



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA INTEGRADA

JOANA YUMI TERUYA UCHIMURA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO ASCORBATO DE
SÓDIO A 20% NO COMPORTAMENTO CLÍNICO
DE RESTAURAÇÕES CERVICAIS REALIZADAS
EM DENTES RECÉM CLAREADOS**

Orientadora: Prof^a Dra. Renata Corrêa Pascotto

MARINGÁ
2021

JOANA YUMI TERUYA UCHIMURA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO ASCORBATO DE
SÓDIO A 20% NO COMPORTAMENTO CLÍNICO
DE RESTAURAÇÕES CERVICAIS REALIZADAS
EM DENTES RECÉM CLAREADOS**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Odontologia Integrada, da Universidade
Estadual de Maringá, em nível de
Doutorado.

Orientadora: Prof^a Dra. Renata Corrêa
Pascotto

MARINGÁ
2021

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá - PR, Brasil)

U17a

Uchimura, Joana Yumi Teruya

Avaliação do efeito do ascorbato de sódio a 20% no comportamento clínico de restaurações cervicais realizadas em dentes recém clareados / Joana Yumi Teruya Uchimura. -- Maringá, PR, 2021.

121 f.: il., figs., tabs.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Corrêa Pascotto.

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2021.

1. Clareamento Dental. 2. Antioxidante. 3. Falha de Restauração Dentária. I. Pascotto, Renata Corrêa, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Odontologia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

CDD 23.ed. 617.6

Joana Yumi Teruya Uchimura

**“AVALIAÇÃO DO EFEITO DO ASCORBATO DE SÓDIO A
20% NO COMPORTAMENTO CLÍNICO DE
RESTAURAÇÕES CERVICAIS REALIZADAS EM DENTES
RECÉM CLAREADOS”**

Tese apresentada, como requisito para obtenção título de Doutora em Odontologia Integrada através do Programa de Pós-graduação da Universidade Estadual de Maringá

BANCA EXAMINADORA

Presidente – Prof^a Dra. Renata Corrêa Pascotto
Universidade Estadual de Maringá (UEM)

Membro Avaliador – Prof^a Dra. Raquel Sano Suga Terada
Universidade Estadual de Maringá (UEM)

Membro Avaliador – Prof^a Dra. Debora Lopes Salles Scheffel
Universidade Estadual de Maringá (UEM)

Membro Avaliador – Prof^a Dra. Maria Fidela de Lima Navarro
Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB/USP)

Membro Avaliador – Prof^a Dra. Marina de Deus Moura de Lima
Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Joana Yumi Teruya Uchimura

Nascimento	13 de julho de 1986 - Maringá- PR
Filiação	Nelson Shozo Uchimura Taqueco Teruya Uchimura
2006 – 2007	Curso de Graduação em Odontologia, no Centro Universitário de Maringá, PR
2008 – 2011	Curso de Graduação em Odontologia, na Universidade Estadual de Maringá, PR
2012 – 2014	Pós-Graduação em Odontologia Integrada, nível Mestrado, do Departamento de Odontologia, Universidade Estadual de Maringá,PR
2014 – 2016	Residência em Endodontia, Departamento de Odontologia, Universidade Estadual de Maringá
2017 – 2021	Pós-Graduação em Odontologia Integrada, nível Doutorado, do Departamento de Odontologia, Universidade Estadual de Maringá,PR
2019-	Professora do Centro Universitário de Maringá (UniCesumar)

Dedico este trabalho aos meus pais, Taqueco e Nelson; à minha irmã, Liza; ao meu marido, Fábio e à minha filha, Anna.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À **Deus**, quem me deu a vida, a família, aos amigos e professores, às pessoas que auxiliaram ao meu desenvolvimento pessoal e profissional. Agradeço também por proporcionar, especialmente neste ano, saúde a todos nós, força, fé e mansidão para vencer as dificuldades e desafios de cada dia, e tornar cada conquista uma realidade inesquecível. Agradeço principalmente por permitir que mesmo nesta pandemia eu pudesse ser mãe da Anna, a alegria de nossas vidas.

Aos meus pais, **Taqueco e Nelson**, por estarem presentes em todos os momentos de minha vida, seja nas alegrias, nas tristezas ou desafios, sendo suporte incansável de nossa família e exemplos de força, fé, professores, pesquisadores e principalmente pais. Obrigada por todo apoio, essa conquista também é de vocês!

A minha irmã, **Liza Yurie**, minha melhor amiga, por ser meu suporte, meu apoio incansável, obrigada por estar presente em todos os momentos sejam alegres ou tristes, tornando quilômetros de distância imperceptíveis!

Ao meu marido, **Fábio**, pelo companherismo, apoio, força em todos os momentos difíceis, pela compreensão de momentos dedicados aos estudos, obrigada por estar ao meu lado em mais uma conquista

A minha filha, **Anna Sayuri**, por ser minha fortaleza, esperança e alegria de todos os dias!

À minha orientadora, **Prof^a. Dra. Renata Corrêa Pascotto**, por me aceitar como orientanda e acreditar no meu potencial, tive oportunidade de aprender muito através de seus ensinamentos, paciência, incentivo constante e confiança, e pela oportunidade de conhecê-la como pessoa, amiga, profissional admirável por sua habilidade, devoção à pesquisa, competência, tranquilidade, generosidade e dedicação em tudo que se propõe a realizar.

Muito obrigada por todas as oportunidades a mim oferecidas desde a graduação, mestrado, doutorado e docência, não há palavras para expressar minha gratidão!

À Prof^a. Dra. **Maria Fidela de Lima Navarro**, professora e pesquisadora de prestígio e referência internacional, agradeço pela oportunidade de conhecê-la e trabalharmos conjuntamente! Agradeço por toda sua orientação durante as pesquisas, pela disponibilidade, oportunidades e experiências maravilhosas oferecidas, assim como o auxílio incondicional em todos os trabalhos realizados juntos.

À Prof^ª. **Dra. Bruna Medeiros Bertol de Oliveira**, pela amizade e companheirismo durante todas as fases da pesquisa, desde a triagem até os acompanhamentos clínicos! Sem você esta pesquisa também não seria possível, muito obrigada!

À Prof^ª. **Dra. Cintia Gaio Murad**, por toda confiança depositada, pela amizade, carinho e auxílio durante o decorrer da pesquisa, assim como nos acompanhamentos. Agradeço por compartilhar tantos conhecimentos e por toda paciência e suporte em minha iniciação e caminhada docente!

À Prof^ª. **Dra. Margareth Calvo Pessutti Nunes**, pelas oportunidades oferecidas, por todo auxílio durante os acompanhamentos, pela amizade e carinho desde a graduação! Agradeço por tantos ensinamentos!

À Prof^ª. **Dra. Francielle Sato**, por sua incansável disponibilidade em nos auxiliar nos experimentos, na interpretação de resultados físicos. Desde à graduação até os dias atuais, sendo nosso suporte em todos os estudos como também uma grande amiga e conselheira de vida! Obrigada por todos ensinamentos!

À Prof^ª. **Dra. Rosângela Getirana Santana**, professora e amiga de incondicional disponibilidade, agradeço pelos incansáveis ensinamentos sobre a estatística, programas e análise dos dados, muito obrigada por toda paciência e carinho ao ensinar. Obrigada por fazer parte de todo meu desenvolvimento em pesquisa e estatística, da graduação até os dias de hoje tudo o que sei, foi devido à sua dedicação em compartilhar o seu conhecimento! Obrigada por fazer parte também de mais uma conquista!

À Prof^ª. **Dra. Sandra Kiss Moura**, por todas as sugestões na elaboração desta pesquisa e projeto

À Prof^ª. **Dra. Raquel Sano Suga Terada**, agradeço pelas maravilhosas aulas dadas e elaboradas de modo dinâmico desde à graduação até à pós-graduação, exemplo de dedicação na docência e à pesquisa, e por toda sua disponibilidade e contribuição nos artigos

À Prof^ª. **Dra. Mitsue Fujimaki**, agradeço pelas oportunidades oferecidas desde à graduação até à pós-graduação, exemplo de dedicação na docência, à pesquisa, e aos projetos voltados ao atendimento populacional, por toda sua disponibilidade, contribuição durante minha formação como profissional e como pessoa

À Prof^ª. **Dra. Débora Lopes Salles Scheffel**, Prof^ª. **Dra. Linda Wang** e Prof^ª. **Dra. Marina de Deus Moura de Lima**, pela leitura criteriosa, e por todas as sugestões e disponibilidade em participarem da banca de defesa,

enriquecendo imensamente este trabalho.

À Prof^a. **Dra. Mirian Marubayashi Hidalgo** agradeço por ser minha constante orientadora e por acreditar em mim como pessoa e profissional

Aos **Profs. Alfredo Franco Queiroz, Carlos Alberto Herrero de Moraes e Nair Narumi Orita Pavan**, agradeço pelas oportunidades oferecidas, e por toda orientação durante minha formação profissional e docente

Aos meus grandes amigos de profissão que percorreram juntos estes anos de estudo **Aline Ishida, Isabela Rocha, Larissa Ferraz, Rafael Lazarim e Rodrigo Poluha**, obrigada por serem companheiros de caminhadas, lutas, alegrias, tristezas, por serem o incentivo constante, e por sempre acreditarem, apoiarem e compartilharem desta realização profissional docente!

Aos meus **companheiros de pós-graduação** agradeço pela companhia durante estes anos e oportunidade de crescimento conjunto

Aos meus **colegas de profissão do Centro Universitário de Maringá** por participarem desta caminhada docente e formação em conjunto

Aos meus amigos do **Grupo de Oração Monsenhor Pedro Ryo Tanaka e Sino de Belém** agradeço pela amizade e orações em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Aos professores do Programa de Pós-Graduação e do Curso de Odontologia da Universidade Estadual de Maringá, pelos valiosos ensinamentos e por contribuírem efetivamente para a minha formação profissional.

Aos funcionários do DOD, pelo auxílio durante todos esses anos, especialmente à secretária do Programa de Pós-graduação em Odontologia Integrada, Sra. Sônia Maria Borean Borghi.

**Agradeço de coração a todos
que de alguma forma
contribuíram para esta
conquista.**

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

À Universidade Estadual de Maringá, na pessoa do seu Magnífico Reitor Prof. Dr. Julio César Damasceno e Vice- Reitor Prof. Dr. Ricardo Dias da Silva;

À Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação da Universidade Estadual de Maringá, na pessoa do Pró-Reitor, Prof. Dr. Cloves Cabreira Jobim ;

Ao Departamento de Odontologia da Universidade Estadual de Maringá, na pessoa do Chefe, Prof. Dr. Angelo José Pavan e Chefe Adjunto Prof. Dr. Gustavo Jacobucci Farah;

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia Integrada, na pessoa do coordenador Prof. Dr. Adilson Luiz Ramos e coordenador Adjunto Prof^a. Dra. Lilian Cristina Vessoni Iwaki.

À CAPES, pelo apoio pecuniário.

EPÍGRAFE

“As conquistas dependem 50% de inspiração, criatividade e sonhos, e 50% de disciplina, trabalho árduo e determinação. São duas pernas que devem caminhar juntas”

Augusto Cury

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma representativo do acompanhamento de 24 meses de acordo com os critérios do CONSORT.....35
Figura 2	Acompanhamento de 24 meses da restauração cervical (AS) no dente 45. Recorrência de abfração considerada como satisfatória pelo critério (FDI), Adaptação marginal- insatisfatória (FDI) e Integridade marginal- <i>charlie</i> (USPHS).....54
Figura 3	Acompanhamento de 24 meses das restaurações cervicais nos dentes 14 (7D) e 15 (AS). Manchamento marginal- satisfatório (FDI) e descoloração marginal- <i>bravo</i> (USPHS).....55
Figura 4	Acompanhamento de 24 meses das restaurações cervicais nos dentes 24 (7D) e 25 (AS) Manchamento superficial, adaptação marginal-bom (FDI). Integridade marginal e descoloração marginal - <i>bravo</i> (USPHS).....56
Figura 5	Acompanhamento de 24 meses da restauração cervical (7D) no dente 45. Manchamento marginal-bom (FDI), adaptação marginal- suficiente (FDI). Descoloração marginal- <i>bravo</i> (USPHS) Integridade marginal- <i>bravo</i> (USPHS).....57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Escores utilizados para classificar o grau de esclerose dentinária.....	36
Quadro 2	Protocolos utilizados em cada grupo da pesquisa clínica.....	38
Quadro 3	Critério modificado do Serviço Público de Saúde Americano (USPHS) e graduação utilizada para avaliação clínica.....	39
Quadro 4	Critérios da Federação Dentária Internacional (FDI) e graduações utilizadas para avaliação clínica.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição e características das lesões cervicais não cariosas de acordo com o sujeito da pesquisa.....	43
Tabela 2	Resultados do parâmetro de sensibilidade avaliado de acordo com o critério FDI em número (%).....	45
Tabela 3	Resultados dos parâmetros avaliados em cada retorno de acordo com o critério do USPHS em número (%).....	47
Tabela 4	Resultados dos parâmetros avaliados em cada retorno de acordo com o critérios FDI em número (%).....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Associação Dental Americana
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AS	Grupo onde foi realizado o clareamento e uso do ascorbato, seguido da restauração
BR	Brasil
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CT	Grupo controle onde foi realizada a restauração direta em resina composta
CR	Grupo onde foi realizado o clareamento e logo após restauração
DIRPA	Sistema de Gestão da Qualidade e Diretoria de Patentes
EUA	Estados Unidos da América
FDI	Federação Dentária Internacional
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
LCNC	Lesões Cervicais Não Cariotas
MMPs	metaloproteinases da matriz
mm	Milímetro
Na	Número de amostra
Np	Número de pacientes

PR	Paraná
Rebec	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
SC	Santa Catarina
SP	São Paulo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UEM	Universidade Estadual de Maringá
USPHS	United States Public Health Service (Serviço Público de Saúde Americano)
7D	Grupo onde foi realizado o clareamento e a restauração após 7 dias

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Nível de significância
g	Gramas
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
h	Horas
s	Segundos
>	Maior que
\pm	Mais ou menos
<	Menor que
%	Porcentagem
p	Valor de probabilidade

SUMÁRIO

CONTEXTUALIZAÇÃO	22
REFERÊNCIAS	28
ARTIGO	32
1. Introdução	35
2. Metodologia	36
2.1. Delineamento Experimental.....	36
2.2. Aspectos Éticos.....	37
2.3. Amostra.....	37
2.3.1. Critérios de Inclusão.....	37
2.3.2. Critérios de Exclusão.....	38
2.4. Classificação das lesões cervicais não cariosas.....	39
2.5. Aleatorização e Cegamento.....	40
2.6. Clareamento.....	40
2.7. Ascorbato de Sódio 20%.....	40
2.8. Restauração.....	41
2.9. Grupos.....	42
2.10. Acompanhamento e observação.....	42
2.11. Avaliação da Sensibilidade.....	42
2.12. Critérios de avaliação.....	42
2.13. Análise Estatística.....	46
3. Resultados	46
4. Discussão	60
5. Conclusão	66
Referências bibliográficas	67
APÊNDICE A - TCLE.....	73
APÊNDICE B - FICHA CLÍNICA.....	75
ANEXO I - Resolução RDC - nº 39, 05/06/2008.....	77
ANEXO II - Carta patente.....	85
ANEXO III - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa.....	105
ANEXO IV - NORMAS DA REVISTA.....	107
ANEXO V - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos- Rebec.....	111

ARTIGO PUBLICADO - *Translucency parameter of conventional restorative glass-ionomer cements*.....113

CONTEXTUALIZAÇÃO

Atualmente, existe uma maior preocupação das pessoas em relação à estética, o que tem motivado os pacientes a procurarem por tratamentos de clareamento dental (PAVICIC et al., 2018).

Após o clareamento dentário muitos pacientes relatam insatisfação em relação à cor das restaurações pré-existentes e solicitam a substituição imediata das mesmas devido à diferença aparente de cor em relação à estrutura dentária (ZHAO et al., 2019).

Estudos realizados *in vitro* avaliando o efeito de agentes clareadores nas estruturas dentárias, demonstraram haver redução na resistência adesiva do esmalte quando procedimentos adesivos são realizados imediatamente após o clareamento dentário (BARBOSA et al., 2008; NOUR EL-DIN et al., 2006). Observou-se que isto ocorria especialmente devido à presença dos radicais livres da degradação nos espaços inter prismáticos, assim como nos túbulos dentinários, bloqueando à infiltração do adesivo nas estruturas dentais, como também inibindo a polimerização (LAI et al., 2001; RUEGGEBERG, MARGESON, 1990; TÜRKÜN, KAYA, 2004). Outros estudos, demonstraram ainda que, a menor resistência adesiva do esmalte após o clareamento pode estar relacionada ao fato do agente clareador reduzir o conteúdo mineral levando ao aumento da rugosidade, e redução da microdureza superficial (ATTIN et al., 2009; MIRANDA et al., 2013; TORRES; KOGA; BORGES, 2006).

Diversos estudos, têm apresentado soluções para restabelecer a resistência adesiva do esmalte dentário após a realização do clareamento como à utilização do etanol previamente à restauração (KUM et al., 2004); adesivos com solventes orgânicos (SUNG et al., 1999); diferentes formas de fotopolimerização (CADENARO et al., 2006; LORETTO et al., 2004); da água (TORNECK et al., 1991) e uso de agentes antioxidantes. Dentre os antioxidantes: o ascorbato de sódio (COMLEKOGLU et al., 2010), catalase (TORRES et al., 2006), fosfato de ascorbato de sódio (DA SILVA et al., 2010), hidroxianisol butilado (KAYA; TÜRKÜN, 2003), ácido ascórbico, vitamina E (SASAKI, FLÓRIO, BASTING, 2009) ou à própria saliva (MIRANDA et al., 2013).

Estudos têm demonstrado que a saliva pode reverter estas alterações ocasionadas na estrutura dental sendo um antioxidante natural (MIRANDA et al., 2013; TORRES et al., 2006). Deste modo, tem-se procurado avaliar o tempo necessário para que ocorra a reversão desses efeitos e haja recuperação da resistência adesiva de modo que as restaurações possam ser realizadas o quanto antes (ATTIN et al., 2009). A literatura demonstra que este tempo pode variar de 1 a 21 dias (DISHMAN, COVEY, BAUGHAN, 1994; SANTANA et al., 2008; WILSON et al., 2009), sendo que um período de 7 dias demonstrou ser o suficiente para o esmalte (UNLU, COBANKARA, OZER, 2008; MIRANDA et al., 2013) e de 14 dias para a dentina (BARBOSA et al., 2008).

