para além destas condições, são também indicações para aplicação do SDF, segundo alguns autores, agora centradas nos requisitos dentários ou na situação dentária, lesões irrestauráveis ou de difícil restauro (onde a extração pode não ser uma opção viável), como por exemplo, cáries recorrentes na margem da coroa, cáries radiculares na zona da furca ou cáries na face oclusal de um 3º molar parcialmente erupcionado ou mesmo de dentes definitos ainda em processo de erupção, pois representam um desafio ao acesso, isolamento e limpeza necessários para o sucesso do tratamento restaurador (13,27). Os pacientes com várias lesões cavitadas, onde é necessário mais de uma intervenção clínica, também podem beneficiar da aplicação do SDF já que este produto pode evitar a progressão das lesões presentes e impedir outro tipo de intervenções mais invasivas. As lesões cavitadas com envolvimento dentinário sem sintomatologia

associada e sem comprometimento pulpar; cáries na superfície radicular tanto em dentes decíduos como permanentes; casos de hipomineralização com o intuito de reduzir hipersensibilidade; lesões cervicais não cariosas que originem sensibilidade são também circunstâncias em que o uso de SDF está aconselhado (13,19,27).

O SDF é contraindicado para indivíduos com alergia à prata, flúor e/ou amônia ou que tenham gengivite ulcerativa ou estomatite (13,19). Não pode ser utilizado para controlar a lesão de cárie quando esta se encontra com proximidade ou envolvimento pulpar, evidenciados radiograficamente ou clinicamente através de sinais e/ou sintomas. Também é desaconselhado o seu uso em pacientes que se neguem ao consentimento de responsabilização pela coloração/pigmentação inerente ao atual produto disponível (55).

3.5 EFEITOS ADVERSOS E LIMITAÇÕES

O efeito adverso mais frequentemente associado à utilização do SDF é a coloração dentária(13,19,24).

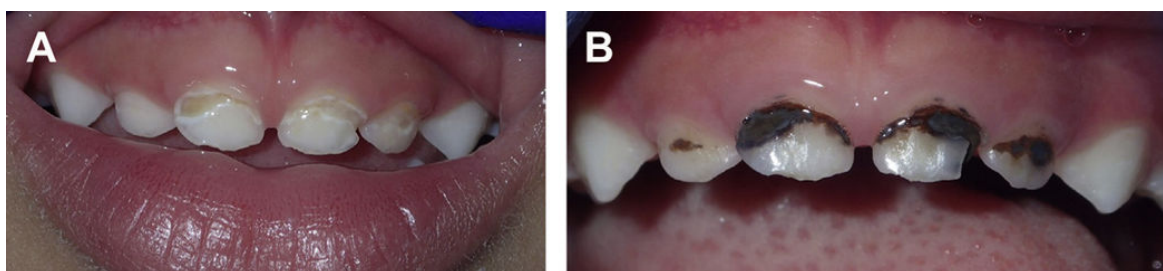


Figura 2. Lesões de cárie em esmalte e dentina em dentes anteriores decíduos (A); As mesmas lesões (pigmentadas) após tratamento com SDF (B). (Adaptado de Crystal *et al*, 2019 (19)).

Após aplicação do SDF, e à medida que o processo de cárie é interrompido, ocorre a precipitação de subprodutos de prata nos tecidos dentários, originando manchas de cor castanho/preto (Figura 2) (22,23). A ocorrência destas alterações na coloração dentária é uma das principais razões para a sua limitada aplicação clínica, principalmente em áreas muito visíveis e estéticas (19,24). O SDF pode também manchar outras regiões anatómicas como a gengiva, pele, outros dentes e junção dente/restauração (27,48). Algumas ações poderão ser tomadas com o objetivo de reduzir ou contrariar esta ocorrência, nomeadamente o isolamento absoluto ou aplicação de vaselina para impedir o aparecimento de manchas na mucosa e nos tecidos duros envolventes (48). O uso do SDF pode ainda criar um gosto metálico na boca, mas que rapidamente se dissipa (13,27).

A irritação pulpar e gengival são também potenciais efeitos adversos, resultantes da utilização do SDF. Estudos *in vitro* demonstraram a citotoxicidade do SDF quando

fibroblastos gengivais humanos foram expostos a discos de hidroxiapatite tratados com SDF. O estudo mostrou ainda o aumento da morte das células pulpares quando a espessura de dentina remanescente entre o SDF aplicado e a polpa é reduzida (56). Contudo, a irritação dos tecidos moles orais após aplicação do SDF tem-se revelado um acontecimento raro e reversível (27).

Duanthip *et al* (2017) realizaram um ensaio clínico em 800 crianças diagnosticadas com lesões de cárie no sentido de observar e comparar efeitos adversos (i.e. sangramento e edema gengival, dor, pigmentação e toxicidade sistêmica), bem como a satisfação dos pais. A população do estudo foi dividida em 4 grupos de acordo com a concentração do produto e a frequência de aplicação. No grupo 1 as lesões de cárie foram expostas ao SDF a 12% com aplicação anual, no grupo 2 ao SDF 12% com aplicação semestral, no grupo 3 ao SDF 38% com aplicação anual e no grupo 4 ao SDF a 38% com aplicação semestral. A informação relativa aos efeitos adversos foi recolhida 1 semana após cada aplicação. A informação da satisfação parental relativamente à dentição das crianças foi recolhida no início e no fim do estudo (30 meses). O estudo foi concluído por 90% dos intervenientes. Não houve nenhum caso de complicação sistêmica aguda ou relato de efeito adverso significativo. A prevalência de dor (quer dentária quer gengival) relatada pelos pacientes foi de 6.6% enquanto a tumefação e pigmentação da gengiva foi de 2.8 % e 4.7%, respetivamente. A pigmentação dentária foi observada em todos os grupos com uma prevalência de 36.7%, 49.5%, 65.6%,76.3% nos grupos de 1 a 4, respetivamente. A percentagem de pais satisfeitos com a aparência da dentição das crianças nos grupos 1 a 4 foi de 67.6%, 61.5%, 70.8% 62.3%, respetivamente. Com base nas informações reportadas pelos pais, este estudo concluiu que o SDF não causa efeitos sistêmicos adversos significativos e os efeitos locais, para além da pigmentação dentária, foram raramente reportados. Adicionalmente não foram estabelecidas diferenças estatisticamente significativas no grau de pigmentação observado entre os grupos estudados. Deste modo, o ensaio aponta o SDF como um composto seguro e efetivo para a utilização em crianças (57).

Num estudo de Korwra *et al* (2015) os autores utilizaram classes V profundas em pré-molares (indicados para extração por motivos ortodônticos) para avaliar a resposta pulpar após a aplicação do SDF, cimento de ionómero de vidro (GIC) Tipo VII e base de hidróxido de cálcio. Os dentes foram extraídos 6 semanas após a aplicação dos produtos e analisados através de exame histopatológico. Não se observaram alterações

inflamatórias pulpares em nenhum dos grupos. Este exame demonstrou a formação de dentina terciária nos grupos SDF e GIC Tipo VII, e também os identificou como biocompatíveis quando usados no tratamento pulpar indireto (58). Rossi *et al* (2017) elaboraram um estudo *ex vivo* com o objetivo de determinar o efeito do SDF no complexo dentino-pulpar, utilizando para isso dentes humanos decíduos com cárie (sem envolvimento pulpar) e molares de ratos com cavidades no esmalte e dentina. Após a aplicação do SDF nestes dois grupos foi realizada a análise dos resultados a partir de cortes histológicos da polpa destes dentes, que demonstraram a presença de infiltrado inflamatório crônico no tecido pulpar associado à cárie e a formação de dentina terciária. No modelo animal, a histologia pulpar não foi significativamente alterada nas cavidades molares expostas ao SDF. As observações, usando as diferentes técnicas nos tecidos dentários, sugerem que o SDF causa efeitos adversos mínimos (59).

Outra preocupação reportada, associada ao uso do SDF, foi a possibilidade das concentrações de flúor e prata utilizadas ultrapassarem as doses recomendadas pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA (EPA) e pela Agência Europeia do Ambiente (EEA), com potencial para serem atingidos níveis tóxicos e, conseqüentemente, identificar-se uma toxicidade sistêmica potencial. As preocupações relativas à segurança do flúor concentram-se mais na exposição crônica do que numa ingestão aguda como é o caso do SDF. No entanto, estudos em ratos demonstraram que a fluorose é um dos possíveis efeitos secundários, o que levantou questões relativamente aos riscos da utilização do SDF. Neste sentido, o Departamento de Saúde da Austrália ocidental conduziu um estudo que comprova não existir risco de fluorose a partir da aplicação do SDF (27). Outros estudos realizados neste âmbito não relataram o aparecimento de efeitos sistêmicos associados ao uso do SDF e concluíram que as concentrações de prata e flúor não atingem níveis tóxicos quando o SDF é aplicado de forma controlada e razoável, respeitando as recomendações do fabricante. Um estudo determinou quais as doses do SDF a aplicar em dentes com hipersensibilidade, as concentrações séricas e o tempo até serem atingidas as concentrações séricas máximas de flúor e de prata, para cada participante na experiência. O valor da exposição ao flúor foi inferior à dose máxima de exposição oral sem efeitos adversos (NOAEL), definida pela EPA. Por outro lado, o valor de exposição à prata extrapolou a dose indicada pela NOAEL, da EPA, para a exposição diária cumulativa. Contudo, e assumindo o papel de uso esporádico do SDF, a concentração obtida apresentou-se abaixo das concentrações consideradas tóxicas. Este

estudo indica que as concentrações séricas de flúor e prata após a aplicação tópica do SDF na estrutura dentária apresentam um risco reduzido de toxicidade quando usadas em adultos (60). Noutro estudo, Lin *et al* (2019) avaliaram as variações dos níveis serológicos de prata e de flúor após a aplicação tópica do SDF. Os autores verificaram que a concentração máxima de prata é atingida após 3 horas da aplicação do produto, com um valor de 0.67 ng/mL. O tempo médio de semivida da prata foi de 46 horas. Os valores de flúor reportados foram de 10 a 50 ng/mL, sendo que se mantiveram constantes ao longo de 24 horas. Os autores consideram que as concentrações de flúor obtidas estão também relacionadas com a ingestão de flúor na dieta. Os resultados obtidos por Lin *et al* (2019) contrastam com os resultados do trabalho realizado por Vasquez *et al* (2012), na medida em que as concentrações obtidas pelo último foram vastamente superiores, sem que existissem alterações metodológicas que justificassem esta diferença. No entanto, ambos os trabalhos obtêm concentrações sistémicas de prata e de flúor, após aplicação do SDF, inferiores à dose permitida pela EPA (60,61).