Estudos utilizando-se do ascorbato de sódio, têm demonstrado resultados promissores. Estes, apresentaram através de pesquisas *in vitro* (KAYA, TÜRKÜN, ARICI, 2008) e *in situ* (MIRANDA et al., 2013) que o ascorbato de sódio a 10% por 60 min foi capaz de recuperar a resistência adesiva do esmalte. Da mesma forma, um relato de caso utilizando-se o ascorbato de sódio a 10% por 60 minutos após a utilização da técnica mista de clareamento e restauração imediata com resina composta, obteve após o acompanhamento de 1 ano, uma performance clínica de sucesso, sem alteração de cor ou forma da restauração (GARCIA et al., 2012). No entanto estudo *ex vivo* de 2019, demonstrou que o ascorbato de sódio à 10% não interfere na resistência adesiva e na atividade das metaloproteinases de dentes clareados (RODRIGUES et al., 2019) Alguns estudos investigaram o efeito das concentrações de ascorbato de sódio a 10% e 20% (DABAS, PATIL, UPPIN, 2011; KIMYAI, VALIZADEH, 2006; PAUL, ROSALINE, BALAGOPAL, 2007), mas não encontraram diferenças significantes entre as duas concentrações. Contudo, Murad (2014) comparando o ascorbato de sódio a 10% e 20% verificaram que a concentração a 20% apresentava uma melhora na estabilidade do produto e no restabelecimento da resistência adesiva do esmalte recém-clareado. No referido estudo, o tempo utilizado foi de 60 minutos, por considerar que o antioxidante se tornava eficaz nesse período, já que a liberação do fármaco é mais lenta quando se encontra na forma em gel. Outro estudo recente (COPPLA et al., 2019) demonstrou que à aplicação do ascorbato de sódio à 35% em duas aplicações de 5 e 10 minutos, foi efetivo na

reversão total da resistência adesiva do esmalte clareado, ou seja como se não tivesse sido submetido ao tratamento clareador com peróxido de hidrogênio à 35%.

Alguns estudos (KIMYAI, VALIZADEH, 2006; DABAS, PATIL, UPPIN, 2011) demonstraram que o ascorbato de sódio na forma de gel possui maiores vantagens em relação à forma líquida, sendo de fácil aplicação devido à sua viscosidade, possuindo maior controle da região a ser utilizada além da redução do tempo clínico. Sendo por isso, a concentração a 20% foi a escolhida para utilização em nosso estudo.

Em Odontologia muitos estudos realizam análises da resistência adesiva das restaurações utilizando-se de lesões cervicais não cariosas (LCNC), pois são consideradas pela Associação Dental Americana (ADA) como modelo de avaliação pois não fornecem nenhum tipo de retenção mecânica; a restauração necessita de pelo menos 50% de adesão à dentina; possuem grande prevalência; normalmente são encontradas em dentes de fácil acesso como pré-molares e dentes anteriores (LUQUE-MARTINEZ, 2012; VAN MEERBEEK et al., 1998;). Assim, para se verificar a resistência adesiva das restaurações logo após o clareamento dentário, neste trabalho também foram selecionadas as LCNC.

Em 1971, Cvar e Ryge (2005) descreveram os critérios para avaliação clínica de materiais restauradores, estes tornaram-se mundialmente aceitos, sendo utilizados no Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, denominados critérios USPHS (*United States Public Health Service*). O método USPHS, identifica os principais componentes do julgamento clínico que possui impacto no desempenho das restaurações qualificadas em três escores e mais tarde expandido para quatro níveis de classificação (BAYNE, SCHMALZ, 2005).

Em 2007, surgem novos critérios baseados no USPHS, porém com maior número de categorias sendo aprovados pelo Federação Dentária Internacional (FDI), sendo deste modo assim denominados. O FDI utiliza cinco parâmetros em uma escala ordinal crescente para diversas características das restaurações, sendo estas características subdivididas em três grandes grupos: propriedades estéticas, funcionais e biológicas (HICKEL et al., 2010).

Atualmente, os métodos mais utilizados mundialmente para avaliação clínica de restaurações (PERDIGÃO et al., 2014; PENA et al., 2016) são os da FDI (HICKEL et al., 2010) e o proposto pelo USPHS (BARNES et al., 1995).

Em nosso estudo utilizaremos ambos os métodos, contudo apenas os critérios que se enquadraram para a avaliação de restaurações cervicais foram utilizados.

Fases do Ensaio Clínico

Para a realização de pesquisas clínicas, estudos realizados com seres humanos para testagem de um novo medicamento, é necessário à realização de etapas prévias, como, pesquisa pré-clínica e pesquisas clínicas que são subdivididas em fases: I, II, III e IV que variam de acordo com a quantidade de participantes e objetivos específicos de cada etapa (ANVISA, 2015).

O presente estudo foi desenvolvido conforme as normativas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Resolução RDC - nº 39, 05/06/2008 (Anexo I), para a pesquisa clínica. Foi realizado o processo de patência nº. BR 10 2015 020297-0, por meio do Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI e Sistema de Gestão da Qualidade e Diretoria de Patentes - DIRPA, intitulado; "Formulação para estabilização do ascorbato de sódio disperso em matriz polimérica de carbômero 934P para remoção do oxigênio residual do esmalte dental recém-clareado" (Anexo II).

Fase Pré-Clínica

Esta fase foi realizada em 2014, através do projeto de pesquisa; "Preparação e caracterização de hidrogéis contendo ascorbato de sódio e seu efeito sobre a resistência adesiva do esmalte submetido ao clareamento dental", aprovada pelo Comitê de Ética de Seres Humanos, por meio do Parecer 765501/2012, CAAE 07110012.4.0000.0108 (Anexo III). A fase pré-clínica objetivou preparar e caracterizar fórmulas experimentais à base de ascorbato de sódio em gel de Carbopol® 934P e avaliar seus efeitos sobre a recuperação da resistência adesiva do esmalte submetido a clareamento dental. Após analisar os modelos matemáticos, utilizou-se as duas fórmulas (processo de patência) que apresentaram maior estabilidade. O estudo *in vitro* foi realizado, utilizando-

se 28 terceiros molares extraídos. Os espécimes foram separados em quatro grupos (n=7): G1 – controle positivo – restaurados com resina composta fotopolimerizável; G2 – controle negativo – clareado com peróxido de hidrogênio a 37,5% e restaurado; G3 - clareado com peróxido de hidrogênio a 37,5% submetido à fórmula experimental do ascorbato de sódio a 20% (F4) por 60 minutos e restaurado e G4 - clareado com peróxido de hidrogênio a 37,5% submetido à fórmula experimental do ascorbato de sódio (F2) por 60 minutos e restaurado. Cada dente foi transformado em corpo de prova e submetido ao teste de microtração. As resistências adesivas dos grupos G3 e G4 foram semelhantes, ambas as formulações experimentais contendo concentração mais elevada de ascorbato de sódio, recuperaram a resistência adesiva do esmalte clareado. Ao final do estudo, concluiu-se que o gel de Carbopol 934P® mais concentrado (F4) resultou em um produto com estabilidade química mais prolongada em período de 180 dias, para o ascorbato de sódio em concentração de 20%. Adicionalmente a aplicação de gel de ascorbato de sódio a 20% pelo período de 60 minutos no esmalte recém-clareado foi capaz de restabelecer a resistência adesiva. Estudos *in vitro* são importantes para o desenvolvimento de produtos e teste de diferentes metodologias, no entanto, estudos clínicos são necessários para se avaliar a eficácia clínica destes materiais.

Fase Clínica I

Esta fase testou o novo medicamento pela primeira vez em um ser humano, utilizando-se um indivíduo saudável. Cerca de 20 a 100 indivíduos participaram dessa fase.

Em nossa pesquisa esta fase foi iniciada em 03 e 04 de fevereiro de 2017, com um total de 20 LCNC. Foram realizados os procedimentos de clareamento, aplicação do ascorbato de sódio a 20% e restauração, de acordo com a randomização dos 4 dentes utilizados em cada paciente, respeitando os respectivos grupos. Os acompanhamentos realizados foram de 14 dias e 6 meses para a análise dos resultados. Nesta fase da pesquisa, o acompanhamento máximo foi de 6 meses, por ser um estudo piloto.

Fase Clínica II

Na Fase II cerca de 100 a 300 indivíduos participaram desta fase, que possuía como objetivo coletar dados sobre a eficácia do medicamento.

Na presente pesquisa, a fase II foi iniciada em 01 de abril de 2017, 60 dias após o início do estudo piloto (Fase Clínica I), uma vez que a etapa anterior demonstrou a ausência de efeitos colaterais, com resultados satisfatórios relatados pelos próprios pacientes, com a redução da sensibilidade dentária. Esta fase, ou seja, o estudo propriamente dito foi constituído por 100 LCNC, nas quais foram realizados todos os procedimentos; clareador, aplicação do antioxidante e restaurador. Suas fases de acompanhamento foram realizadas aos 14 dias, 6 meses e 12 meses.

Fase Clínica III

Na Fase III o estudo foi realizado por um período maior de tempo. Na pesquisa em fase III, o voluntário recebeu o novo tratamento, tratamentos habituais ou placebo.

Esta fase apresenta o resultado de acompanhamento até 24 meses.

Fase Clínica IV

Na Fase IV, o medicamento é aprovado e levado ao mercado, testes de acompanhamento de seu uso são elaborados e implementados. Um dos objetivos dessa fase é definir os efeitos colaterais previamente desconhecidos ou fatores de risco relacionados.

Esta fase ainda não foi realizada, e espera-se ser concretizada nos próximos estudos.

REFERÊNCIAS

ATTIN, T. et al. Influence of study design on the impact of bleaching agents on dental enamel microhardness: a review. **Dent Mater**, v. 25, n. 2, p. 143-57, 2009.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2015. Manual para Submissão de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e Dossiês específicos de ensaios clínicos, v. 1. Brasília, 2015.

BARBOSA, C. M. et al. T. Influence of time on bond strength after bleaching with 35% hydrogen peroxide. **J Contemp Dent Pract**, v. 9, n. 2, p. 81-8, 2008.

BARNES, D. M. et al. A clinical evaluation of a resin-modified glass ionomer restorative material. **J Am Dent Assoc**, v.126, n. 9, p. 1245–1253, 1995.

BAYNE, S. C.; SCHMALZ, G. Reprinting the classic article on USPHS evaluation methods for measuring the clinical research performance of restorative materials. **Clin Oral Investig**. v. 9, n. 4, p. 209-14, 2005.

CADENARO, M. et al. Influence of whitening on the degree of conversion of dental adhesives on dentin. **Eur J Oral Sci**, v. 114, n. 3, p. 257–262, 2006.

COMLEKOGLU, M.E. et al. Reversal of reduced bond strength after bleaching. **Gen Dent**, v. 58, n. 13, p. 258–263, 2010.

COPPLA, FM. et al. Influence of simplified, higher-concentrated sodium ascorbate application protocols on bond strength of bleached enamel. **J Clin Exp Dent**. v. 11, n. 1, p.e21-e26, 2019.

CVAR, J. F.; RYGE, G. Reprint of criteria for the clinical evaluation of dental restorative materials. 1971. **Clin Oral Investig**, v. 9, n. 4, p. 215-32, 2005.

DABAS, D.; PATIL, A. C.; UPPIN, V. M. Evaluation of the effect of concentration and duration of application of sodium ascorbate hydrogel on the bond strength of composite resin to bleached enamel. **J Conserv Dent**, v. 14, n. 4, p. 356-60, 2011.

DA SILVA, A. P. et al. M. Effects of 3% sodium ascorbyl phosphate on the hardness and bond strength of human enamel bleached with 10% carbamide peroxide. **Gen Dent**, v. 58, p. 174–178, 2010.

DISHMAN, M. V.; COVEY, D. A.; BAUGHAN, L. W. The effects of peroxide bleaching on composite to enamel bond strength. **Dent Mater**, v. 10, n. 1, p. 33-6, 1994.

GARCIA, E. J. et al. Immediate bonding to bleached enamel treated with 10% sodium ascorbate gel: a case report with one-year follow-up. **Eur J Esthet Dent**. v. 7, n. 2, p. 154-62, 2012.

HICKEL, R. et al. FDI World Dental Federation: clinical criteria for the evaluation of direct and indirect restorations - update and clinical examples. **Clin Oral Investig**. v. 14, n. 4, p. 349-66, 2010.

KAYA, A. D.; TÜRKÜN, M. Reversal of dentin bonding to bleached teeth. **Oper Dent**, v. 28, n. 6, p. 825-9, 2003.

KAYA, A. D.; TÜRKÜN, M.; ARICI, M. Reversal of Compromised Bonding in Bleached Enamel Using Antioxidant Gel. **Operative Dentistry**, v. 33, n. 4, p. 441–447, 2008.

KIMYAI, S.; VALIZADEH, H. The effect of hydrogel and solution of sodium ascorbate on bond strength in bleached enamel. **Oper Dent**, v. 31, p. 496-9, 2006.

KUM, K. Y. et al. Effects of removing residual peroxide and other oxygen radicals on the shear bond strength and failure modes at resin-tooth interface after tooth bleaching. **Am J Dent**, v. 17, n. 4, p. 267–270, 2004.

LAI, S.C. et al. Reversal of compromised bonding to oxidized etched dentin. **J Dent Res**, v. 80, n. 10, p. 1919–24, 2001.

LORETTO, S. C. et al. Influence of photopolymerization light source on enamel shear bond strength after bleaching. **Braz Dent J**, v. 15, n. 2, p. 133– 137, 2004.

LUQUE-MARTINEZ, I.V. Avaliação clínica do condicionamento com ácido etilenodiamino tetra-acético na adesão com um adesivo autocondicionante. 2012. Dissertação (Mestrado em Odontologia - Área de concentração dentística restauradora) - Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, Paraná.

MENA-SERRANO, A. et al. A new universal simplified adhesive: 6-month clinical evaluation. **J Esthet Restor Dent**. v. 25, p.55-69, 2013.

MIRANDA, T. A. M. et al. Influence of exposure time to saliva and antioxidant treatment on bond strength to enamel after tooth bleaching: an *in situ* study. **J Appl Oral Sci**, v. 21, n. 6, p. 567-574, 2013.

MURAD, C. G. Preparação e Caracterização de Hidrogéis contendo Ascorbato de Sódio e seu Efeito sobre a Resistência Adesiva do Esmalte Submetido a Clareamento Dental. 2014. Tese. (Doutorado em Dentística) - Universidade Norte do Paraná (UNOPAR), Londrina, Paraná.

MURAD, C. G. et al. Influence of 10% sodium ascorbate gel application time on composite bond strength to bleached. **Acta Biomater Odontol Scand**, v. 2, n. 1, p. 49-54, 2016.

NASCIMENTO, GCR. et al. Effect of sodium ascorbate on bond strength and metalloproteinases activity in bleached dentin. **Clin Cosmet Investig Dent**. v. 11, p .259-265, 2019.

NOUR EL-DIN, A. K. et al. Immediate bonding to bleached enamel. **Oper Dent**, v. 3, n. 1, p. 106-14, Jan-Feb 2006.

PAVICIC, DK. et al. Changes in Quality of Life Induced by Tooth Whitening are Moderated by Perfectionism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Int J Prosthodont**. v. 31. n.4, 2018

PERDIGÃO, J. et al. A new universal simplified adhesive: 18-month clinical evaluation. **Oper Dent** v. 39, n. 2, p.113-27, 2014

PAUL, P.; ROSALINE, H.; BALAGOPAL, S. The effect of hydrogel and solution of sodium ascorbate on the bond strength of bleached enamel. **J Conserv Dent**, v. 10, n. 10, p. 43-7, 2007.

RUEGGERBERG, F. A.; MARGESON, D. H. The effect of oxygen inhibition on an unfilled/filled composite system. **J Dent Res**, v.69, n.10, p. 1652–58, 1990.

SANTANA, F. R. et. al. Influence of method and period of storage on the microtensile bond strength of indirect composite resin restorations to dentine. **Braz. oral res**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 352-357, Dec. 2008.

SASAKI, R. T.; FLÓRIO, F. M.; BASTING, R. T. Effect of 10% sodium ascorbate and 10% α -tocopherol in different formulations on the shear bond strength of enamel and dentin submitted to a home use bleaching treatment. **Oper Dent**, v. 34, n. 6, p. 746–752, 2009.

SUNG, E. C. et al. A. Effect of carbamide peroxide bleaching on the shear bond strength of composite to dental bonding agent enhanced enamel. **J Prosthet Dent**, v. 82, n. 5, p. 595–599, 1999.

TORNECK, C.D. et al. Effect of water leaching the adhesion of composite resin to bleached and unbleached bovine enamel. **J Endod**, v. 17, n. 4, p. 156–160, 1991.

TORRES, C.R; KOGA, A.F.; BORGES, A.B. The effects of anti-oxidant agents as neutralizers of bleaching agents on enamel bond strength. **Braz J Oral Sci**, v. 5, n. 16, p. 971-6, 2006.

TÜRKÜN, M.; KAYA, A.D. Effect of 10% sodium ascorbate on the shear bond strength of composite resin to bleached bovine enamel. **J Oral Rehabil**, v .31, n. 12, p. 1184–91, 2004.

UNLU, N.; COBANKARA, F.K.; OZER, F. Effect of elapsed time following bleaching on the shear bond strength of composite to enamel. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**, v. 84, n. 2, p. 363-8, 2008.

VAN MEERBEEK, B. et al. The clinical performance of adhesives. **J Dent**, v. 26, n. 1, p.1-20,1998

WILSON, D. et al. Effects of different preparation procedures during tooth whitening on enamel bonding. **J Mater Sci Mater Med**. v. 20, p. 1001-7, 2009.

ZHAO, X. et al. Effects of different discoloration challenges and whitening treatments on dental hard tissues and composite resin restorations. **J Dent**. v. 89, p.10318, 2019.

ARTIGO

ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO DO EFEITO DO ASCORBATO DE SÓDIO A 20% NO COMPORTAMENTO DE RESTAURAÇÕES CERVICAIS REALIZADAS APÓS CLAREAMENTO: 2 ANOS DE ACOMPANHAMENTO

Preparação para submissão na Operative Dentistry (Anexo IV)

Resumo

Introdução: O uso de agentes clareadores, devido ao oxigênio liberado, pode reduzir a resistência adesiva de restaurações estéticas ao esmalte ou dentina realizadas em dentes recém clareados. Estudos *in vitro* e *in situ* têm demonstrado que o ascorbato de sódio possui ação antioxidante quando aplicado na estrutura dentária logo após o clareamento, no entanto, a literatura carece de estudos clínicos comprovando o seu desempenho. **Objetivo:** Avaliar o efeito do ascorbato de sódio a 20% no comportamento clínico de restaurações cervicais realizadas em dentes recém clareados. **Metodologia:** neste estudo clínico randomizado, duplo cego a amostra foi composta por 232 dentes de 58 pacientes que possuíam incisivos, caninos e pré-molares superiores ou inferiores com lesões cervicais não cariosas. A amostra foi randomizada em quatro grupos: CT-restauração direta, sem clareamento prévio; CR-clareamento com peróxido de hidrogênio a 35% aplicado por 45 min. seguido da restauração; AS-clareamento e uso de antioxidante ascorbato de sódio a 20% seguido da restauração; 7D-clareamento e restauração realizada após 7 dias. O acompanhamento clínico dos pacientes foi realizado nos períodos de 6, 12, 18 e 24 meses. A avaliação clínica foi realizada de acordo com os critérios da FDI-Federação Dentária Internacional e USPHS-Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos. Os dados foram submetidos a uma análise de variância de medidas repetidas (ANOVA) e *post hoc* de Tukey, ao nível de significância de 5%. **Resultados:** A ANOVA, demonstrou não haver diferença significativa entre os grupos ($p > 0.05$). Por outro lado, para os critérios de descoloração marginal e integridade marginal (USPHS), houve diferença em relação ao tempo ($p=0.000$) e o teste *post hoc* demonstrou que a diferença significativa ocorreu na avaliação de 24 meses com relação aos demais períodos de análise. Já o critério de recorrência de cárie, erosão ou abfração, pela FDI, apresentou diferença significativa em relação ao tempo ($p= 0.005$), demonstrando que a partir dos 18 meses já era diferente dos outros períodos de avaliação. Os critérios de manchamento marginal e adaptação também apresentaram diferença significativa em relação ao tempo ($p=0.000$). Na análise de Tukey observou-se para estes critérios, que no período de 24 meses foram significativamente diferentes em relação aos meses anteriores. **Conclusão:** Até o período de avaliação de 24 meses não foi possível verificar diferenças no comportamento clínico de restaurações cervicais realizadas em dentes recém clareados, submetidos ou não ao uso do ascorbato de sódio a 20% como agente antioxidante. As alterações marginais (presença de manchamento, perda da integridade, descoloração e falha na adaptação da restauração) identificadas

aos 24 meses de forma significativa com relação aos acompanhamentos anteriores, foram consideradas leves e sem a necessidade de intervenção. A partir dos 18 meses de avaliação já foi possível identificar a recorrência de abfração em alguns casos.

Palavras-chave: Clareamento Dental, Antioxidante, Falha de Restauração Dentária.

Abstract

Introduction: The use of bleaching agents, due to the released oxygen, can reduce the adhesive resistance of aesthetic restorations to enamel or dentin performed on newly bleached teeth. In vitro and in situ studies have shown that sodium ascorbate has an antioxidant action when applied to the tooth structure soon after whitening, however, there is a lack in literature about clinical studies proving its performance. **Objective:** To evaluate the effect of 20% sodium ascorbate on the clinical behavior of cervical restorations performed on newly bleached teeth. **Methodology:** The sample consisted of 232 teeth from 58 patients who had upper or lower incisors, canines and premolars with non-carious cervical lesions. The lesions were previously classified according to the criteria: sclerosing dentin, shape and size, and a double-blind study was carried out. The sample was randomized into four groups: CT- direct restoration, without previous bleaching; CR-bleaching with 35% hydrogen peroxide applied for 45 min. followed by restoration; AS-whitening and use of antioxidant 20% sodium ascorbate followed by restoration; 7D-whitening and restoration performed after 7 days. Clinical follow-up of patients was carried out at 6, 12, 18 and 24 months. The clinical evaluation was performed according to the criteria of the FDI - Federation of International Dentistry and USPHS - Public Health Service of the United States. The data were submitted to an analysis of variance of repeated measures (ANOVA) and post hoc of Tukey, at the significance level of 5%. **Results:** ANOVA showed no significant difference between groups ($p > 0.05$). On the other hand, for the criteria of marginal discoloration and marginal integrity (USPHS), there was a difference in relation to time ($p = 0.000$) and the post hoc test demonstrated that the significant difference occurred in the evaluation of 24 months in relation to the other periods of analyze. However, the FDI criteria of recurrence of caries, erosion and abfraction, showed a significant difference in relation to time ($p = 0.005$), demonstrating that 18 months was already different from the other periods evaluated. The criteria of marginal staining and adaptation also showed a significant difference in relation to time ($p = 0.000$). In Tukey's analysis it was observed for these criteria, that in the period of 24 months they were significantly different in relation to the previous months. **Conclusion:** Up to the 24-month evaluation period, it was not possible to verify differences in the clinical behavior of cervical restorations performed on newly bleached teeth, whether or not they were subjected to the use of 20% sodium ascorbate as an antioxidant. Marginal changes (presence of staining, loss of integrity, discoloration and failure to adapt the restoration) significantly identified at 24 months in relation to previous follow-ups, were considered mild and without the need for intervention. After 18 months of evaluation, it was possible to identify the recurrence of abfraction in some cases.

Keywords: Dental Bleaching, Antioxidant, Failure of Dental Restoration.

1. Introdução

A preocupação com a aparência dos dentes tem levado a um aumento da procura nos consultórios odontológicos por tratamentos branqueadores.¹

Um agente clareador amplamente utilizado, é o peróxido de hidrogênio, que por meio de uma reação de oxirredução, libera radicais livres que irão atuar sobre as macromoléculas de carbono pigmentadas, levando à formação de moléculas pequenas e incolores.² Estudos têm demonstrado contudo, efeitos adversos destes radicais livres, como; reabsorção radicular; microinfiltração aumentada³ e inibição da polimerização de material resinoso^{4,5} que pode causar uma redução na resistência adesiva do esmalte, quando o sistema adesivo é aplicado logo após o clareamento dentário.^{6,7}

Contudo, muitas vezes este procedimento restaurador imediato se torna necessário, pois logo após o procedimento clareador ocorre uma diferença de cor visível entre a estrutura dentária clareada e a restauração antiga, gerando um comprometimento estético e insatisfação por parte dos pacientes.⁸

Estudos têm testado diferentes soluções para a recuperação desta resistência adesiva, dentre estes os mais estudados e utilizados são a saliva como antioxidante natural⁸ e o ascorbato de sódio, como antioxidante artificial.⁹

O tempo de imersão em saliva para exercer uma ação antioxidante e recuperar a resistência adesiva do esmalte após o clareamento dentário em estudos *in vitro* e *in situ*, tem demonstrado variar entre 24 horas até 28 dias, ^{4,5,8,10,11,12} ou ainda um período de 7 dias seria o suficiente para o esmalte¹³ e de 14 dias para a dentina.⁶

No entanto, muitas vezes esta espera não se torna uma opção viável já que existe uma necessidade estética e/ou funcional por parte do paciente.¹⁴

Uma forma de redução deste tempo de espera seria a utilização do ascorbato de sódio na superfície do esmalte clareado, pois tem ação antioxidante, com capacidade de recuperar a resistência adesiva do esmalte em testes *in vitro*.^{9,15,16}

Diversos estudos, têm demonstrado, que a aplicação de ascorbato de sódio a 10% no esmalte e na dentina após o clareamento tem o potencial de recuperar a força da união, entre as estruturas dentárias e a restauração.^{3,12,17}

Porém, estudo recente¹⁴, demonstrou que o ascorbato de sódio a 20%, apresentou maior estabilidade química, por 180 dias, como também restabeleceu a resistência adesiva após aplicação por 60 min em dentes recém-clareados.¹⁴ Estudos *in vitro*¹⁴ e *in situ*⁸ demonstraram a eficácia do ascorbato de sódio como antioxidante em dentes humanos, porém há uma carência na literatura de estudos clínicos comprovando a sua efetividade.

Deste modo, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do ascorbato de sódio a 20% no comportamento clínico de restaurações cervicais realizadas em dentes recém clareados por um período de acompanhamento de 24 meses. A hipótese nula é que não há diferença no comportamento clínico de restaurações cervicais realizadas em dentes recém clareados, submetidos ao uso do ascorbato de sódio a 20% como agente antioxidante, no período de avaliação de 2 anos.

2. Metodologia

2.1. Delineamento Experimental

O delineamento do estudo foi realizado seguindo-se o *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement*.¹⁸ Este foi um estudo do tipo ensaio clínico randomizado, que acompanhou o comportamento clínico de restaurações cervicais realizadas em pacientes ao longo de 24 meses. Todos os pacientes foram informados sobre o tipo de estudo a ser realizado assim como os seus objetivos, além de terem a ciência de que não saberiam qual dente receberia determinado tipo de tratamento. A amostra foi composta de 232 dentes subdivididos, aleatoriamente em 4 grupos: **CT**-Restauração direta; **CR**-Clareamento e logo após restauração; **AS**-Clareamento e uso do ascorbato, seguido da restauração e **7D**-Clareamento e restauração após 7 dias. Cada paciente deveria apresentar 4, 8 ou 12 lesões a fim de que os 4 grupos pudessem ser representados em igual número no mesmo indivíduo. Estudo duplo-cego, onde o operador e o avaliador não foram os mesmos. As variáveis analisadas foram: manchamento marginal; recorrência de cárie, erosão, abfração dentária; fraturas e retenção; adaptação marginal; descoloração cavo-

superficial marginal, brilho superficial, integridade marginal, forma anatômica, textura superficial e sensibilidade dentária as quais serão relacionadas com a variável resposta: tempo (6,12,18 e 24 meses). Espera-se que o comportamento clínico do grupo tratado com o ascorbato de sódio a 20% logo após o clareamento dental seja semelhante ao do grupo controle, com um risco de ocorrência de um erro do tipo alfa (5%). Foi realizada a análise de variância para medidas repetidas (ANOVA), com teste *post hoc de Tukey* para verificar a similaridade entre os grupos, ao nível de significância de 5%.

2.2. Aspectos Éticos

O projeto foi encaminhado para apreciação no Comitê Permanente de Ética em Pesquisa com seres humanos (COPEP), CAEE 56857016.4.0000.0104 e aprovado por meio do Parecer 1.629.021/2016 (Anexo III). O respectivo trabalho também foi cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Rebec), por meio do RBR-6j3x5q e UTN: U1111-1186-4227, em 11/08/2016 (Anexo V). Todos os pacientes que participaram do estudo, concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), para a participação na pesquisa, após a compreensão dos objetivos e da importância do acompanhamento. Uma ficha clínica foi utilizada para coleta de dados dos pacientes (Apêndice B).

2.3. Amostra

Dos 300 voluntários, que procuram atendimento na clínica odontológica da Universidade Estadual de Maringá, com lesões cervicais não cariosas, 58 foram selecionados para participação da pesquisa, destacando que cada um deveria ter pelo menos 4 dentes com lesões cervicais não cariosas (Figura 1). Com base em estudo piloto prévio realizado na fase I (nível $\alpha = 0.05$, poder=80%), o tamanho mínimo da amostra calculado foi de 50 restaurações para cada grupo, com a finalidade de detectar uma diferença de 20% em cada grupo.

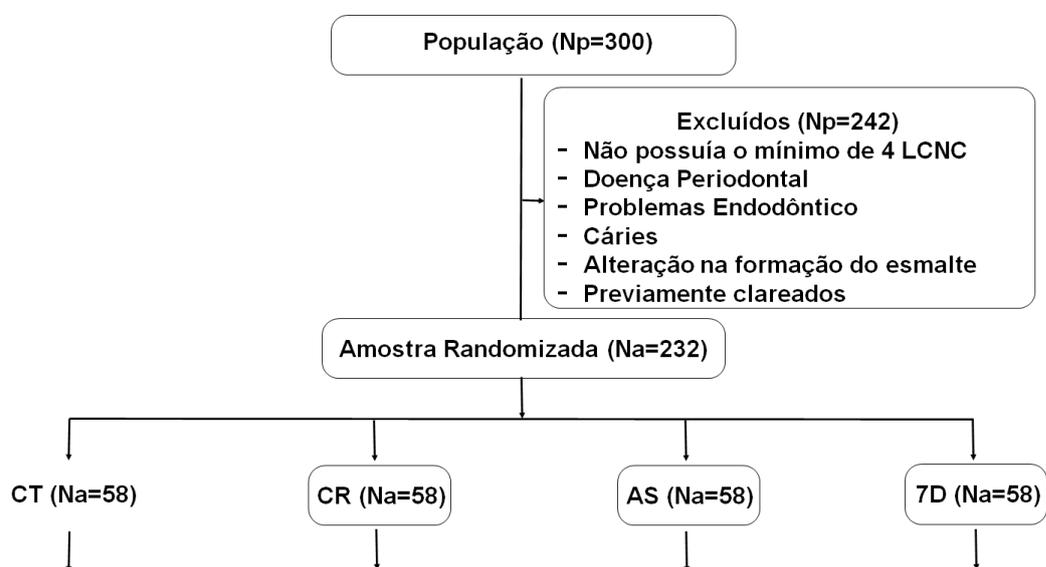
2.3.1. Critérios de Inclusão

A amostra foi constituída de pacientes que apresentavam dentes

incisivos, caninos e pré-molares superiores ou inferiores com lesões não cáries de abfração, abrasão e erosão. Cada paciente apresentou no mínimo 4 dentes na composição da amostra, de modo que cada dente representasse um dos grupos, para que os fatores locais e sistêmicos tivessem a mesma interferência nos grupos. Os pacientes deveriam ter ao menos 20 dentes em função e com lesões que apresentavam ao menos 50% de margem em esmalte.¹⁹ Quando possuíam mais de 4 dentes com LCNC, foram incluídos no estudo apenas múltiplos de 4, como 8 e 12 dentes, para serem representativos de cada tratamento num mesmo paciente.

2.3.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes, fumantes ou que já tivessem sido submetidos previamente ao uso de agentes clareadores. Os dentes incisivos, caninos e pré-molares com lesões, foram excluídos quando apresentavam tratamento endodôntico, problemas periodontais, cáries ativas ou alteração na formação do esmalte dentário (Figura 1). Observa-se que as lesões que não possuíam indicações para realização de procedimentos restauradores não foram incluídas no estudo.



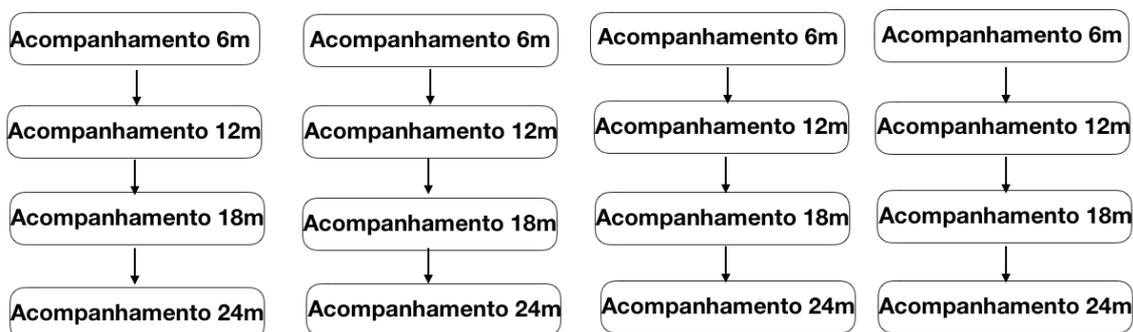


Figura 1. Fluxograma representativo do acompanhamento de 24 meses de acordo com os critérios do CONSORT.¹⁸ Np, número de pacientes; Na, número da amostra; CT-Restauração direta; CR-Clareamento e logo após restauração; AS-Clareamento e uso do ascorbato, seguido da restauração e 7D-Clareamento e restauração após 7 dias.

2.4. Classificação das lesões cervicais não cariosas

As lesões foram previamente examinadas e classificadas, segundo os critérios de dentina esclerosada²¹ e tamanho da cavidade a partir da medida vertical, horizontal e profundidade com uma sonda milimetrada. Além destes, foram avaliadas de acordo com o grau de angulação (45-90°; 90-120°; >120°), formato (Plana; Pires; Cunha), presença de dente posterior, antagonista e sensibilidade¹⁹ (Quadro 1).

Quadro 1: Escores utilizados para classificar o grau de esclerose dentinária.^{20,21}

Categorias	Descrição
I	Ausência de esclerose. A dentina está amarelo- clara ou esbranquiçada com pouca pigmentação. Opaca com pouca translucidez ou transparência.
II	Mais esclerose do que à categoria I porém menos da metade entre as categorias I e IV
III	Menos esclerose do que à categoria IV, porém mais que à metade entre as categorias I e IV
IV	Apresenta esclerose. A dentina está amarelo-escuro ou descolorida (marrom) tem aparência vítrea, com significante translucidez ou evidente transparência.

2.5. Aleatorização e Cegamento

Foi realizado um estudo duplo-cego, com cegamento para o paciente, e para o avaliador durante os procedimentos restauradores. A equipe composta por cinco pesquisadores foi dividida de acordo com a função; um pesquisador responsável pelo sorteio, fotografias e organização das fichas clínicas, o outro responsável pelos procedimentos de clareamento e aplicação do agente antioxidante, um terceiro com a responsabilidade de realizar os procedimentos restauradores e os outros dois pela avaliação das restaurações ao longo do tempo, sendo que estes participantes não tiveram conhecimento dos procedimentos realizados.

Os operadores apenas tiveram conhecimento do protocolo a ser utilizado em cada dente no momento da realização por meio de sorteio, via envelope fechado, identificando os protocolos através de números, conforme recomendações *da CONSORT*.¹⁸

2.6. Clareamento

Antes do clareamento foi realizada a profilaxia com escova tipo robinson e pasta com pedra pomes com água destilada. O isolamento relativo foi realizado com utilização de roletes de algodão. O agente clareador utilizado foi a base de peróxido de hidrogênio a 35% (Clariant®, Angelus, Indústria de Produtos Odontológicos S/A, Londrina-PR, Brasil) de acordo com as orientações do fabricante. Após a aplicação da barreira gengival, (Max Dam®, Maquira, Indústria de Produtos Odontológicos Ltda, Maringá, PR, Brasil), procedeu-se a aplicação de uma camada do gel clareador de aproximadamente 1 mm, sobre toda a estrutura dentária (esmalte e dentina), deixando-o na superfície por 45 min e sendo aspirado com sugador do tipo cirúrgico. Logo após, foi realizada a lavagem com água, aspiração e remoção da barreira gengival. Três grupos (CR, AS e 7D) receberam este tipo de tratamento.

2.7. Ascorbato de Sódio 20%

O gel de ascorbato de sódio a 20% (Nº BR 102015020297-0), Carbopol 934P®, foi manipulado de acordo com a descrição patenteada. Aplicado apenas em um grupo (AS), e em seguida, de forma passiva, pelo tempo de 60 minutos,

em aplicação única. Sobre a superfície dentária foram dispensados 250 µL do gel, utilizando-se uma micropipeta (Distritip®, Gilson Incorporation, Middleton, Wisconsin, Estados Unidos). Ao final deste tempo, o gel foi aspirado com uma cânula, seguindo-se da lavagem da superfície por 30 segundos com jato de água e secagem com jatos de ar.