Relativamente às limitações observadas, o SDF é incapaz de impedir a progressão de todas as lesões de cárie. Algumas lesões podem exigir mais do que uma aplicação de SDF, ou outros tratamentos dentários, como restauração, colocação de coroa, endodontia ou extração. A aplicação do SDF num dente cariado não restabelece a anatomia do dente, o que acaba por representar outra limitação à sua utilização (62). Ainda assim, para contornar esta situação, é possível conjugar a aplicação do SDF com técnicas e materiais restauradores, existindo protocolos próprios para esta associação (13,62).

3.6 NOVAS FORMULAÇÕES

3.6.1 FORMULAÇÃO DE SDF COM IODETO DE POTÁSSIO

Como forma de contornar a desvantagem da pigmentação escura, resultado da aplicação do SDF, foi criada uma nova formulação, na tentativa de minimizar as alterações no tecido dentário (22,23). O Riva Star[®] é um produto de SDF com iodeto de potássio (KI), desenvolvido na Austrália, aprovado pela FDA e comercializado há mais de 2 anos (63,64).

Numa revisão sistemática realizada por Roberts *et al* (2019), que incluiu 6 estudos, foram avaliadas diferenças de coloração entre dentes tratados com SDF e dentes tratados com aplicação do SDF+KI. Apenas um estudo não encontrou diferenças

estatisticamente significativas entre os grupos relativamente à coloração observada no tecido dentário. Dependendo do estudo, verificou-se um aumento de pigmentação semanas ou meses após a aplicação de SDF +KI. Contudo, ainda não é possível estabelecer conclusões definitivas relativamente a este produto, devido ao número reduzido de artigos e às diferenças na metodologia adotadas nomeadamente, tipo de amostra, preparo cavitário e grupo controlo utilizado (65).

No que respeita à pigmentação do material restaurador, apenas Nguyen *et al* (2017) comparam a cor de diversos materiais restauradores após exposição ao SDF e SDF com KI. Neste estudo a pigmentação é mais evidente para todas as superfícies tratadas apenas com SDF, sendo que o surgimento da pigmentação ocorre em dois momentos distintos: imediatamente após a colocação de materiais fotopolimerizáveis e após algumas horas, no caso de cimentos de ionómero de vidro autopolimerizável (65).

3.5.2 FORMULAÇÕES SEMELHANTES AO SDF COM NANOPARTICULAS DE PRATA

Novas formulações experimentais, similares ao SDF convencional com a particularidade de serem compostas por nanopartículas de prata têm sido exploradas no sentido de compreender a sua eficácia e possíveis efeitos indesejáveis (22,23).

Num estudo realizado por Espíndola-Castro *et al* (2020) os autores demonstraram que todas as marcas de SDF convencional testadas (Advantage Arrest[®], Cariestop[®] e Riva Star[®]) originaram significativamente mais pigmentação do que o nano-fluoreto de prata (nanoSF) com 1500 e 600 ppm (Figure 3). Relativamente às alterações de cor entre as diferentes concentrações de nanoSF, as amostras tratadas com nanoSF 1500 ppm exibiram uma alteração de tonalidade mais significativa, apresentando-se mais escuras do que aquelas tratadas com nanoSF 600 ppm, no intervalo de zero a duas semanas. Após quatro semanas, os resultados obtidos para estes dois grupos foram próximos de zero, não apresentando diferenças na coloração. Com este estudo, os autores concluíram que o nanoSF pode ser uma alternativa promissora às atuais formulações do SDF, uma vez que não compromete a estética (66).



Figura 3. Imagens representativas da pigmentação dentária com vários produtos e em vários *follow-ups* (Espíndola-Castro *et al.*, 2020 (66)).

Um outro estudo comparou formulações de nanoSF com o SDF convencional, relativamente à citotoxicidade e eficácia antibacteriana contra o *S. mutans*. Os autores concluíram que a concentração mínima inibitória para o nanoSF era semelhante à do SDF convencional e que os níveis de citotoxicidade eram inferiores para todas as concentrações testadas do nanoSF, comparativamente com o SDF convencional (67).