2.8. Restauração

As restaurações cervicais foram realizadas em todos os grupos, respeitando-se o à ordem de procedimentos de cada um, com a utilização do Kit de resina composta (Z350XT®, 3M ESPE, Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos), utilizando-se isolamento relativo, para o controle da umidade rolos de algodão e sugador de alta potência. A aplicação do ácido fosfórico a 37% (Condac 37®, FGM Produtos Odontológicos Ltda, Joinville, SC, Brasil) foi realizada de forma passiva durante 30 segundos apenas em esmalte seguida da lavagem, secagem e aplicação de adesivo (Single Bond Universal®, 3M ESPE, Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos) com utilização de um microbrush (Aplik®, Angelus Indústria de Produtos Odontológicos S/A, Londrina PR, Brasil), de forma ativa, no esmalte e na dentina, por 20 segundos com posterior fotopolimerização, por 20 segundos. A resina composta foi inserida com espátula de inserção Suprafill 1/2 (Millenium- Golgran, Caieiras, SP, Brasil) por incrementos de no máximo 2 mm de espessura, seguida de fotopolimerização.

O aparelho fotopolimerizador (Valo LED curing light®, Ultradent Products Inc., Indaiatuba, SP, Brasil) utilizado possuía luz LED, 365 a 480nm, e foi usado na função *standard* com intensidade de 1000 mW/cm². Logo após a polimerização, o acabamento foi realizado com lâminas de bisturi e polimento com borrachas abrasivas do tipo Enhance (Dentsply, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos) .

Observa-se que os tratamentos restauradores, clareadores e com antioxidante, foram realizados em uma mesma sessão clínica, seguindo-se as devidas indicações para os respectivos grupos CT, CR, AS, sendo que apenas a restauração do grupo 7D foi realizada após 7 dias.

2.9. Grupos

A amostra foi dividida de modo aleatório em quatro grupos (Quadro 2).

Quadro 2: *Protocolos utilizados em cada grupo da pesquisa clínica.*

Grupos	Protocolos
CT	Restauração (Controle positivo)
CR	Clareamento + Restauração Imediata (Controle Negativo)
AS	Clareamento + Ascorbato de sódio a 20% por 60 min + Restauração
7D	Clareamento + Restauração após 7 dias

2.10. Acompanhamento e observação

O acompanhamento clínico dos pacientes foi realizado em um período de 6, 12, 18 e 24 meses, pelos mesmos avaliadores calibrados.²²

2.11. Avaliação da Sensibilidade

A avaliação da sensibilidade foi realizada no baseline (antes da realização dos procedimentos), após 14 dias, 6, 12, 18 e 24 meses. Para esta avaliação realizou-se isolamento relativo, e aplicação de uma bolinha de algodão com gás refrigerado em spray, Endo-ice® (Maquira, Indústria de Produtos Odontológicos S/A, Maringá, PR, Brasil) por 5 segundos. O teste foi realizado no centro da região vestibular dos dentes, sem acometer a região que possuía a LCNC. O nível de sensibilidade foi classificado de acordo com os critérios da FDI.²²

2.12. Critérios de avaliação

A avaliação foi realizada de acordo com os critérios da FDI²² (Quadro 3), e da USPHS²³ o qual é amplamente utilizado para avaliação de lesões de classe V. Os critérios da USPHS são subdivididos em alteração de cor, descoloração cavo-superficial, cáries secundárias, contorno anatômico, integridade marginal, textura superficial e fratura. Cada critério é classificado em: *alpha* (A); *bravo* (B); *charlie* (C) (Quadro 4). Os critérios da FDI são subdivididos em avaliação; estética, funcional e biológica. Cada critério é avaliado e classificado em cinco

tipos de escores de modo ordinal em: excelente, bom, suficiente, satisfatório e pobre. As características de cada escore seguem a nova padronização dos critérios de avaliação clínica para restaurações diretas e indiretas da Federação Mundial Dentária.²² A ferramenta e-calib foi utilizada para auxiliar na calibração dos avaliadores.²²

Foram utilizados na pesquisa apenas os critérios de avaliação, que se adequaram aos objetivos desta. Deste modo, os critérios do FDI como: compatibilidade de cor e translucidez (parte das propriedades estéticas); contorno oclusal, forma anatômica proximal, exame radiográfico e nível de satisfação do paciente (critérios funcionais); resposta periodontal, mucosa adjacente e saúde geral e bucal (propriedades biológicas), não foram utilizados

Quadro 3: *Critérios da Federação Dentária Internacional (FDI) e gradações utilizadas para avaliação clínica.*²²

Parâmetros avaliados	Categorias	Descrição
Manchamento Marginal	Muito bom	Sem manchamento superficial
	Bom	Leve manchamento facilmente removível
	Satisfatório	Manchamento moderado também presente em outros dentes, esteticamente aceitável
	Insatisfatório	Manchamento superficial inaceitável presente na restauração, outras intervenções são necessárias
	Pobre	Inaceitável, necessita de substituição
Recorrência de cárie, erosão e abfração	Muito bom	Sem cáries secundárias ou primárias; sem erosão; sem abrasão; sem abfração
	Bom	Pequena e localizada; Desmineralização; Erosão, Abrasão e Abfração sem necessidade de intervenção
	Satisfatório	Áreas maiores de lesão sem exposição de dentina; Desmineralização; Erosão, Abrasão e Abfração sem necessidade de intervenção
	Insatisfatório	Cáries com cavitação; Erosão em dentina; Abrasão e Abfração em dentina; Localizada e acessível, pode ser reparada
	Pobre	Cáries secundárias profundas ou dentina exposta, não acessível para reparo da restauração
Fraturas e retenção	Muito bom	Restauração sem fraturas ou trincas
	Bom	Pequena trinca
	Satisfatório	Duas ou mais pequenas trincas; pequenas fraturas (não afetando a integridade marginal)

	Insatisfatório	Fraturas maiores comprometendo a qualidade marginal, fratura com ou sem perda estrutural (menos da metade da restauração)
	Pobre	Parcial ou perda completa da restauração
Adaptação Marginal	Muito bom	Interface harmoniosa sem fendas ou descolorações
	Bom	Pequeno gap (50µm); microfratura marginal removível com polimento
	Satisfatório	Gap não removível (150µm); várias pequenas fraturas de esmalte e dentina
	Insatisfatório	Gap maior com possível exposição de dentina (250µm); fraturas danificando as margens; notável fratura de parede de esmalte ou dentina
	Pobre	Restauração solta, mas ainda dentro da cavidade
Brilho Superficial	Muito bom	Brilho comparável ao do esmalte
	Bom	Levemente rugosa não perceptível à distância
	Satisfatório	Superfície rugosa mas aceitável se recoberto com adesivo ou saliva
	Insatisfatório	Superfície áspera impassível de ser encoberto por saliva, polimento não suficiente para recuperá-la, outras intervenções são necessárias
	Pobre	Muito Rugosa, com retenção de placa inaceitável
Integridade dentária	Muito bom	Completamente íntegro
	Bom	Pequena perda de estrutura e ou linha de fratura em esmalte (< 150µm)
	Satisfatório	Pequena perda de estrutura e ou linha de fratura em esmalte (< 250µm), sem efeitos adversos
	Insatisfatório	Pequena perda de estrutura e ou linha de fratura em esmalte (< 250µm), exposição de dentina ou base
	Pobre	Fratura da restauração ou da cúspide
Forma anatômica	Muito bom	Forma normal
	Bom	Pequena deficiência de forma
	Satisfatório	Deficiência na forma, mas esteticamente aceitável
	Insatisfatório	Forma foi afetada esteticamente, inaceitável, correção é necessária
	Pobre	Forma insatisfatória ou perda, não há possibilidade de reparo, necessita de substituição
Sensibilidade pós-operatória	Muito bom	Sem sensibilidade; vitalidade normal
	Bom	Baixa sensibilidade por um curto período de tempo; vitalidade normal
	Satisfatório	Moderada sensibilidade; atrasada; sem reclamações subjetivas que não necessitam de tratamento
	Insatisfatório	Intensa sensibilidade; atrasada com sintomas subjetivos

	menores; sensibilidade negativa; intervenção necessária, mas não substituição
Pobre	Muito intensa; pulpíte ou dente não vital; endodontia necessária e substituição da restauração

Quadro 4: Critério modificado do Serviço Público de Saúde Americano (USPHS) e gradação utilizada para avaliação clínica.²³

Parâmetros avaliados	Categorias	Descrição
Descoloração marginal	<i>alpha</i>	Sem descoloração evidente da margem da restauração
	<i>bravo</i>	Leve pigmentação da margem da restauração; não penetrou em direção pulpar
	<i>charlie</i>	Pigmentação evidente sem possibilidade de polimento; penetrou em direção pulpar
Cáries Secundárias	<i>alpha</i>	A restauração é considerada livre de cárie; a restauração é uma continuação da forma anatômica existente adjacente à restauração.
	<i>bravo</i>	É detectada cárie secundária; evidência visual de descoloração entre a restauração e o dente
Fratura	<i>alpha</i>	A restauração está intacta
	<i>bravo</i>	Restauração está parcialmente retida
	<i>charlie</i>	Restauração está ausente
Integridade Marginal	<i>alpha</i>	Sem evidência visível de fendas na margem, a sonda exploradora não prende
	<i>bravo</i>	Sonda exploradora se prende em alguma falha na margem, sem exposição de dentina ou material de base
	<i>charlie</i>	Evidência visível de uma fenda na margem da restauração, com exposição de dentina ou material de base
Textura Superficial	<i>alpha</i>	Superfície lisa sem irritação dos tecidos adjacentes; semelhante ao esmalte polido
	<i>bravo</i>	Superfície opaca, leve rugosidade, superfície com irregularidades superficiais
	<i>charlie</i>	Irregularidades profundas estão presentes; Não é possível passar a sonda exploradora sem percepção de fratura
Forma Anatômica	<i>alpha</i>	A restauração apresenta uma correta anatomia, não desgastada; continuação da forma anatômica
	<i>bravo</i>	A restauração está desgastada, porém sem dentina exposta; superfície côncava é evidente
	<i>charlie</i>	Existe perda substancial de material, deixando dentina exposta

2.13. Análise Estatística

Os dados foram tabulados no programa Excel/2013 e analisados no programa Statistica 13.3. Foi realizada uma análise comparativa da efetividade do ascorbato de sódio, em relação ao grupo que sofreu o clareamento e o grupo controle. Foi realizado o teste de aderência à curva normal, para verificação da distribuição da amostra quanto a sua normalidade. Após realização do teste de Kolmogorov-Smirnov observou-se que a distribuição era normal, realizando-se o teste de análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas de modo a comparar a resistência adesiva das restaurações ao longo do tempo em relação aos outros grupos, ao nível de significância de 5%. Quando houve diferença estatística, o teste de Tukey *post hoc* foi realizado para verificar a similaridade entre os grupos ou tempos de acompanhamento. O teste de Kappa foi realizado para verificar a concordância entre examinadores inter e intra-grupos (K=0.80).

3. Resultados

Dos 58 pacientes apenas um sujeito da pesquisa apresentou desistência a partir do acompanhamento de 6 meses (mudou-se para outra cidade). O restante dos pacientes compareceu a todos os acompanhamentos.

A descrição, classificação e distribuição das lesões cervicais não cariosas estão apresentadas na Tabela 1. A maioria das lesões foi identificada nos pacientes entre 40 a 49 anos (46%), gênero feminino (64%) e no dente pré-molar (75%). A tabela 1 apresenta as características mais frequentes das lesões que foram: esclerose dentinária grau II (42%); angulação de 120º graus (55%); altura cérvico-incisal 2,5-4,0 mm (48%); largura méso-distal 3,0-4,0 mm (90%); profundidade menor ou igual à 1 mm (78%) e formato em pires (39%).

Tabela 1: *Distribuição e características das lesões cervicais não cariosas de acordo com o sujeito da pesquisa.*

Características dos sujeitos do estudo	n	%
Idade		
20-29	8	3,51
30-39	40	17,54
40-49	104	45,61

<i>50-59</i>	48	21,05
<i>60-70</i>	28	12,28
Gênero		
<i>Masculino</i>	84	36,84
<i>Feminino</i>	144	63,18
Dente		
<i>Incisivo</i>	18	7,89
<i>Canino</i>	38	16,67
<i>Pré-molar</i>	172	75,44
Grau de esclerose dentinária		
<i>1</i>	69	30,26
<i>2</i>	95	41,67
<i>3</i>	61	26,75
<i>4</i>	3	1,32
Formato do ângulo (°)		
<i>45°</i>	50	21,93
<i>90°</i>	54	23,68
<i>120°</i>	124	54,39
Altura cérvico-incisal (mm)		
<i><1.5</i>	20	8,77
<i>1.5-2.5</i>	89	39,04
<i>2.5-4.0</i>	109	47,81
<i>>4.0</i>	10	4,39
Largura méso-distal (mm)		
<i>1-2</i>	10	4,39
<i>3-4</i>	206	90,35
<i>5-6</i>	12	5,26
Profundidade (mm)		
<i>≤ 1</i>	177	77,63
<i>>1</i>	51	22,37
Formato		
<i>Plana</i>	60	26,32
<i>Pires</i>	88	38,60
<i>Cunha</i>	80	35,09
Total	228	100

Antes dos procedimentos restauradores, os pacientes apresentaram sensibilidade considerada satisfatória (40%), segundo os critérios da *FDI*.

Observou-se que logo após o procedimento restaurador houve uma redução da sensibilidade avaliada aos 14 dias e de modo decrescente nos respectivos retornos de 6, 12, 18 e 24 meses (Tabela 2). A análise de variância demonstrou haver diferença significativa em relação ao tempo ($p < 0.001$), observando-se que a sensibilidade pré-operatória foi significativamente diferente dos outros períodos de 14 dias, 6, 12, 18 e 24 meses. Contudo, não houve diferença significativa entre os diferentes tratamentos realizados ($p = 0.995$).

Tabela 2. Resultados do parâmetro de sensibilidade avaliado de acordo com o critério FDI em número (%)

Categorias	Pré-operatória ^a				14 dias ^b				6 meses ^c				12 meses ^c				18 meses ^c				24 meses ^c			
	CT	CR	AS	7D	CT	CR	AS	7D	CT	CR	AS	7D	CT	CR	AS	7D	RC	CR	AS	7D	CT	CR	AS	7D
Muito Bom	14 (6.1)	11 (4.8)	13 (5.7)	13 (5.7)	49 (21.5)	48 (21.1)	48 (21.1)	51 (22.4)	54 (23.7)	57 (25.0)	55 (24.1)	56 (24.6)	57 (25.0)	57 (25.0)	57 (25.0)	57 (25.0)	57 (25.0)	57 (25.0)	57 (25.0)	56 (24.6)	56 (24.6)	57 (25.0)	57 (25.0)	56 (24.6)
Bom	20 (8.8)	24 (10.5)	21 (9.2)	22 (9.6)	8 (3.5)	7 (3.1)	8 (3.5)	4 (1.8)	2 (0.8)	----	2 (0.9)	1 (0.4)	----	----	----	----	----	----	----	----	1 (0.4)	----	----	1 (0.4)
Satisfatório	23 (10.1)	22 (9.6)	23 (10.1)	22 (9.6)	----	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Insatisfatório	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	1 (0.4)	----	----	----	----
Pobre	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

CT-Controle Restauração; CR- Clareamento+Restauração Imediata; AS- Clareamento+Ascorbato por 60min+Restauração; 7D- Clareamento +Restauração após 7 dias. ^{a,b,c} indicam diferença significativa entre os períodos de acompanhamento através da análise post hoc de Tukey (p<0.05).

Segundo os critérios USPHS²³ apresentados na Tabela 3, observou-se um aumento gradual na ocorrência dos parâmetros avaliados com o passar do tempo. Aos 24 meses, a descoloração marginal 27 (11,8%) foi categorizada como *bravo* e, a integridade marginal, 48 casos (21,1%) como *bravo* e 2 casos (0,9%) como *charlie*.

Embora não tenha sido observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos aos 24 meses, os que apresentaram maiores alterações para os parâmetros pelo USPHS foram: CT com 14 (6.1%) categorizada como *bravo* para integridade marginal; CR com 10 (4.4%) para integridade marginal classificada como *bravo* e 8 (3.5%) para descoloração marginal classificada como *bravo*; AS com integridade marginal 15 (6.6%) categorizada como *bravo* e 9 (3.9%) para descoloração marginal classificada como *bravo*; 7D com 9 (3.9%) categorizada como *bravo* para integridade marginal e 4 (1.8%) classificada como *bravo* para descoloração marginal.

A análise de variância de medidas repetidas demonstrou significância para descoloração marginal e integridade marginal em relação ao tempo ($p < 0.001$), porém não houve diferença significativa em relação aos diferentes grupos com descoloração marginal ($p = 0.552$) e integridade marginal ($p = 0.415$). Na análise *post hoc* observou-se que aos 24 meses os resultados apresentaram diferenças significativas com relação aos acompanhamentos anteriores. Nenhuma restauração apresentou cárie secundária, alteração na forma anatômica e fratura. A mudança na textura superficial foi identificada em apenas 2 restaurações a partir de 12 meses, categorizadas como *bravo*, sem significância entre os diferentes grupos ($p = 0.573$).

Tabela 3. Resultados dos parâmetros avaliados em cada retorno de acordo com o critério USPHS em número (%)

USPHS		6m				12m				18m				24m			
Parâmetros avaliados		CT	CR	AS	7D												
Descoloração Marginal	<i>Alfa</i>	57 (25.0)	56 (24.6)	55 (24.1)	56 (24.6)	56 (24.6)	55 (24.1)	54 (23.7)	56 (24.6)	55 (24.1)	53 (23.2)	52 (22.8)	54 (23.7)	51 (22.4)	49 (21.5)	48 (21.1)	53 (23.2)
	<i>Bravo</i>	----	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (1.8)	5 (2.2)	3 (1.3)	6 (2.6)	8 (3.5)	9 (3.9)	4 (1.8)
	<i>Charlie</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Cáries Secundárias	<i>Alfa</i>	57 (25.0)															
	<i>Bravo</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
	<i>Charlie</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Forma Anatômica	<i>Alfa</i>	57 (25.0)															
	<i>Bravo</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
	<i>Charlie</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Integridade Marginal	<i>Alfa</i>	51 (22.4)	53 (23.2)	55 (24.1)	54 (23.7)	51 (22.4)	52 (22.8)	53 (23.2)	54 (23.7)	50 (21.9)	50 (21.9)	52 (22.8)	52 (22.8)	42 (18.4)	47 (20.6)	41 (18.0)	48 (21.1)
	<i>Bravo</i>	5 (2.2)	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (2.2)	5 (2.2)	4 (1.8)	3 (1.3)	6 (2.6)	7 (3.1)	5 (2.2)	5 (2.2)	14 (6.1)	10 (4.4)	15 (6.6)	9 (3.9)
	<i>Charlie</i>	1 (0.4)	----	----	----	1 (0.4)	----	----	----	1 (0.4)	----	----	----	1 (0.4)	----	1 (0.4)	----
Textura Superficial	<i>Alfa</i>	57 (25.0)	57 (25.0)	57 (25.0)	57 (25.0)	57 (25.0)	56 (24.6)										
	<i>Bravo</i>	----	----	----	----	----	1 (0.4)										
	<i>Charlie</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Fratura	<i>Alfa</i>	57 (25.0)															
	<i>Bravo</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
	<i>Charlie</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

CR- Clareamento+Restauração Imediata; AS- Clareamento+Ascorbato por 60min+Restauração; 7D- Clareamento +Restauração após 7 dias

A Tabela 4, que apresenta os critérios FDI, demonstrou que houve um aumento gradual das características analisadas com o passar do tempo. Aos 24 meses, foram categorizados como bom os parâmetros de manchamento marginal com 22 casos (9.6%), recorrência de abfração com 4 casos (1.8%) e adaptação marginal 42 casos (18.4%). Estas mesmas variáveis no último acompanhamento também foram classificadas como suficientes: 6 casos de manchamento marginal (2.6%), 2 casos de recorrência de abfração (0.9%) e 4 casos de adaptação marginal (1.8%). Porém igualmente relacionadas como insuficiente: 2 casos com recorrência de abfração (0.9%) e 2 casos como adaptação marginal (0.9%).

Aos 24 meses os grupos que obtiveram maiores alterações para os parâmetros do FDI foram: CT para recorrência de abfração com 2 casos (0.9%) categorizados como bom e 2 (0.9%) como insatisfatório; 5 (2.2%) para manchamento marginal categorizados como bom; 12 (5.3%) para adaptação marginal categorizado como bom. O grupo CR com 7 casos (3.1%) para manchamento marginal classificados como bom, 8 (3.5%) para adaptação marginal categorizados como bom. AS com 7 casos (3.1%) para manchamento marginal classificada como bom; 13 casos (5.7%) adaptação marginal categorizada como bom. 7D apresentou 3 casos (1.3%) para manchamento marginal classificados como bom; 9 (3.9%) classificados como bom para adaptação marginal.

Na ANOVA para recorrência de cáries, erosão e abfração observou-se significância em relação ao tempo ($p= 0.005$), porém não houve diferença em relação aos grupos ($p= 0.189$). Em análise *post hoc* observou-se que a partir dos 18 meses até os 24 meses houve uma diferença significativa nos resultados obtidos em relação aos meses anteriores. Os critérios, manchamento marginal e adaptação marginal demonstraram significância em relação ao tempo ($p=0.000$), no entanto não foram significativos em relação aos grupos para manchamento marginal ($p= 0.316$) e para adaptação marginal ($p= 0.696$). Em análise *post-hoc* foi observado que os 24 meses apresentaram diferenças significativas com relação aos outros períodos de avaliação.

Os critérios brilho superficial, forma de contorno, fraturas e retenção não

apresentaram variância até o acompanhamento de 24 meses. A variável integridade dentária não apresentou significância em relação ao tempo ($p=0.308$) ou aos diferentes grupos ($p= 0.573$).

As figuras 2 a 5 demonstraram o aspecto clínico dos parâmetros de adaptação marginal, manchamento marginal, integridade marginal, recorrência de abfração e descoloração marginal após acompanhamento de 24 meses.

Tabela 4. Resultados dos parâmetros avaliados em cada retorno de acordo com o critério FDI em número (%)

Critério FDI		6m				12m				18m				24m			
Parâmetros avaliados		CT	CR	AS	7D												
Manchamento Marginal	Muito Bom	57 (25.0)	56 (24.6)	55 (24.1)	56 (24.6)	56 (24.6)	54 (23.7)	54 (23.7)	56 (24.6)	55 (24.1)	52 (22.8)	51 (22.4)	56 (24.6)	50 (21,9)	49 (21,5)	48 (21,1)	53 (23.2)
	Bom	----	1 (0.4)	2 (0.9)	----	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	----	2 (0.9)	5 (2.2)	6 (2.6)	----	5 (2.2)	7 (3.1)	7 (3.1)	3 (1.3)
	Satisfatório	----	----	----	1 (0.4)	----	----	----	1 (0.4)	----	----	----	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
	Insatisfatório	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
	Pobre	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Recorrência de cáries, erosão e abfração	Muito Bom	56 (24.6)	57 (25.0)	57 (25.0)	57 (25.0)	56 (24.6)	57 (25.0)	57 (25.0)	57 (25.0)	55 (24.1)	57 (25.0)	57 (25.0)	56 (24.6)	53 (23.2)	57 (25.0)	55 (24.1)	55 (24.1)
	Bom	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	1 (0.4)	2 (0.9)	----	1 (0.4)	1 (0.4)
	Satisfatório	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	1 (0.4)	1 (0.4)
	Insatisfatório	1 (0.4)	----	----	----	1 (0.4)	----	----	----	2 (0.9)	----	----	----	2 (0.9)	----	----	----
	Pobre	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Fraturas e retenção	Muito Bom	57 (25.0)	56 (24.6)														
	Bom	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	1 (0.4)
	Satisfatório	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
	Insatisfatório	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
	Pobre	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Adaptação marginal	Muito Bom	51 (22.4)	53 (23.2)	55 (24.1)	54 (23.7)	50 (21.9)	52 (22.8)	52 (22.8)	54 (23.7)	50 (21.9)	50 (21.9)	52 (22.8)	53 (23.2)	43 (18.9)	48 (21.1)	42 (18.4)	47 (20.6)

	Bom	5 (2.1)	4 (1.7)	2 (0.9)	3 (1.3)	6 (2.6)	5 (2.2)	5 (2.2)	3 (1.3)	6 (2.6)	7 (3.1)	5 (2.2)	3 (1.3)	12 (5.3)	8 (3.5)	13 (5.7)	9 (3.9)
	Satisfatório	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	----
	Insatisfatório	1 (0.4)	----	----	----	1 (0.4)	----	----	----	1 (0.4)	----	----	----	1 (0.4)	----	1 (0.4)	1 (0.4)
	Pobre	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Brilho superficial	Muito Bom	57 (25.0)	57 (25.0)	57 (25.0)	57 (25.0)	56 (24.6)	57 (25.0)	56 (24.6)									
	Bom	----	----	----	----	1 (0.4)	----	1 (0.4)									
	Satisfatório	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
	Insatisfatório	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
	Pobre	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Integridade dentária	Muito Bom	56 (24.6)	57 (25.0)	56 (24.6)	56 (24.6)												
	Bom	----	----	1 (0.4)	----	----	----	1 (0.4)	----	----	----	1 (0.4)	----	----	----	1 (0.4)	1 (0.4)
	Satisfatório	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
	Insatisfatório	1 (0.4)	----	----	----												
	Pobre	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Forma anatômica	Muito Bom	57 (25.0)															
	Bom	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
	Suficiente	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
	Insatisfatório	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
	Pobre	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

CR- Clareamento+Restauração Imediata; AS- Clareamento+Ascorbato por 60min+Restauração; 7D- Clareamento +Restauração após 7 dias

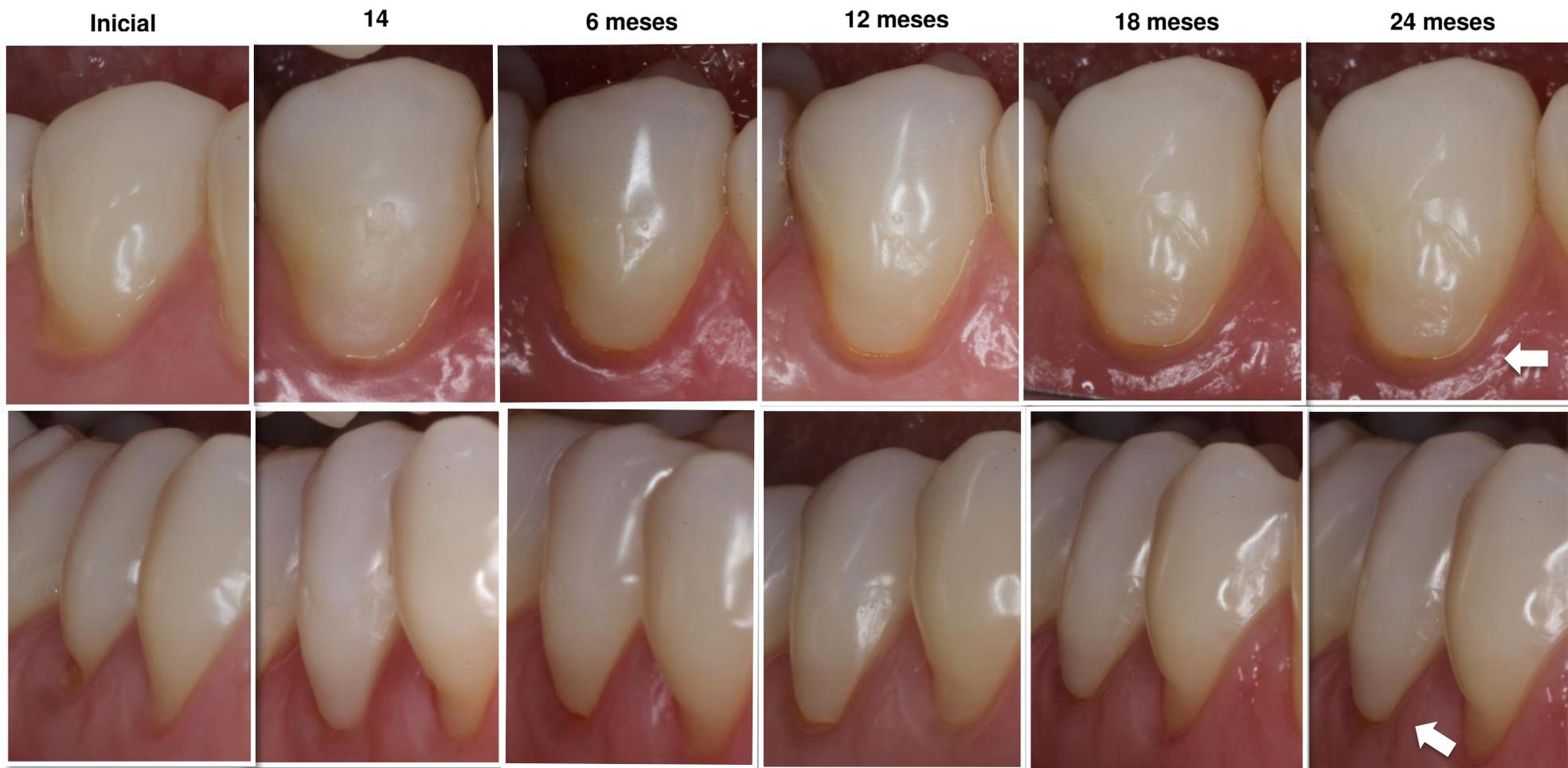


Figura 2. Acompanhamento de 24 meses da restauração cervical (AS) no dente 45. Recorrência de abfração considerada como satisfatória pelo critério (FDI), Adaptação marginal- insatisfatória (FDI) e Integridade marginal- charlie (USPHS).



Figura 3. Acompanhamento de 24 meses das restaurações cervicais nos dentes 14 (7D) e 15 (AS). Manchamento marginal- satisfatório (FDI) e descoloração marginal- bravo (USPHS)

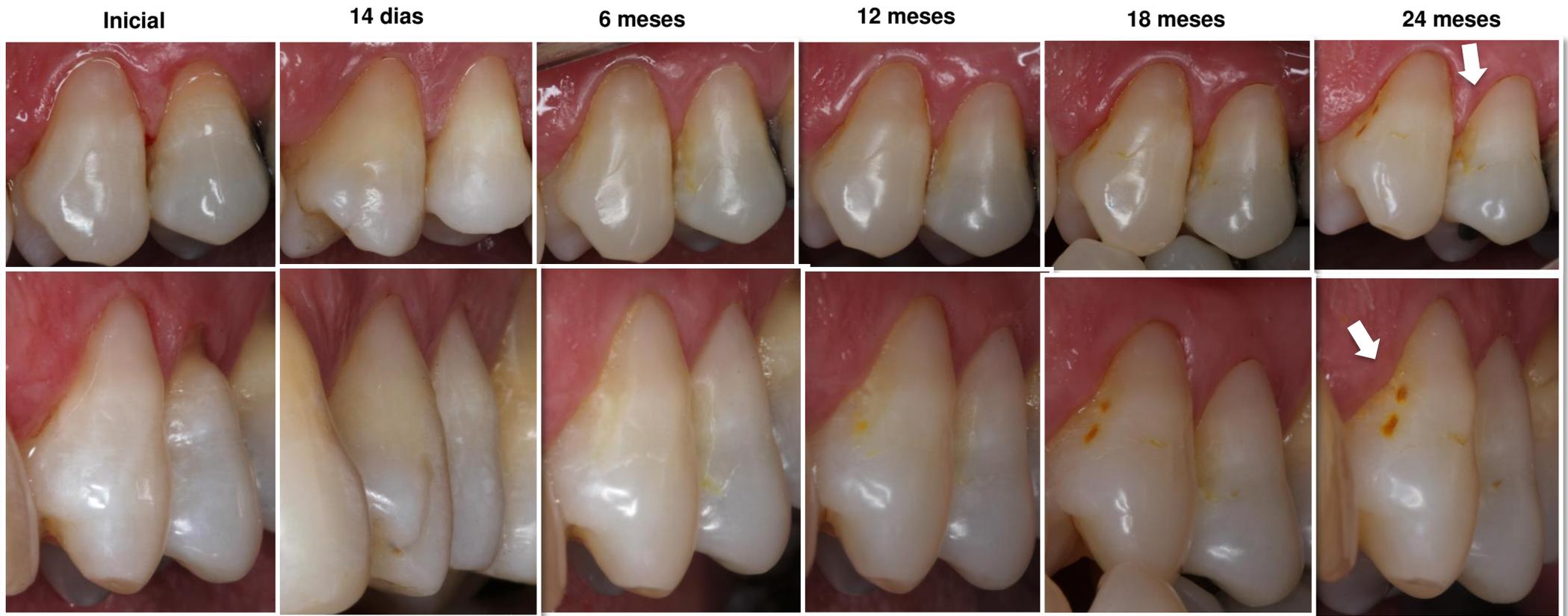


Figura 4: Acompanhamento de 24 meses das restaurações cervicais nos dentes 24 (7D) e 25 (AS) Manchamento superficial, adaptação marginal-bom (FDI). Integridade marginal e descoloração marginal- bravo (USPHS).

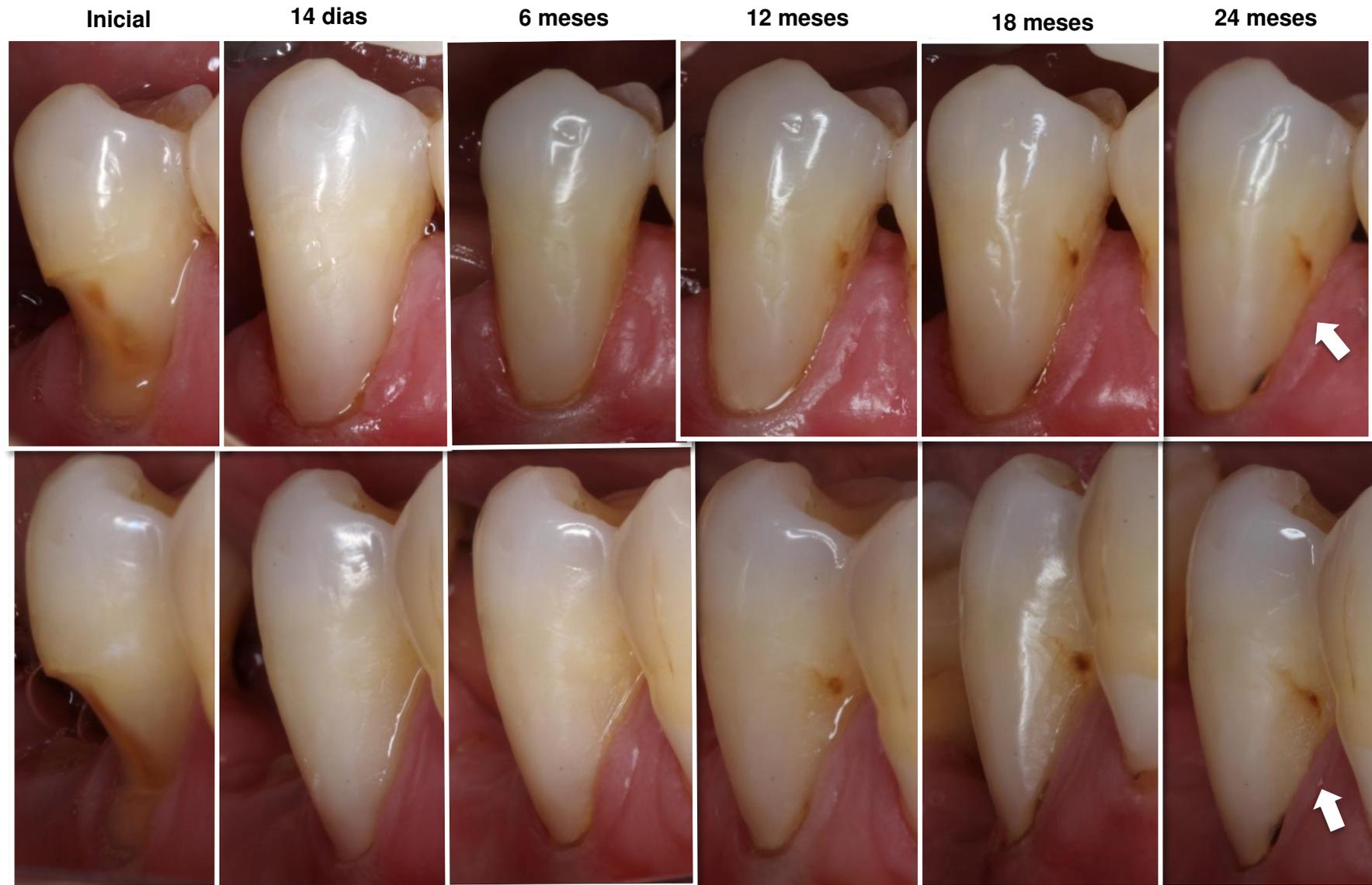


Figura 5: Acompanhamento de 24 meses da restauração cervical (7D) no dente 45. Mancharmento marginal-bom (FDI), adaptação marginal- suficiente (FDI). Descoloração marginal- bravo (USPHS) Integridade marginal- bravo (USPHS)

4. Discussão

No presente estudo a hipótese nula foi aceita uma vez que não houve diferença no comportamento clínico das restaurações cervicais realizadas em dentes recém clareados, submetidos ou não ao uso do ascorbato de sódio a 20% como agente antioxidante, no período de avaliação de 2 anos.