Um estudo realizado com o objetivo de identificar a eficácia do nanoSF em cáries em crianças, utilizou 130 dentes decíduos de 60 crianças com lesões de cárie sem exposição pulpar. Após algumas perdas por esfoliação, o total de dentes utilizados foi de 99, sendo estes divididos em 2 grupos: controlo (água) e teste (nanoSF). Foram realizadas avaliações após 1 semana, 5 meses e 1 ano. O estudo concluiu que a aplicação anual da solução de nanoSF foi mais eficaz no endurecimento e na interrupção da cárie dentinária em dentes decíduos (66,7% das lesões foram interrompidas) do que no grupo controlo (34,7% das lesões foram interrompidas). A eficácia da aplicação anual do nanoSF no tratamento de cáries foi superior à do grupo controlo. Os autores concluem ainda que a aplicação de nanoSF não originou pigmentação do tecido dentário nem sabor metálico (68).

Outro estudo realizado para avaliar e comparar o efeito de remineralização de uma formulação experimental de nanoSF, com SDF e NaF, aplicou estes compostos em modelos de desmineralização *in vitro*. Os resultados revelaram que todos os agentes de remineralização testados foram efetivos no endurecimento das amostras de esmalte desmineralizadas ($p < 0,001$). Também se verificaram diferenças estatisticamente

significativas na capacidade de remineralização entre todos os grupos ($p < 0,001$). Sendo que os valores de micro dureza obtidos, para cada um dos grupos, por ordem decrescente foram: NaF (229,96) > SDF (222,96) > nanoSF (191,36) > Controle (175,80). O nanoSF não apresentou o mesmo desempenho que o verniz de fluoreto de sódio e o SDF no tratamento das lesões de cárie de esmalte artificial. Os autores realçam a necessidade de investigações adicionais para a recomendação da sua utilização como um agente alternativo aos tratamentos de rotina com flúor (69).

Tirupathi *et al* (2019) compararam também a eficácia carioestática do nanoSF com SDF a 38%. Utilizaram para o seu estudo 159 dentes decíduos com cáries ativas (de 50 crianças) e dividiram-nos em dois grupos, de acordo com a respetiva aplicação de nanoSF ou SDF. Foram realizadas avaliações a 1, 3, 6 e 12 meses após a aplicação dos produtos. A comparação entre grupos, no que se refere à capacidade carioestática, não variou de forma significativa em nenhum *follow-up*. Os dois grupos revelaram taxas de sucesso semelhantes durante todo o período de avaliação. O estudo concluiu que o nanoSF tem um desempenho semelhante ao SDF no tratamento de lesões de cáries com envolvimento dentinário nos molares decíduos. Quando comparado com o SDF, o nanoSF não provocou coloração no tecido dentinário (70).

3.7 MARCAS COMERCIAIS

Nishino e Yamaga desenvolveram o primeiro produto de SDF, Saforide[®], no Japão em 1970. Posteriormente, outros produtos semelhantes foram desenvolvidos e comercializados noutras países como a Argentina, Brasil, Índia, Estados Unidos da América (EUA) e Austrália. O primeiro produto deste género a ser comercializado nos EUA foi o Advantage Arrest[®], em 2015, após aprovação pela FDA. Mais tarde, na Austrália, foi autorizada a utilização de uma nova versão do SDF com iodeto de potássio, o Riva Star[®], aprovada pela FDA em 2018. A tabela abaixo representada é constituída por algumas das marcas mais conhecidas no mercado internacional de produtos com SDF, bem como as suas principais características (Tabela 1(24)) (13,22,64,71).

Tabela 1. Marcas comerciais de produtos de SDF e respetivas especificações (adaptado de Leal e Takeshita, 2019 (63,72–75)).

Nome comercial	% SDF	Fabricante	Origem	Composição	Embalagem
Advantage Arrest®	38%	Elevate oral care	EUA	Flúor; prata; amónia	30 ampolas de dose única com 0,1 mL ou frascos conta-gotas com 8 mL
Cariestop®	12, 30 e 38%*	Biodinamica Química e Farmacêutica, LTDA	Brasil	Ácido fluorídrico; nitrato de prata; hidróxido de amónia e água	Frasco conta-gotas com 10 ou 5 mL
Saforide®	38%	Toyo Seiyaku Kasei Co., Ltd.	Japão	Flúor; prata; amónia	Frasco conta-gotas com 5 mL
FAgamin®	38%	Tedequim S.R.L	Argentina	Flúor; prata; amónia	Frasco conta-gotas com 5 mL
Riva Star®	38%	SDI Dental Limited	Austrália	Unidade 1: prata; flúor; amónia. Unidade 2: potássio; iodeto; metacrilatos	10 cápsulas de dose única Frascos conta-gotas com 3 mL (unidade 1) e 1,5 mL (unidade 2)
E-SDF®	38%	Kids-e-Dental	Índia	Flúor; prata; amónia	Frasco conta-gotas com 5 mL
Ancarie®	12 e 30%	Maquira	Brasil	Flúor; prata; amónia	Frasco conta-gotas com 10 mL

*disponível apenas para investigação, não para uso clínico.

4. CONCLUSÃO

O diaminofluoreto de prata impede o crescimento do biofilme dentário, inibindo o principal microrganismo envolvido no início do processo de cárie, o *Streptococcus mutans*. Adicionalmente, possui capacidades de remineralização de lesões de cárie em esmalte e dentina (cavidades e não cavidades). Contudo, são necessários mais estudos com a utilização de modelos de biofilmes mais complexos, que mimetizem as condições na cavidade oral, para compreender melhor o limite de ação antibacteriana do SDF.