No período de avaliação de 24 meses, este estudo clínico não confirmou os resultados encontrados *in vitro*^{6,7,17,24} e *in situ*⁸ que demonstraram haver redução na resistência adesiva do esmalte quando procedimentos adesivos foram realizados imediatamente após o clareamento dentário. Isso tem sido atribuído, especialmente pela presença do peróxido de hidrogênio residual nos espaços inter prismáticos, assim como nos túbulos dentinários, bloqueando a infiltração do adesivo nas estruturas dentárias, como também inibindo a polimerização.^{25,26,27} A menor resistência adesiva do esmalte após o clareamento pode estar também relacionada ao fato do agente clareador reduzir o conteúdo mineral levando ao aumento da rugosidade e redução da microdureza superficial.^{8,28,29} A literatura tem mostrado ainda que a aplicação de agentes clareadores leva à desnaturação das proteínas da dentina pela ação oxidante e pode causar uma alteração na proporção dos componentes orgânicos e inorgânicos da estrutura dentária.^{30,31}

Agentes antioxidantes, como o ascorbato de sódio,⁹ catalase,²⁹ fosfato de ascorbato de sódio,³² hidroxianisol butilado,³³ ácido ascórbico, vitamina E³⁴ ou a própria saliva⁸ têm sido testados como possíveis alternativas para restabelecer a resistência adesiva do esmalte dentário logo após a realização do clareamento quando são necessários procedimentos restauradores imediatos.

A aplicação do ascorbato de sódio logo após o uso de agentes clareadores com ação oxidante, pode criar um ambiente favorável para a atividade das metaloproteinases (MMPs). A exposição dessas proteases a uma queda de pH seguida da neutralização promovida pelo uso do antioxidante pode aumentar sua atividade proteolítica por inativar os inibidores das MMPs.³⁵ Porém, um estudo recente demonstrou que embora o clareamento tenha

causado a ativação das MMPs, o ascorbato de sódio não interferiu na atividade proteolítica destas enzimas ou na resistência adesiva à dentina de terceiros molares humanos previamente clareados.³⁶ A redução da microinfiltração em dentes submetidos ao clareamento externo com peróxido de carbamida a 10%³⁷ ou interno³⁸ e restaurados com resina composta foi observada *in vitro* apenas quando o uso do ascorbato de sódio foi combinado com um agente surfactante ou com a catalase. A catalase auxilia na eliminação do peróxido de hidrogênio residual, favorecendo o restabelecimento da adesão após a realização do clareamento interno.³⁹ Géis com surfactante podem ser mais efetivos, uma vez que agem como agente umectante da superfície permitindo que o produto seja melhor difundido.⁴⁰

Outro aspecto a ser avaliado é que o aumento da resistência adesiva tem demonstrado ser proporcional ao tempo de ação do agente antioxidante.^{33,42} Briso et al. (2014)⁴² observaram que o uso do ascorbato de sódio a 10% aplicado por 10 min diretamente na dentina, foi capaz de aumentar significativamente a espessura da camada híbrida, o comprimento dos tags de resina e restabelecer os valores de resistência adesiva à dentina apenas quando aplicado após o clareamento com peróxido de carbamida a 10%. O mesmo não ocorreu quando os dentes foram clareados com peróxido de hidrogênio à 35%. Isto pode ter ocorrido devido à alta concentração do clareador de consultório, sugerindo-se que o tempo de utilização do ascorbato de sódio à 10% não foi suficiente para reverter totalmente os efeitos adversos ocasionados pelo clareamento. Corroborando esse achado, Zhang et al. (2020)⁴³ demonstraram que a resistência adesiva do esmalte clareado com peróxido de hidrogênio à 35% somente atingiu valores similares ao grupo controle, após o uso do ascorbato de sódio a 10% por 120 minutos, tempo esse que limita a sua aplicação clínica. Assim, alguns autores têm recomendado o uso do ascorbato de sódio a 20% para completa inativação dos radicais formados pelo peróxido de hidrogênio à 35%.³ Além disso, quando comparado ao ascorbato de sódio a 10% verificou-se que a concentração de 20% apresentava uma melhora na estabilidade do produto e no restabelecimento da resistência adesiva do esmalte recém-clareado.²⁴ No presente estudo o tempo utilizado foi de 60 minutos, já que a liberação do fármaco é mais lenta quando se encontra na forma em gel.²⁴

O presente estudo foi pioneiro em avaliar o efeito do ascorbato de sódio a 20% aplicado por 60 minutos, no comportamento clínico de restaurações cervicais em dentes recém clareados. Além disso, a fim de avaliar o efeito antioxidante da saliva também foi testado o tempo de espera de 7 dias após o clareamento para se realizar a restauração. A saliva, em estudos *in situ*, mostrou ser capaz de reverter as alterações ocasionadas na estrutura dentária pelos agentes clareadores, sendo um antioxidante natural.^{8,29}

Clinicamente, os efeitos do clareamento e dos antioxidantes ascorbato de sódio e saliva na adesão de restaurações cervicais foram avaliados indiretamente nos acompanhamentos de 6, 12, 18 e 24 meses por meio dos parâmetros de descoloração e integridade marginais (critérios do USPHS) e retenção, manchamento e adaptação marginais (critérios da FDI).

Uma revisão sistemática publicada em 2017⁴⁵, comparando os efeitos dos antioxidantes na resistência adesiva de restaurações após o clareamento dentário demonstrou controvérsias entre os achados. Contudo, concluiu-se que o uso de antioxidantes após o clareamento melhora a resistência de união independente do tipo, forma, concentração e tempo de aplicação e que diferentes sistemas adesivos podem afetar na resistência adesiva após utilização dos antioxidantes.⁴⁵

O tipo do adesivo utilizado para restauração após o clareamento dentário, também têm sido objeto de estudo.⁴⁵ A alteração na resistência adesiva após o clareamento dentário parece ocorrer em todos os sistemas adesivos de 3 passos (*etch-and-rinse*) ou autocondicionantes (*self-etching*).^{46,47}

Alguns estudos demonstraram que os adesivos à base de acetona podem reverter o efeito negativo do clareamento na força de união ao esmalte. Da mesma forma, o etanol também presente nos adesivos tem demonstrado aumentar a resistência adesiva, ao reduzir a quantidade de água presente na superfície, principalmente na presença da dentina. Os adesivos à base de álcool possuem maior força de ligação quando comparados aqueles à base de acetona, pois o mesmo realiza uma interação com a água e o oxigênio, revertendo os efeitos negativos do oxigênio.^{48,49} Este estudo utilizou-se de um adesivo universal autocondicionante Single Bond Universal® (3M ESPE), que é um

adesivo à base de etanol e água, optando-se pela técnica do condicionamento seletivo do esmalte.

Um estudo clínico avaliando o comportamento de restaurações realizadas com o adesivo universal multiuso Scotch-Bond™ Universal (3M ESPE), demonstrou significância para o critério adaptação marginal (considerado bom pelo FDI e *bravo* pelo USPHS) a partir dos 18 meses ($p < 0.05$), contudo, não demonstrou alteração significativa para retenção, sensibilidade pós-operatória e descoloração marginal.²¹ Outro estudo clínico que avaliou a efetividade das restaurações adesivas utilizando-se de adesivos *self-etching*, utilizando-se ou não do condicionamento seletivo do esmalte, também demonstrou significância quanto a avaliação da descoloração marginal a partir dos 18 meses, porém não demonstrou significância mesmo no acompanhamento de 24 meses para retenção, integridade marginal, cáries secundárias e sensibilidade pós-operatória.⁵⁰

No período de acompanhamento de 24 meses no presente estudo não foram observadas perdas de restaurações por falha adesiva. Uma revisão sistemática e meta-análise demonstraram que a realização de um condicionamento ácido seletivo na região no esmalte previamente ao sistema adesivo autocondicionante em LCNCs promove uma melhora no comportamento clínico das restaurações cervicais, o que proporciona uma maior longevidade, comprovada pela menor perda das restaurações por falha adesiva, após 3 anos de acompanhamento.⁵¹

Em 1971, foram descritos os critérios para avaliação clínica de materiais restauradores, sendo utilizados no Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, denominados critérios USPHS.⁵² O método USPHS, é qualificado em três escores e mais tarde expandido para quatro níveis de classificação: *alfa*, *bravo*, *charlie* e *delta*.⁵⁴

Em 2007, surgem novos critérios, com maior número de categorias sendo aprovados pelo Federação Dentária Internacional (FDI), sendo deste modo assim denominados. O FDI foi baseado no USPHS, contudo possui cinco parâmetros em uma escala ordinal crescente, sendo estas características

subdivididas em três grandes grupos: propriedades estéticas, funcionais e biológicas.²²

Estes dois métodos são os mais utilizados mundialmente para avaliação clínica de restaurações. No entanto, poucos estudos têm utilizado o critério do FDI, a maioria dos estudos de avaliações clínicas têm ainda se baseado no critério do USPHS, e pesquisas que utilizaram ambos os critérios^{21,54,55} demonstraram que o critério do FDI é mais sensível na identificação de diferenças das restaurações que o USPHS.

O nosso estudo também demonstrou que o critério do FDI foi mais sensível, pois o parâmetro recorrência de cáries, erosão e abfração permitiu anotar os casos onde houve reincidência do processo. Deste modo, a partir dos 18 meses foi possível identificar a recorrência de abfração. Adicionalmente, devido ao fato do FDI possuir mais categorizações, cinco ao invés de três do USPHS, suas avaliações se tornam mais minuciosas e críticas pois incluem critérios intermediários a muito bom (*alfa*), satisfatório (*bravo*) e pobre (*charlie*).

De acordo com os critérios USPHS avaliados, houve maior percentual para descoloração marginal e integridade marginal aos 24 meses com diferença significativa com relação aos períodos de avaliação anteriores. Quando o critério FDI foi usado, observou-se além da significância para o manchamento marginal e adaptação marginal aos 24 meses, a recorrência de abfração já a partir dos 18 meses. A recorrência de abfração pode estar relacionada à característica da amostra. No presente estudo, a maior parte dos voluntários com LCNC, apresentava entre 40 e 49 anos de idade (104; 45,61%), no entanto, destacou-se também números representativos nas faixas etárias de 50-59 (48; 21,05%) e de 30 à 39 (40; 17,54%). Resultados similares foram observados num estudo clínico que avaliou a performance de um adesivo universal, com acompanhamento de 18 meses.²¹ Os pacientes que possuíam as LCNCs tinham, em sua maioria, idades prevalentes nas faixas etárias de 30 a 39 anos (12; 30,77%) e de 40 a 49 anos (12; 30,77%). O dente que sofreu maior ocorrência de LCNC em nosso estudo foi o pré-molar (172; 75,44%). Porcentagem similar foi observada em estudos clínicos que testaram a resistência de diferentes materiais restauradores em LCNCs.^{21,50} Nossos achados ainda são condizentes

com os resultados de um estudo transversal de 2009, realizado com 95 pacientes, 671 LCNCs, o qual verificou os fatores associados com a ocorrência destas lesões. Este estudo concluiu que a idade média mais prevalente foi de 51 anos, sendo a faixa etária mais prevalente de 40-59 anos (64%) e o dente mais acometido o primeiro pré-molar.⁵⁶

Um fator que pode contribuir para a recorrência de abfração é a tensão flexural que age alterando a estrutura do esmalte fino e da dentina subjacente, por meio da fadiga cíclica, levando à trincas e fraturas.^{56,57}

No presente estudo a avaliação da sensibilidade foi realizada no pré e no pós operatório aos 14 dias, 6, 12, 18 e 24 meses. O critério (FDI), indica apenas a avaliação pós operatória, contudo, decidiu-se por realizar esta análise comparativa a fim de identificar se havia uma melhora na sensibilidade, relatada pelos pacientes após a realização do procedimento restaurador. Desta forma, a realização do teste 14 dias após a confecção da restauração seria capaz de identificar possíveis alterações na sensibilidade que poderiam ter sido provocadas pela realização do clareamento. Confirmou-se por meio da ANOVA que houve diferença significativa na sensibilidade em relação ao tempo ($p=0.000$), sendo a sensibilidade pré-operatória significativamente mais intensa que nos outros períodos de avaliação (14 dias, 6, 12, 18 e 24 meses). Observa-se que uma comparação com outros achados da literatura não foi possível, por este ser o único estudo clínico que realizou avaliação das restaurações cervicais após a realização de clareamento.

Dentre as limitações do presente estudo pode-se dizer que o acompanhamento de 24 meses das restaurações, é ainda um período curto para julgar o efeito do clareamento e ação do agente antioxidante no comportamento clínico destas restaurações em longo prazo. Para a avaliação da retenção das restaurações são necessários períodos de acompanhamento mais longos, como demonstrado em outros estudos, com acompanhamentos de 4 a 5 anos.^{58,59,60,61} Vale a pena ressaltar que todos os critérios que demonstraram diferença significativa ao longo dos períodos de avaliação apontavam apenas pequenas alterações nas restaurações que permaneciam satisfatórias e sem necessidade de intervenção após 2 anos da sua confecção.

5. Conclusão

Podemos concluir que até o período de avaliação de 24 meses não foi possível verificar diferenças no comportamento clínico de restaurações cervicais realizadas em dentes recém clareados, submetidos ou não ao uso do ascorbato de sódio a 20% como agente antioxidante.

As alterações marginais (presença de manchamento, perda da integridade, descoloração e falha na adaptação da restauração) identificadas aos 24 meses de forma significativa com relação aos acompanhamentos anteriores, foram consideradas leves e sem a necessidade de intervenção. A partir dos 18 meses de avaliação já foi possível identificar a recorrência de abfração em alguns casos.

Referências bibliográficas

1. Pavicic DK, Kolceg M, Lajnert V, Pavlic A, Brumini M, Spalj S (2018) Changes in Quality of Life Induced by Tooth Whitening are Moderated by Perfectionism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *International Journal of Prosthodontics*. **31(4)** 394–396.
2. Kwon SR, Wertz PW (2015) Review of the Mechanism of Tooth Whitening. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. **27(5)** 240-57.
3. Barcellos DC, Benetti P, Fernandes Júnior VVB, & Valera MC (2010) Effect of carbamide peroxide bleaching gel concentration on the bond strength of dental substrates and resin composite *Operative Dentistry* **35(4)** 463-469.
4. Freire A, Souza EM, De Menezes Caldas DB, Rosa EA, Bordin CF, De Carvalho RM, & Vieira S (2009) Reaction kinetics of sodium ascorbate and dental bleaching gel *Journal of Dentistry* **37(12)** 932-936.
5. Titley KC, Torneck CD, Smith DC, Chernecky R, & Adibfar A (1991) Scanning electron microscopy observations on the penetration and structure of resin tags in bleached and unbleached bovine enamel. *Operative Dentistry* **17(2)** 72-75.
6. Machado JS, Cândido MS, Sundfeld RH, De Alexandre RS, Cardoso JD, & Sundfeld ML (2007) The influence of time interval between bleaching and enamel bonding *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* **19(2)** 111-118.
7. Barbosa CM, Sasaki RT, Florio FM, & Basting RT (2008) Influence of time on bond strength after bleaching with 35% hydrogen peroxide *Journal of Contemporary Dental Practice* **9(2)** 81-88.
8. Nour El-din AK, Miller BH, Griggs JA, & Wakefield C (2006) Immediate bonding to bleached enamel *Operative Dentistry* **31(1)** 106-114.
9. Miranda TAM, Moura SK, Amorim VHO, Terada RSS, & Pascotto RC (2013) Influence of exposure time to saliva and antioxidant treatment on bond strength to enamel after tooth bleaching: an *in situ* study *Journal of Applied Oral Science* **21(6)** 567-574.
10. Comlekoglu ME, Gokce B, Kaya AD, Turkun M, & Ozpinar B (2010) Reversal of reduced bond strength after bleaching *General Dentistry* **58(3)** 258-263.
11. Cavalli V, Reis AF, Giannini M, & Ambrosano GM (2001) The effect of elapsed time following bleaching on enamel bond strength of resin composite *Operative Dentistry* **26(6)** 597-602.