O uso deste composto é um método eficaz na prevenção e tratamento de lesões de cárie (sem envolvimento pulpar) em dentes decíduos, em comparação com outros produtos disponíveis no mercado (NaF) para o mesmo efeito. Nesta aplicação, a concentração mais eficaz parece ser a de 38%. Adicionalmente, o diaminofluoreto de prata tem-se revelado eficaz na profilaxia e inibição de lesões de cárie em dentes permanentes (cáries radiculares). São necessários mais ensaios clínicos, em dentes permanentes (cáries coronais), para poder inferir acerca da sua eficácia na inativação de lesões de cárie, bem como, no impedimento do desenvolvimento de novas lesões neste grupo.

A sua aplicação no âmbito da endodontia, como agente de irrigação canalar está a ser estudada e tem apresentado resultados positivos na eliminação de *E. faecalis*, bactéria frequentemente associada às reinfecções dos canais pulpares, demonstrando ser tão ou mais eficaz que os irrigantes comumente utilizados (e.g. NaOCl e CHX). Ainda assim, os estudos realizados sobre este assunto são estudos *in vitro*, o que limita a extrapolação das suas conclusões para uma situação clínica.

SDF pode ser particularmente útil em pacientes não cooperantes e com alto risco de cárie. Apresenta um protocolo simples de aplicação, é minimamente invasivo e economicamente acessível. Por outro lado, apresenta algumas desvantagens, como a coloração dentária que, atualmente, vão sendo minimizadas com o desenvolvimento de novas formulações, como é o caso do SDF associado ao iodeto de potássio, bem como através da elaboração de protocolos mais rigorosos de aplicação. Porém, estas técnicas não se apresentam como uma solução definitiva ao problema estético inerente à aplicação do SDF.

Os efeitos adversos como irritação gengival e pulpar são raramente descritos e as concentrações séricas de flúor e prata, após aplicação de SDF, não parecem apresentar risco de toxicidade. Considera-se assim este material como seguro e biocompatível, quando utilizado segundo as suas indicações.

A investigação de novas formulações, como o nanoSF, evidenciam que esta pode ser uma alternativa com potencial para minimizar os efeitos indesejáveis das atuais formulações disponíveis, já que a aplicação de nanoSF apresenta efeitos adversos (e.g. pigmentação e citotoxicidade) menores, ao mesmo tempo que revela uma boa atividade carioestática.

São necessárias mais investigações, principalmente estudos clínicos, com a utilização de metodologias comparáveis e adequadas, para identificar a frequência de aplicações mais eficiente, o poder preventivo e de estagnação das lesões de cárie coronais em dentes permanentes, a utilidade e vantagem do nanoSF, bem como, os benefícios do SDF como agente de irrigação canalár.

5. REFERÊNCIAS

1. Luís J, Neto R. Prevalência da cárie dentária numa população de utentes em cuidados de saúde primários inscritos na Unidade Saúde Familiar (USF) Espinho [Internet]. 2014 [cited 2020 May 16]. Available from: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/4849>
2. Rui P, Ribeiro De Melo G. Influência de diferentes métodos de administração de fluoretos nas variações de incidência de cárie [Internet]. 2001 [cited 2020 May 16]. Available from: https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/9875/3/4688_TD_01_P.pdf
3. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. Vol. 394, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 249–60.
4. Direção-Geral da Saúde [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/estudos-nacionais-de-prevalencia-das-doencas-orais.aspx>
5. Calado R, Ferreira CS, Nogueira P, Ribeiro De Melo P. III Estudo Nacional de Prevalência das Doenças Orais.
6. Amorim P de A da SR de. Cárie dentária em Portugal. 2009;
7. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. Vol. 369, *Lancet*. 2007. p. 51–9.
8. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. Vol. 369, *Lancet*. 2007. p. 51–9.
9. Zhao IS, Gao SS, Hiraishi N, Burrow MF, Duangthip D, Mei ML, et al. Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: a literature review. Vol. 68, *International Dental Journal*. Wiley-Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 67–76.
10. De A, Modificadas E, Galego Da Vila J, Batalha M. A EFICÁCIA DA ESCOVAGEM EM PACIENTES ESPECIAIS. 2016.
11. Trieu A, Mohamed A, Lynch E. Silver diamine fluoride versus sodium fluoride for arresting dentine caries in children: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2019 Dec 1;9(1).
12. Schmoeckel J, Gorseta K, Splieth CH, Juric H. How to Intervene in the Caries Process: Early Childhood Caries - A Systematic Review. *Caries Research*. 2019;
13. Seifo N, Robertson M, MacLean J, Blain K, Grosse S, Milne R, et al. The use of silver diamine fluoride (SDF) in dental practice. *British Dental Journal*. 2020 Jan 1;228(2):75–81.
14. Hiraishi N, Yiu CKY, King NM, Tagami J, Tay FR. Antimicrobial efficacy of 3.8% silver diamine fluoride and its effect on root dentin. *Journal of Endodontics*. 2010;36(6):1026–9.
15. Mathew V, Madhusudhana K, Sivakumar N, Venugopal T, Reddy R. Anti-microbial efficiency of silver diamine fluoride as an endodontic medicament - An ex vivo study. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2012;3(3):262.
16. BERMAN LH. H. COHEN'S PATHWAYS OF THE PULP. ELSEVIER - HEALTH SCIENCE; 2020.

17. Narvai PC. Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2000;5(2):381–92.
18. Carolina E, Pereira F. “Mecanismos anticárie do ião fluoreto.” 2014 Feb.
19. Crystal YO, Niederman R. Evidence-Based Dentistry Update on Silver Diamine Fluoride. Vol. 63, *Dental Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 45–68.
20. Rastelli M. DIAMINO FLUORETO DE PRATA: UMA REVISÃO DE LITERATURA. 2006 [cited 2020 May 16]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/332137966>
21. Elias dos Santos Junior V, Rodrigues de Souza P, Rosenblatt A. Um recurso para paralisar e prevenir cárie em crianças: diamino fluoreto de prata An approach to arrest and prevent caries in children: Silver Diamine Fluoride. Vol. 17.
22. Zhao IS, Gao SS, Hiraishi N, Burrow MF, Duangthip D, Mei ML, et al. Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: a literature review. Vol. 68, *International Dental Journal*. Wiley-Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 67–76.
23. Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Arresting Dentine Caries with Silver Diamine Fluoride: What’s Behind It? Vol. 97, *Journal of Dental Research*. SAGE Publications Inc.; 2018. p. 751–8.
24. Lo E.C.M, Duangthip. Non-restorative Approaches for Managing Cavitated Dentin Carious Lesions. In: D. Leal SC, Takeshita EM. *Pediatric Restorative Dentistry*. Brasilia. Springer International Publishing; 2019.141-160.
25. Favaro JC, Berger SB. DIAMINO FLUORETO DE PRATA: REVISÃO DE LITERATURA.
26. Hendre AD, Taylor GW, Chávez EM, Hyde S. A systematic review of silver diamine fluoride: Effectiveness and application in older adults. Vol. 34, *Gerodontology*. Blackwell Munksgaard; 2017. p. 411–9.
27. Horst JA, Ellenikotis H, Committee USCA, Milgrom PM. UCSF Protocol for Caries Arrest Using Silver Diamine Fluoride: Rationale, Indications, and Consent. *Journal of the California Dental Association*. 2016;44(1):16.
28. Oliveira BH, Rajendra A, Veitz-Keenan A, Niederman R. The effect of silver diamine fluoride in preventing caries in the primary dentition: A systematic review and meta-analysis. *Caries Research*. 2019 Jan 1;53(1):24–32.
29. Crystal YO, Marghalani AA, Ureles SD, Wright JT, Sulyanto R, Divaris K, et al. Use of silver diamine fluoride for dental caries management in children and adolescents, including those with special health care needs. *Pediatric Dentistry*. 2017 Sep 1;39(5):E135–45.
30. Mei ML, Ito L, Cao Y, Li QL, Lo ECM, Chu CH. Inhibitory effect of silver diamine fluoride on dentine demineralisation and collagen degradation. *Journal of Dentistry*. 2013 Sep;41(9):809–17.
31. Elias dos Santos Junior V, Rodrigues de Souza P, Rosenblatt A. Um recurso para paralisar e prevenir cárie em crianças: diamino fluoreto de prata An approach to arrest and prevent caries in children: Silver Diamine Fluoride. Vol. 17.
32. Mei ML, Nudelman F, Marzec B, Walker JM, Lo ECM, Walls AW, et al. Formation of Fluorohydroxyapatite with Silver Diamine Fluoride. *Journal of Dental Research*. 2017 Sep 1;96(10):1122–8.