12. Uysal T, Basciftci FA, Uflümez S, Sari Z, & Büyükerkmen A. Can previously bleached teeth be bonded safely? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* **123** (6) 628-632.
13. Dabas D, Patil AC, & Uppin VM (2011) Evaluation of the effect of concentration and duration of application of sodium ascorbate hydrogel on the bond strength of composite resin to bleached enamel *Journal of Conservative Dentistry* **14**(4) 356-360.
14. Unlu N, Cobankara FK, & Ozer F (2008) Effect of elapsed time following bleaching on the shear bond strength of composite to enamel *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied in Biomaterials* **84**(2) 363-368.
15. Murad CG, De Andrade SN, Disconzi LR, Munchow EA, Piva E, Pascotto RC, & Moura SK (2016) Influence of 10% sodium ascorbate gel application time on composite bond strength to bleached *Acta Biomaterialia Odontologica Scandinavica* **2**(1) 49-54.
16. Kunt GE, Yimaz N, Sen S, & Dede DO (2011) Effect of oxidant treatment on the shear bond strength of composite resin to bleached enamel *Acta Odontologica Scandinavica* **69**(5) 287-291.
17. Lima AF, Fonseca FMS, Freitas MS, Palialol ARM, Aguiar FHB, & Marchi GM (2011) Effect of bleaching treatment and reduced application time of an antioxidant on bond strength to bleached enamel and subjacent dentin *The Journal of Adhesive Dentistry* **13**(6) 537-542.
18. Kaya AD, Turkun M, & Arici M (2008) Reversal of compromised bonding in bleached enamel using antioxidant gel *Operative Dentistry* **33**(4) 441-447.
19. Schulz KF, Altman DG, & Moher D (2010) CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials *PLoS Med* **7**(3) e1000251.
20. Luque-Martinez IV, Mena-Serrano A, Muñoz MA, Hass V, Reis A, & Loguercio AD (2013) Effect of bur roughness on bond to sclerotic dentin with self-etch adhesive systems *Operative Dentistry* **38**(1) 39-47.
21. Swift EJ, Perdigão Júnior J, Heymann HO, Wilder AD, Bayne Júnior SC, May KN, Sturdevant JR, & Roberson TM (2001) Eighteen-month clinical evaluation of a filled and unfilled dentin adhesive *Journal of Dentistry* **29**(1) 1-6.
22. Perdigão J, Kose C, Mena-Serrano AP, De Paula EA, Tay LY, Reis A, & Loguercio AD (2014) A new universal simplified adhesive: 18-month clinical evaluation *Operative Dentistry* **39**(2) 113-27.
23. Hickel R, Peschke A, Tyas M, Mjor I, Bayne S, Peters M, Hiller KA, Randall

- R, Vanherle G, & Heintze SD (2010) FDI World Dental Federation: clinical criteria for the evaluation of direct and indirect restorations—update and clinical examples *Journal of Adhesive Dentistry* **12(4)** 259-272.
24. Barnes DM, Blank LW, Gingell JC, & Gilner PP (1995) A clinical evaluation of a resin-modified glass ionomer restorative material *Journal of the American Dental Association* **126(9)** 1245–1253.
25. Murad CG (2014) Preparação e Caracterização de Hidrogéis contendo Ascorbato de Sódio e seu Efeito sobre a Resistência Adesiva do Esmalte Submetido a Clareamento Dental. Tese (Doutorado em Dentística) - Universidade Norte do Paraná (UNOPAR) Londrina, Paraná.
26. Rueggeberg FA, & Margeson DH (1990) The effect of oxygen inhibition on an unfilled/filled composite system *Journal of Dental Research* **69(10)** 1652–1658.
27. Lai SC, Mak YF, Cheung GS, Osorio R, Toledano M, Carvalho RM, Tay FR, & Pashley DH (2001) Reversal of compromised bonding to oxidized etched dentin *Journal of Dental Research* **80(10)** 1919-1924.
28. Türkün, M, & Kaya AD (2004) Effect of 10% sodium ascorbate on the shear bond strength of composite resin to bleached bovine enamel *Journal of Oral Rehabilitation* **31(12)** 1184–1191.
29. Attin T, Schmidlin PR, Wegehaupt F, & Wiegand A (2009) Influence of study design on the impact of bleaching agents on dental enamel microhardness: a review *Dental Materials Journal* **25(2)** 143-57.
30. Torres CR, Koga AF, & Borges AB (2006) The effects of anti-oxidant agents as neutralizers of bleaching agents on enamel bond strength *Brazilian Journal Oral Sciences* **5(16)** 971-976.
31. Ho S, & Goerig AC (1989) An in vitro comparison of different bleaching agents in the discoloured tooth *Journal of Endodontics* **15(3)** 106–111.
32. Ubaldini AL, Baesso ML, Medina Neto A, Sato F, Bento AC, & Pascotto RC (2013) Hydrogen peroxide diffusion dynamics in dental tissues *Journal of Dental Research* **92(7)** 661-665.
33. da Silva AP, Lima AF, Cavalcanti AN, & Marchi GM (2010) Effects of 3% sodium ascorbyl phosphate on the hardness and bond strength of human enamel bleached with 10% carbamide peroxide *General dentistry* **58(4)** e174-178.
34. Kaya AD, & Türkün M (2003) Reversal of dentin bonding to bleached teeth *Operative Dentistry* **28(6)** 825-829.
35. Sasaki RT, Flório FM, & Basting RT (2009). Effect of 10% sodium ascorbate and 10% alpha-tocopherol in different formulations on the shear bond

strength of enamel and dentin submitted to a home-use bleaching treatment *Operative Dentistry* **34(6)** 746-52.

36. Carrilho MR (2012). Can exogenous protease inhibitors control dentin matrix degradation? *Journal of Dental Research* **91(12)** 1099–1102.
37. Nascimento GCR, Ribeiro MES, Guerreiro MYR, de Souza Cruz EL, Pinheiro JJV, & Loretto SC (2019) Effect of sodium ascorbate on bond strength and metalloproteinases activity in bleached dentin *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry* **2019(11)** 259-265.
38. Han Y, Mo S, Jiang L, & Zhu Y (2014) Effects of antioxidants on the microleakage of composite resin restorations after external tooth bleaching *European Journal of Dentistry* **8(2)** 147-153.
39. Moosavi H, Moghaddas MJ, Ghoddsi J, & Rajabi O (2010) Effects of two antioxidants on the microleakage of resin-based composite restorations after nonvital bleaching *Journal of Contemporary Dental Practice* **11(6)** e033-40.
40. Rotstein I (1993) Role of catalase in the elimination of residual hydrogen peroxide following tooth bleaching *Journal of Endodontics* **19(11)** 567-569.
41. Feinman RA, Madray G, & Yarborough D (1991) Chemical, optical, and physiologic mechanisms of bleaching products: a 1210 review. *Practical periodontics and aesthetic dentistry* **3(2)** 32–36.
42. Camps J, Pommel L, Aubut V, & About I (2010) Influence of acid etching on hydrogen peroxide diffusion through human dentin *American Journal of Dentistry* **23(30)** 168-170.
43. Briso AL, Rahal V, Sundfeld RH, dos Santos PH, & Alexandre RS (2014) Effect of sodium ascorbate on dentin bonding after two bleaching techniques *Operative Dentistry* **39(2)** 195-203.
44. Zhang H, Shao S, Du A, Wang Y, Cheng B, & Zhang Z (2020) Comparative Evaluation of Two Antioxidants on Reversing the Immediate Bond Strength of Bleached Enamel: In Vitro Study *Medical Science Monitor* **22 (26)** e920481.
45. Feiz A, Mosleh H, & Nazeri R (2017) Evaluating the effect of antioxidant agents on shear bond strength of tooth-colored restorative materials after bleaching: A systematic review (2017) *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* **71** 156-164.
46. Khoroushi M, & Saneie T (2012) Post-bleaching application of an antioxidant on dentin bond strength of three dental adhesives *Dental Research Journal* **9(1)** 46-53.
47. Miyazaki M, Sato H, Sato T, Moore BK, & Platt JA (2004) Effect of a whitening agent application on enamel bond strength of self-etching primer systems

American Journal of Dentistry **17(3)** 151-155.

48. Moule CA, Angelis F, Kim GH, Le S, Malipatil S, Foo MS, Burrow MF, & Thomas D (2007) Resin bonding using an all-etch or self-etch adhesive to enamel after carbamide peroxide and/or CPP-ACP treatment *Australian Dental Journal* **52(2)** 133-137.
49. Barghi N, & Godwin JM (1994) Reducing the adverse effect of bleaching on composite-enamel bond *Journal of Esthetic Dentistry* **6(4)** 157-61.
50. Montalvan E, Vaidyanathan TK, Shey Z, Janal MN, & Caceda JH (2006) The shear bond strength of acetone and ethanol-based bonding agents to bleached teeth *Pediatric Dentistry Journal* **28(6)** 531- 536.
51. Pena CE, Rodrigues JA, Ely C, Giannini M, & Reis AF (2016) Two-year Randomized Clinical Trial of Self-etching Adhesives and Selective Enamel Etching *Operative Dentistry* **41(3)** 249-57.
52. Szesz A, Parreiras S, Reis A, & Loguercio A (2016) Selective enamel etching in cervical lesions for self-etch adhesives: A systematic review and meta-analysis *Journal of Dentistry* **53** 1-11.
53. Cvar JF, & Ryge G (1971) Reprint of criteria for the clinical evaluation of dental restorative materials *Clinical Oral Investigations* **9(4)** 215-232.
54. Bayne SC, & Schmalz G (2005) Reprinting the classic article on USPHS evaluation methods for measuring the clinical research performance of restorative materials *Clinical Oral Investigations* **9(4)** 209-214.
55. Mena-Serrano A, Kose C, De Paula EA, Tay LY, Reis A, Loguercio AD, & Perdigao J (2013) A new universal simplified adhesive: 6-month clinical evaluation *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* **25(1)** 55-69.
56. Piva F, & Coelho-Souza FH (2009) A deciduous teeth composite restoration clinical trial using two methods *Journal of Dental Research* **88(Special Issue A)** abstract 3241.
57. Ahmed H, Durr-E-Sadaf, & Rahman M (2009) Factors associated with Non-Carious Cervical Lesions (NCCLs) in teeth *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan* **19(5)** 279-82.
58. Lee WC, & Eakle WS (1996) Stress-induced cervical lesions: review of advances in the past 10 years *Journal of Prosthetic Dentistry* **75(5)** 487-94.
59. Di Lenarda R, Cadenaro M, & De Stefano Dorigo E (2000) Cervical compomer restorations: the role of cavity etching in a 48-month clinical evaluation *Operative Dentistry* **25(5)** 382-387.
60. Folwaczny M, Mehl A, Kunzelmann KH, & Hickel R (2001) Clinical performance of a resin-modified glass-ionomer and a compomer in restoring non-carious cervical lesions: 5-year results *American Journal of Dentistry*

14(3) 153-156.

61. Loguercio AD, Reis A, Barboza AN, & Roulet JR (2003) Five-year Double blind randomized clinical evaluation of a resin-modified glass ionomer restorative cements in cervical 'abrasion' lesions: one-year results *Quintessence Journals* **5** 323-332.
62. Demirci M, Sancakli HS, & Uysal O (2008) Clinical evaluation of a polyacid-modified resin composite (Dyract) in class V carious lesions: 5-year results *Clinical Oral Investigations* **12(2)** 157-63.

APÊNDICE A - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidá-lo a participar da pesquisa intitulada "Avaliação clínica do efeito do ascorbato de sódio a 20% na resistência adesiva de restaurações cervicais realizadas em dentes recém clareados", que faz parte do curso de Pós-Graduação em Odontologia Integrada e é orientada pela profa. Dra. Renata Corrêa Pascotto da Universidade Estadual de Maringá- UEM. O objetivo da pesquisa é avaliar os efeitos de um gel antioxidante (ascorbato de sódio 20%) na retenção de restaurações cervicais (restaurações localizadas próximo a gengiva) realizadas em dentes recém clareados. Para isto a sua participação é muito importante, e ela se daria da seguinte forma: os seus dentes caninos e pré-molares que apresentem cavidades perto da gengiva e cor amarelada, serão escolhidos para a realização de clareamento seguido da restauração com aplicação prévia ou não do gel antioxidante. Informamos que poderá ocorrer, sensibilidade dentária temporária, durante ou logo após o clareamento, ou mesmo o deslocamento da restauração. Nesses casos as pesquisadoras estarão a disposição para atendê-lo aplicando um agente dessensibilizante ou realizando uma nova restauração, se necessário. Contudo, não haverá riscos para a saúde geral dos pacientes com a utilização das técnicas e dos produtos indicados, uma vez que são técnicas consagradas na literatura. O estudo será "cego", desta forma você não saberá qual dente receberá determinada intervenção. Observamos que os procedimentos serão realizados sem custo. Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa, e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade; a documentação fotográfica dos dentes tratados será realizada apenas para auxiliar na avaliação das restaurações ao longo do tempo. Os benefícios esperados são: demonstrar a eficácia do gel antioxidante para possibilitar a restauração de dentes clareados, na mesma sessão clínica do clareamento. O acompanhamento dos pacientes será realizado durante um período de 2 anos. Contudo os retornos ocorrerão aos 14 dias e 6,12,18,24 meses. Caso você tenha mais dúvidas ou necessite maiores esclarecimentos, pode nos contatar nos endereços abaixo ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da UEM, cujo endereço consta deste documento. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você.

Além da assinatura nos campos específicos pelo pesquisador e por você, solicitamos que sejam rubricadas todas as folhas deste documento. Isto deve ser feito por ambos (pelo pesquisador e por você, como sujeito ou responsável pelo sujeito de pesquisa) de tal forma a garantir o acesso ao documento completo.

Eu,.....
.....(nome por extenso do sujeito de pesquisa) declaro que fui devidamente esclarecido e concordo em participar VOLUNTARIAMENTE da pesquisa coordenada pelo Profa Dra Renata Corrêa Pasotto.

_____ Data:.....
Assinatura ou impressão datiloscópica

Eu,.....
.....(nome do pesquisador ou do membro da equipe que aplicou o TCLE), declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto de pesquisa supra-nominado.

_____ Data:.....
Assinatura do pesquisador

Qualquer dúvida com relação à pesquisa poderá ser esclarecida com o pesquisador, conforme o endereço abaixo:

Nome: Renata Corrêa Pasotto
Endereço: Av. Mandacaru, 1550
(telefone/e-mail): (44) 3011-9052

Qualquer dúvida com relação aos aspectos éticos da pesquisa poderá ser esclarecida com o Comitê Permanente de Ética em Pesquisa (COPEP) envolvendo Seres Humanos da UEM, no endereço abaixo:

COPEP/UEM
Universidade Estadual de Maringá.
Av. Colombo, 5790. Campus Sede da UEM.
Bloco da Biblioteca Central (BCE) da UEM.
CEP 87020-900. Maringá-Pr. Tel: (44) 3261-4444
E-mail: copep@uem.br

ANEXO I - Resolução RDC - nº 39, 05/06/2008

28/12/2020

Ministério da Saúde

ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESOLUÇÃO Nº 39, DE 5 DE JUNHO DE 2008

Aprova o REGULAMENTO PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 3 de junho de 2008, e

Considerando a necessidade de atualizar a documentação requerida para a realização de pesquisa clínica no Brasil;

Considerando a necessidade de aperfeiçoar a lista de documentos requeridos à concessão de Licenciamento de Importação de medicamentos e produtos para uso exclusivo em pesquisa clínica;

Considerando o artigo 24 da Lei 6.360 de 23 de setembro de 1976 e o Artigo 30 do Decreto 79.094 de 05 de janeiro de 1977;

Considerando o artigo 40 da Portaria nº . 354 de 11 de agosto de 2006, que relaciona as atribuições e competências da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED), especialmente em seu inciso IX

Considerando a Resolução RDC nº .222, de 28 de dezembro de 2006; e considerando as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde nº . 196, de 10 de outubro de 1996, nº . 251, de 7 de agosto de 1997, n.º 292 de 8 julho de 1999, e n.º 346 de 13 janeiro de 2005;

Considerando as diretrizes de Boas Práticas Clínicas de acordo com o Documento das Américas, documento resultante de trabalhos da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovada pela presente Resolução o: "REGULAMENTO PARA A OBTENÇÃO DO COMUNICADO ESPECIAL ÚNICO PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM TERRITÓRIO NACIONAL" e seus anexos.

Art. 2º Entende-se como patrocinador a pessoa física ou jurídica, pública ou privada, que apóia financeiramente a pesquisa.

Art. 3º Além da provisão de recursos financeiros necessários para a condução de pesquisas clínicas nos centros de pesquisa localizados em território nacional, são atribuições do patrocinador:

- (a) implementação e o acompanhamento das pesquisas clínicas;
- (b) garantia da correta condução do protocolo previamente aprovado pelas autoridades reguladoras competentes;
- (c) a veracidade dos dados coletados e as demais atribuições que envolvam a garantia das "Boas Práticas Clínicas";
- (d) o relato dos eventos adversos graves à ANVISA (via NOTIVISA).

§ 1º Para os estudos clínicos regulamentados pela presente norma e que são patrocinados por agências nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, entidades filantrópicas, organizações não governamentais (ONGs) ou outras entidades sem fins lucrativos, fica previsto que o(s) investigador(es) responsável(ies) pela coordenação da pesquisa assume perante a ANVISA o papel de representante do patrocinador, caso não haja uma ORPC responsável pela condução da mesma, devendo cumprir como representante do mesmo para todas as obrigações previstas no caput do presente artigo.

§ 2º No caso de estudos independentes, para os quais o investigador não conta com auxílio financeiro de um patrocinador específico, incluindo os casos em que recebe os medicamentos da pesquisa na forma de doação, onde o

doador não deseja ser caracterizado como patrocinador do estudo, o investigador assume adicionalmente, as responsabilidades previstas no caput deste artigo.

§ 3º Para os casos previstos no parágrafo anterior, o investigador passa a ser denominado de "investigador-patrocinador".

§ 4º . Nos casos acima, os demais centros do mesmo protocolo de pesquisa clínica devem ser submetidos como notificação ou inclusão de centro de pesquisa.

Art. 4º Entende-se por Organização Representativa para Pesquisa Clínica (ORPC) toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador ou pelo investigador patrocinador, que assuma parcialmente ou totalmente, junto à ANVISA, as atribuições do patrocinador da pesquisa clínica.

§ 1º Todas as atribuições delegadas às ORPCs contratadas pelo patrocinador ou pelo investigador-patrocinador devem constar em um acordo e/ou contrato pomenorizado, datado e assinado por ambas as partes.

§ 2º A veracidade das informações contidas no acordo são de responsabilidade de ambos os interessados.

§ 3º As ORPCs deverão cumprir com todas as normas sanitárias relacionadas à condução de ensaios clínicos, bem como as demais normas aplicáveis, previstas na legislação brasileira

§ 4º Para patrocinadores não estabelecidos legalmente em território nacional, a ORPC contratada será responsável por todas as atribuições do patrocinador da pesquisa clínica.

§ 5º Caberá à ANVISA o cadastro e regulamentação das atividades das ORPCs, no que se refere à condução e acompanhamento dos estudos clínicos regulamentados pela presente norma

Art. 5º A presente norma se aplica a todas as pesquisas clínicas com medicamentos e produtos para saúde (pesquisas envolvendo intervenções terapêuticas ou diagnósticas não registradas no Brasil) fases I, II e III e que poderão subsidiar, junto a ANVISA, o registro de medicamentos ou qualquer alteração pós-registro do mesmo, considerando as normas sanitárias vigentes e para os quais se exige a análise da ANVISA e subsequente emissão de Comunicado Especial (CE)

§ 1º . As pesquisas pós-comercialização (fase IV) não são objeto primário desta norma estando sujeitos apenas à "Notificação em pesquisa clínica - classe 1". Fica estabelecido que o início destes estudos deva ocorrer somente após a obtenção da aprovação ética de acordo com a legislação vigente.

I - Excetua-se do disposto acima, as pesquisa de fase IV envolvendo vacinas e pesquisas que objetivem avaliar eficácia e segurança para fins de registro ou revalidação do mesmo, sendo estes considerados como de fase III.

§ 2º . Pesquisas clínicas envolvendo Produtos para Saúde (dispositivos médicos) que se enquadrem nas classes I e II de produtos para a saúde (RDC/ANVISA nº . 185/2001) ficam sujeitos à Notificação em Pesquisa Clínica - classe 2. Para produtos enquadrados nas classes III e IV de produtos para saúde, ficam sujeitos à Anuência em Pesquisa Clínica.