33. Mei ML, Li QL, Chu CH, Lo ECM, Samaranayake LP. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2013 Feb 26;12(1).
34. Möhler JS, Sim W, Blaskovich MAT, Cooper MA, Ziora ZM. Silver bullets: A new lustre on an old antimicrobial agent. Vol. 36, *Biotechnology Advances*. Elsevier Inc.; 2018. p. 1391–411.
35. Sim W, Barnard RT, Blaskovich MAT, Ziora ZM. Antimicrobial silver in medicinal and consumer applications: A patent review of the past decade (2007–2017). Vol. 7, *Antibiotics*. MDPI AG; 2018.
36. Mei ML, Ito L, Cao Y, Li QL, Chu CH, Lo ECM. The inhibitory effects of silver diamine fluorides on cysteine cathepsins. *Journal of Dentistry*. 2014 Mar;42(3):329–35.
37. Mei ML, Li QL, Chu CH, Yiu CKY, Lo ECM. The inhibitory effects of silver diamine fluoride at different concentrations on matrix metalloproteinases. *Dental Materials*. 2012 Aug;28(8):903–8.
38. Hamama HH, Yiu CK, Burrow MF. Effect of silver diamine fluoride and potassium iodide on residual bacteria in dentinal tubules. *Australian Dental Journal*. 2015 Mar 1;60(1):80–7.
39. Mei ML, Chu CH, Low KH, Che CM, Lo ECM. Caries arresting effect of silver diamine fluoride on dentine carious lesion with *S. mutans* and *L. acidophilus* dual-species cariogenic biofilm. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 2013 Nov;18(6).
40. Chu CH, Mei L, Seneviratne CJ, Lo ECM. Effects of silver diamine fluoride on dentine carious lesions induced by *Streptococcus mutans* and *Actinomyces naeslundii* biofilms. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2012 Jan;22(1):2–10.
41. Mitwalli H, Mourao MDA, Dennison J, Yaman P, Paster BJ, Fontana M. Effect of Silver Diamine Fluoride Treatment on Microbial Profiles of Plaque Biofilms from Root/Cervical Caries Lesions. *Caries Research*. 2019 Jul 1;53(5):555–66.
42. Garrastazu MD, Mathias-Santamaria IF, Rocha RS, Diniz MB, Caneppele TMF, Bresciani E. Three-Month Effect of Silver Diamine Fluoride (SDF) in Salivary Levels of *Streptococcus Mutans* in Children. An Exploratory Trial. *Oral health & preventive dentistry*. 2019;1–5.
43. Yu OY, Mei ML, Zhao IS, Li QL, Lo ECM, Chu CH. Remineralisation of enamel with silver diamine fluoride and sodium fluoride. *Dental Materials*. 2018 Dec 1;34(12):e344–52.
44. Mohammadi N, Far MHF. Effect of fluoridated varnish and silver diamine fluoride on enamel demineralization resistance in primary dentition. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2018 Jul 1;36(3):257–61.
45. Savas S, Kucukyilmaz E, Celik EU. Effects of remineralization agents on artificial carious lesions. *Pediatric Dentistry*. 2016 Nov 1;38(7):511–8.
46. Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment - a systematic review. *BMC Oral Health*. 2016 Feb 1;16(1).
47. Cárie precoce da infância - o estado da arte [Internet]. 2010 [cited 2020 May 22]. Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/61720/2/77980.pdf>
48. Sistema Nou-Rau: Biblioteca Digital da Unicamp [Internet]. [cited 2020 May 17]. Available from: <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=000995640&opt=3>

49. Braga MM, Mendes FM, de Benedetto MS, Imparato JCP. Effect of silver diammine fluoride on incipient caries lesions in erupting permanent first molars: A pilot study. *Journal of Dentistry for Children*. 2009 Jan;76(1):28–33.
50. Zhang J, Sardana D, Li KY, Leung KCM, Lo ECM. Topical Fluoride to Prevent Root Caries: Systematic Review with Network Meta-analysis. Vol. 99, *Journal of Dental Research*. SAGE Publications Inc.; 2020. p. 506–13.
51. McReynolds D, Duane B. Systematic review finds that silver diamine fluoride is effective for both root caries prevention and arrest in older adults. Vol. 19, *Evidence-Based Dentistry*. Nature Publishing Group; 2018. p. 46–7.
52. Gluzman R, Katz R v., Frey BJ, McGowan R. Prevention of root caries: A literature review of primary and secondary preventive agents. Vol. 33, *Special Care in Dentistry*. 2013. p. 133–40.
53. Subbiah GK, Gopinathan NM. Is silver diamine fluoride effective in preventing and arresting caries in elderly adults? A systematic review. Vol. 8, *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. Wolters Kluwer (UK) Ltd.; 2018. p. 191–9.
54. Al-Madi EM, Al-Jamie MA, Al-Owaid NM, Almohaimede AA, Al-Owid AM. Antibacterial efficacy of silver diamine fluoride as a root canal irrigant. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2019 Oct 1;5(5):551–6.
55. Hu S, Meyer B, Duggal M. A silver renaissance in dentistry. Vol. 19, *European Archives of Paediatric Dentistry*. Springer Verlag; 2018. p. 221–7.
56. Fancher ME, Fournier S, Townsend J, Lallier TE. Cytotoxic effects of silver diamine fluoride. *American Journal of Dentistry*. 2019 Jun 1;32(3):152–6.
57. Duangthip D, Fung MHT, Wong MCM, Chu CH, Lo ECM. Adverse Effects of Silver Diamine Fluoride Treatment among Preschool Children. *Journal of Dental Research*. 2018 Apr 1;97(4):395–401.
58. 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. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2015 Jul 1;6(3):288–92.
59. 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. Vol. 30.
60. Vasquez E, Zegarra G, Chirinos E, Castillo JL, Taves DR, Watson GE, et al. Short term serum pharmacokinetics of diammine silver fluoride after oral application. *BMC Oral Health*. 2012 Dec 31;12(1).
61. Lin YS, Rothen ML, Milgrom P. Pharmacokinetics of 38% topical silver diamine fluoride in healthy adult volunteers. *Journal of the American Dental Association*. 2019 Mar 1;150(3):186–92.
62. Sarvas EW. Medical Management of Dental Caries. In: Nelson TM, Webb JR. *Dental Care for Children with Special Needs*. Seattle WA. Springer International Publishing; 2019. 195-214.
63. riva star - SDI [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: <https://www.sdi.com.au/pt-pt/product/rivastar/>

64. 510(k) Premarket Notification [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K172047>
65. Roberts A, Bradley J, Merkley S, Pachal T, Gopal J v., Sharma D. Does potassium iodide application following silver diamine fluoride reduce staining of tooth? A systematic review. *Australian Dental Journal*. Blackwell Publishing; 2020.
66. Espíndola-Castro L, Rosenblatt A, Galembeck A, Monteiro G. Dentin Staining Caused by Nano-Silver Fluoride: A Comparative Study. *Operative Dentistry*. 2020 Feb 13;
67. Targino AGR, Flores MAP, dos Santos VE, de Godoy Bené Bezerra F, de Luna Freire H, Galembeck A, et al. An innovative approach to treating dental decay in children. A new anti-caries agent. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2014;25(8):2041–7.
68. Burns J, Hollands K. Nano Silver Fluoride for preventing caries. Vol. 16, *Evidence-Based Dentistry*. Nature Publishing Group; 2015. p. 8–9.
69. Akyildiz M, Sönmez IS. Comparison of remineralising potential of nano silver fluoride, silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish on artificial caries: An in vitro study. *Oral Health and Preventive Dentistry*. 2019;17(5):469–77.
70. Tirupathi S, Nirmala SVSG, Rajasekhar S, Nuvvula S. Comparative cariostatic efficacy of a novel Nano-silver fluoride varnish with 38% silver diamine fluoride varnish a double-blind randomized clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2019 Feb 1;11(2):e105–12.
71. Crystal YO, Niederman R. Evidence-Based Dentistry Update on Silver Diamine Fluoride. Vol. 63, *Dental Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 45–68.
72. Kids-e-Dental - Home [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: <http://kids-e-dental.com/Products/SDF>
73. Ancarie 10ML Cariostático a 12% - MAQUIRA » Odontologia » Prevenção e [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: https://www.dentalaccess.com.br/produtos/0,21227_ancarie-10ml-cariostatico-a-12-maquira
74. CARIESTOP – Biodinâmica [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: <https://biodinamica.com.br/produto/cariestop/>
75. Advantage Arrest Silver Diamine Fluoride 38% [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: <http://www.elevateoralcare.com/AdvantageArrest>

ANEXOS

DECLARAÇÃO DA AUTORIA DO TRABALHO APRESENTADO

PARECER DE ORIENTADOR PARA ENTREGA DEFINITIVA DO TRABALHO APRESENTADO

PARECER DE CO-ORIENTADOR PARA ENTREGA DEFINITIVA DO TRABALHO
APRESENTADO

DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO DE PUBLICAÇÃO

DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

Porto, 22 de maio de 2020

 _____

A investigadora

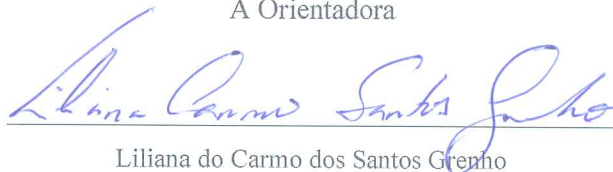
Cristiana Costa Rodrigues

PARECER

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela Estudante Cristiana Costa Rodrigues com o título “Diaminofluoreto de prata na prática clínica médico-dentária”, está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

Porto, 22 de maio de 2020

A Orientadora



Liliana do Carmo dos Santos Grenho

Professora Auxiliar Convidada

PARECER

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela Estudante Cristiana Costa Rodrigues com o título “Diaminofluoreto de prata na prática clínica médico-dentária”, está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

Porto, 22 de maio de 2020

O Co-Orientador



Pedro de Sousa Gomes

Professor Associado

DECLARAÇÃO
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Monografia de Investigação / Relatório de Atividade Clínica

Identificação do autor

Nome completo | Cristiana Costa Rodrigues |

N.º de identificação civil | 15295551 | N.º de estudante | 201505382 |

Email institucional | up201505382@fmd.up.pt |

Email alternativo | cristianarodriguescc@hotmail.com | Tlf/Tlm | 961058031 |

Faculdade/Instituto | Faculdade Medicina Dentária da Universidade do Porto |

Identificação da publicação

Dissertação de mestrado

Título completo | Diaminofluoreto de Prata na prática clínica médico-dentária |

Orientador | Liliana Do Carmo Santos Grenho |

Coorientador(es) | Pedro de Sousa Gomes |

Palavras-chave | Silver diamine fluoride; Dental caries; Endodontics; Dentistry; Pediatric Dentistry |

Autorizo a disponibilização imediata do texto integral no Repositório da U.Porto: _____ (x)

Autorizo a disponibilização do texto integral no Repositório da U.Porto, com período de embargo, no prazo de:

6 Meses: _____; 12 Meses: _____; 18 Meses: _____; 24 Meses: X; 36 Meses: _____; 120 Meses: _____.

Data | 22/05/2020 |

Assinatura Cristiana Costa Rodrigues