§ 3º . Pesquisas clínicas envolvendo intervenções dietéticas não passíveis de registro como produto alimentício, ficam sujeitas à "Notificação em Pesquisa Clínica - Classe 3"

§4º. Pesquisas enquadradas em qualquer uma das condições apresentadas nos parágrafos anteriores, mas que envolvam procedimentos de importação e/ou exportação, estarão sujeitas à "Notificação em Pesquisa Clínica - classe especial" e emissão, em até 30 dias úteis, a partir da data de recebimento da notificação pela área competente da ANVISA, de um Comunicado Especial Específico (CEE).

§ 5º. As pesquisas aprovadas por demais órgãos reguladores específicos como a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN), e outros, que envolvam procedimentos de importação e/ou exportação, ficam sujeitas à "Notificação em pesquisa clínica - classe 4". Enquadra-se aqui as pesquisas epidemiológicas e observacionais que envolvam procedimentos de importação e/ou exportação.

§ 6º . As pesquisas enquadradas nas mesmas condições mencionadas no parágrafo anterior, porém que não envolvam procedimentos de importação e/ou exportação, não estarão sujeitas a esta norma.

Art. 6º A presente norma não se aplica aos estudos de Biodisponibilidade e Bioequivalência.

Art. 7º Revoga-se a Resolução RDC nº 219, de 20 de setembro de 2004.

Art. 8º Para os efeitos desta resolução, além das definições estabelecidas Artigo 4º da Lei nº . 5.991 de 17 de dezembro de 1973, no artigo 3º da Lei 6.360 de 23 de setembro de 1976 e da Lei nº . 9.782 de 10 de fevereiro de 1999 são adotadas as seguintes definições:

I. Autorização de embarque - Autorização a ser concedida pela ANVISA para a importação de mercadorias sujeitas à anuência previamente à data do seu embarque no exterior.

II. Brochura do Investigador - compilação de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) produto(s) sob investigação, que tenham relevância para o seu estudo em seres humanos.

III. Centro Coordenador - centro associado ao dossiê de anuência, sendo o primeiro a encaminhar o protocolo clínico para análise pelo CEP e/ou pela CONEP. Centro que assume as atribuições regulatórias junto à ANVISA para os casos previstos no § 1º do artigo 3º desta Resolução.

IV. Centro de Pesquisa - organização pública ou privada, legitimamente constituída, na qual são realizadas pesquisas clínicas. Um Centro de Pesquisa pode ou não estar inserido em um hospital ou clínica. Para a presente resolução, o termo "Instituição de Pesquisa" é usado como sinônimo de "Centro de Pesquisa".

V. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) - instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa, independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde, criada pela Resolução CNS 196/96;

VI. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Colegiado interdisciplinar e independente, com "munus" público, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) conforme Resolução CNS 196/96, criado para defender os interesses, segurança e bem-estar dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos.

VII. Comunicado Especial (CE) - Documento de caráter autorizador, emitido pela ANVISA, por meio da Coordenação de Pesquisas e Ensaios Clínicos da Gerência de Pesquisas, Ensaios Clínicos, Medicamentos Biológicos e Novos (GPBEN), necessário para a execução de um determinado protocolo de pesquisa no Brasil e, quando aplicável, a solicitação de Licenciamento de Importação do(s) produto(s) necessário(s) para a condução da pesquisa. Será emitido um único CE por pesquisa clínica submetida à apreciação pela área competente da ANVISA no qual estarão mencionados todos os centros participantes da referida pesquisa.

VIII. Comunicado Especial Específico - documento semelhante ao Comunicado Especial aplicável somente aos casos previstos no Art 5º da presente norma.

IV. Dossiê de anuência de pesquisa - coletânea de documentos protocolizados na ANVISA, dentre estes: os formulários de petição, a descrição das etapas da pesquisa e seus aspectos fundamentais, informações relativas ao sujeito da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e da equipe responsável pelo estudo;

X. Eventos Adversos Graves são definidos como aqueles em que resulte qualquer experiência adversa com drogas ou produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:

- a) óbito;
- b) evento adverso potencialmente fatal (aquele que, na opinião do notificante, coloca o indivíduo sob risco imediato de morte devido ao evento adverso ocorrido);
- c) incapacidade/invalidez persistente ou significativa;
- d) exige internação hospitalar do paciente ou prolonga internação preexistente;
- e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;

XI. Formulário de Petição em Pesquisa Clínica (FP-PC) - Documento padronizado pela ANVISA no qual o interessado solicita anuência para execução da pesquisa clínica e apresenta informações sobre todos os produtos a serem utilizados na pesquisa clínica.

XII. Inclusão de Centro de Pesquisa Clínica - Solicitação feita pelo patrocinador, investigador-patrocinador ou ORPC, para inclusão de um centro de pesquisa a fim de figurar entre os demais centros já informados por ocasião da solicitação do CE, desde que tal solicitação ocorra após 6 meses da protocolização da petição para obtenção do CE. Nestes casos deve ser recolhida a Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), por inclusão de centro de pesquisa clínica, de acordo com a regulação vigente.

XIII. Investigador-patrocinador - Pessoa Física responsável pela condução e coordenação de pesquisas clínicas com medicamentos, isoladamente ou em um grupo, realizados mediante a sua direção imediata de forma independente, sem patrocínio ou patrocinado por entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, e outras entidades sem fins lucrativos. As obrigações de um investigador patrocinador incluem tanto aquelas de um patrocinador como as de um investigador.

XIV. Licenciamento de importação (LI) - Requerimento por via eletrônica junto ao SISCOMEX (Sistema Integrado de Comércio Exterior - Módulo Importação), pelo importador ou seu representante legal, para procedimentos de licenciamento não automático de verificação de atendimento de exigências para importação de mercadorias sob vigilância sanitária, de acordo com as normas de importação determinadas pela área responsável pelo controle sanitário de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegários.

Parágrafo Único: O Licenciamento de Importação (LI) pode ser solicitado apresentando uma lista de todos os produtos de um mesmo lote necessários para a condução da pesquisa em todos os centros peticionados, de acordo com

a previsão analisada e autorizada pela área competente da ANVISA. A quantidade poderá ser importada de uma só vez, neste caso o LI será considerado como único, ou através de várias autorizações de embarque, até que a quantidade aprovada seja atingida.

XV. Medicamento em Investigação - Produto farmacêutico em teste ou placebo ou produto ativo comparador utilizado na pesquisa clínica.

XVI. Notificação de Centro de Pesquisa Clínica ? Solicitação feita pelo patrocinador, investigador-patrocinador ou ORPC, para inclusão de centros de pesquisa a fim de figurar entre os demais centros já informados por ocasião da solicitação do CE, desde que tal solicitação ocorra dentro do prazo de 6 meses a contar do momento de protocolização da petição para obtenção do CE. Esta Notificação de Centro de Pesquisa Clínica está isenta de recolhimento de Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS).

XVII. Notificação em Pesquisa Clínica - Solicitação feita pelo patrocinador, investigador-patrocinador ou ORPC, para os casos definidos nos parágrafos 1º, 2º, e 3º do artigo 5º desta norma, objetivando informar à ANVISA sobre a realização dessas pesquisas clínicas.

XVIII. Pesquisa Clínica - Qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à ANVISA. Os ensaios podem enquadrar-se em quatro grupos: estudos de farmacologia humana (fase

I), estudos terapêuticos ou profiláticos de exploração (fase II), estudos terapêuticos ou profiláticos confirmatórios (fase III) e os ensaios pós-comercialização (fase IV).

XIX. Pesquisador responsável - Pessoa capacitada e treinada (dependendo da área da pesquisa clínica) responsável pela coordenação e condução do protocolo clínico, de acordo com as descrições apresentadas no dossiê autorizado pela ANVISA; sendo também responsável pela integridade e bem-estar dos sujeitos da pesquisa, sem prejuízo das responsabilidades do patrocinador, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, com respeito à manutenção dos critérios éticos para todos os procedimentos ao longo do estudo pela coordenação e realização da pesquisa num determinado centro, e pela integridade e bem-estar dos sujeitos da pesquisa, durante e após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, de acordo com o inciso IX, alínea IX.2 da Resolução 196/1996. Para a presente resolução os termos "Pesquisador Responsável" e "Investigador Responsável" são considerados sinônimos.

XX. Protocolo de Pesquisa - Documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização do estudo. Provê também o contexto e a fundamentação da pesquisa.

XXI. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Documento escrito, datado e assinado pelo participante da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, no qual é confirmada a sua participação voluntária num determinado estudo, após explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que possa ser acarretado. Este documento deve seguir as normatizações éticas nacionais e diretrizes internacionais na sua confecção.

Art. 8º Esta Resolução entra em vigor 30 dias após sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO I

REGULAMENTO PARA A ELABORAÇÃO DE DOSSIÊS E OBTENÇÃO DE COMUNICADO ESPECIAL (CE) PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA COM MEDICAMENTOS EM TERRITÓRIO NACIONAL

Art. 1º O dossiê de submissão para ANUÊNCIA EM PESQUISA CLÍNICA deverá ser composto pelos seguintes documentos:

I - Documento 01: Formulários de Petição, FPP1 e FPP2, devidamente preenchidos, originais, para todos os produtos em investigação e informações qualitativas do comparador a serem utilizados na pesquisa, conforme os modelos dos Anexos IV e V desta Resolução.

II - Documento 02: Ofício de encaminhamento do Protocolo de Pesquisa Clínica, assinado pelo representante legal do Patrocinador ou investigador-patrocinador, acompanhado do Formulário de Petição em Pesquisa Clínica (FPPC), Anexo VI, apresentando:

a) o Título da Pesquisa e o código do protocolo (se houver), apresentando a data e a versão do mesmo;

b) o nome e o número do Cadastro de Pessoa Física (CPF) do Investigador Principal responsável pela condução do estudo em cada centro petitionado;

c) o(s) centro(s) de pesquisa no(s) qual(is) a pesquisa clínica será realizada, acompanhado do posicionamento quanto ao status de aprovação ou não pelos respectivos CEPs e do número do Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde - CNES; para centros de pesquisa vinculados à outra instituição (hospital ou clínica), faculta-se a utilização do CNES desta entidade associada;

d) o número de sujeitos de pesquisa previstos na pesquisa, globalmente, no Brasil, e em cada centro em território nacional;

e) o CEP responsável pela aprovação ética do protocolo junto à CONEP (1º. Centro), conforme o modelo previsto no Anexo

VI desta Resolução.

III - Documento 03: Formulário de Declaração de Responsabilidade e Compromisso assinado pelo representante legal do Patrocinador ou pelo investigador-patrocinador, conforme formulário previsto no Anexo II desta Resolução.

a) Para caso com patrocinadores não sediados no Brasil, solicita-se também a Declaração de Responsabilidades e Compromisso da ORPC responsável pela condução do estudo no Brasil.

b) Dossiês protocolizados por ORPCs deverão apresentar cópia autenticada do acordo (contrato ou declaração) escrito, datado e assinado entre a ORPC e o patrocinador da pesquisa, o qual deverá conter as delegações e distribuição de tarefas e obrigações legais de cada uma das partes.

IV - Documento 04: Orçamento para a pesquisa, apresentando de forma detalhada os recursos previstos para a sua execução, especificando os gastos com visitas médicas e de outros profissionais de saúde, materiais hospitalares, exames subsidiários (entre outros, laboratoriais e radiológicos), equipamentos diversos e remuneração aos Centros de Pesquisa.

V - Documento 05: Comprovante de Depósito de Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), de acordo com a legislação vigente. Será permitida, via recolhimento de uma mesma TFVS, a notificação de novos centros de pesquisa e/ou alteração de centros já notificados, dentro de um prazo de até 06 (seis) meses, a contar da data de entrada do pedido. Excedido este prazo, há necessidade de petição do assunto: Inclusão de Centro de Pesquisa, com a conseqüente necessidade de novo recolhimento da TFVS. Para a "Anuência em Pesquisa Clínica", solicita-se o original do comprovante de pagamento da TFVS. E, nos casos aplicáveis, o comprovante de isenção de pagamento da TFVS - GRU.

VI - Documento 06: Parecer Consubstanciado informando a aprovação da versão mais recente do Protocolo Clínico e do TCLE pelo CEP responsável pelo centro coordenador do estudo. As demais cartas de aprovação exaradas pelos demais CEPs cujos centros estejam listados no processo para ANUÊNCIA EM PESQUISA CLÍNICA deverão ser petitionados (por meio de assunto de petição apropriado) na ANVISA ao processo à medida que forem emitidos.

a) A análise, autorização do estudo e emissão do CE pela ANVISA encontra-se condicionada exclusivamente à aprovação ética do centro coordenador. Sendo assim, a emissão do CE não está vinculada a apresentação das cartas de aprovação do estudo pelos demais CEPs. Contudo, o início da pesquisa nos respectivos centros deverá ocorrer somente após o recebimento da aprovação ética de acordo com a legislação vigente.

b) Os CEPs responsáveis pela avaliação do protocolo devem estar devidamente registrados na CONEP. O documento comprobatório deve ficar disponível para inspeção sanitária no Centro de Pesquisa, bem como a lista com os membros do CEP ao momento da aprovação do protocolo.

c) A atualização da listagem de centros no CE independe da apresentação do documento 06 nos caso de "Notificação" ou "Inclusão" de centros de pesquisa. Fica estabelecido que o início do estudo nestes centros deva ocorrer somente após a obtenção da aprovação ética, de acordo com a legislação vigente.

VII- Documento 07 - Parecer de aprovação da CONEP a ser protocolizado quando disponível nos casos aplicáveis. A emissão do CE não está vinculada à apresentação deste documento, no entanto o início da pesquisa somente poderá acontecer após o recebimento de todas as aprovações éticas pertinentes.

VIII - Documento 08: Protocolo de Pesquisa em português.

IX - Documento 09: Carta de Compromisso do Investigador (para cada centro de pesquisa) - declaração datada e assinada pelo investigador responsável pela condução da pesquisa no centro petitionado, na qual ele se compromete a seguir o protocolo proposto, cumprir as exigências regulatórias aplicáveis e as Boas Práticas Clínicas e Boas Práticas de Laboratório, assegurando a todo o momento os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos sob a sua responsabilidade (ANEXO VIII).

X - Documento 10: Declaração de infra-estrutura do(s) centro(s) necessária ao desenvolvimento da pesquisa, com a concordância do responsável pela instituição.

XI - Documento 11: Informação do estado de registro do medicamento e/ou produto na ANVISA e em outros países.

XII - Documento 12: Informação sumária sobre a realização da pesquisa no Brasil e em outros países, listando todos os países participantes da pesquisa, data prevista para início e término da pesquisa e uma estimativa de inclusão de sujeitos de pesquisa em cada país da pesquisa.

a) Para estudos realizados apenas no Brasil, o documento acima deverá apresentar as informações referentes aos centros locais, incluindo o número de centros e sujeitos estimados, data prevista para início e término da pesquisa.

XIII - Documento 13: Currículo do investigador principal disponível na plataforma Lattes e listagem da equipe de pesquisa clínica, com a formação acadêmica e função que desempenhará na pesquisa, para cada centro participante na pesquisa.

XIV - Documento 14: Brochura do Investigador, para pesquisas em fases I, II e III, e/ou a bula do produto, em se tratando de pesquisas em fase IV (quando aplicável), contendo informações acerca do produto e caracterizando a sua adequação ao estágio de desenvolvimento segundo as Boas Práticas de Fabricação vigentes (nome químico, fórmulas químicas e/ou estruturais, propriedades farmacêuticas e físico químicas da molécula ou entidade molecular, incluindo descrição acerca da(s) formulação(ões), da dosagem, das condições específicas de armazenagem e manuseio, tabelas com dados dos estudos de estabilidade (realizados até então), e cumprimento das Boas Práticas de Fabricação), fornecendo embasamento científico por meio de resultados obtidos em fases anteriores, inclusive pré-clínicas, dando ênfase à segurança, toxicidade, eventos adversos e eficácia/efetividade do produto.

a) Dada a variabilidade intrínseca dos medicamentos biológicos, devido à forma de obtenção dos produtos, deve ser apresentada comparação com controles em processo específicos entre as partidas produzidas nas diferentes escalas, incluindo estabilidade, produção e controles.

XVI - Documento 16: Quando aplicável, apresentar a estimativa do quantitativo dos medicamentos e todos os demais produtos a serem importados para todos os centros participantes, justificando tal quantitativo, considerando as informações apresentadas no protocolo, como as etapas da pesquisa, o número de sujeitos previstos, a duração de cada etapa, e a posologia diária, conforme formulário previsto no Anexo VII desta Resolução.

Parágrafo Único: Eventuais modificações no quantitativo decorrentes de alterações logísticas na pesquisa devem ser peticionadas na ANVISA, sendo que aquelas que requererem aprovação por CEP ou CONEP devem apresentar as aprovações realizadas pelas referidas entidades.

XVII - Documento 17: Apresentar documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes ou justificativas da isenção deste documento.

a) Caso o lote a ser importado seja o mesmo que o peticionado, após liberação do CE basta apresentação de uma declaração ratificando tal fato ao solicitar anuência de Licenciamento de Importação, uma vez que tais certificados EET foram avaliados e considerados válidos para tal lote fabricado com tais excipientes.

b) Para casos de novos lotes, faz-se necessária a apresentação de comprobatória de inocuidade com relação à EET.

XVIII - Documento 18: Formulário de Solicitação de Licenciamento de Importação. Preenchido conforme modelo do Anexo III desta Resolução. Fica a critério do patrocinador a apresentação deste juntamente ao processo para ANUÊNCIA EM PESQUISA CLÍNICA, ou em separado após a emissão da CE, de forma que a apresentação deste Formulário não impeça a protocolização nem tampouco a emissão do CE. Caso este Formulário venha a ser apresentado

no processo para ANUÊNCIA EM PESQUISA CLÍNICA, este será apreciado juntamente com o processo, e a devida autorização de embarque no SISCOMEX será concedida juntamente com a ANUÊNCIA EM PESQUISA CLÍNICA.

XIX - Documento 19: Para estudos de confirmação terapêutica (fase III) apresentar comprovante de que a pesquisa clínica está registrada na base de dados de registro de pesquisas clínicas International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO) ou outras reconhecidas pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Art. 2º O dossiê para obtenção do CE deve estar acompanhado de uma cópia em CD-ROM (arquivo pdf, Word ou "open documents").

§ 1º. Cabe à ANVISA a segurança e a manutenção de sigilo de todas as informações contidas no CD-ROM.

§ 2º Os documentos eletrônicos deverão permitir busca textual.

§ 3º Este dispositivo se aplica até a adoção, pela ANVISA, de ferramentas de Tecnologia da Informação que permitam a submissão eletrônica dos documentos solicitados.

Art. 3º Para a "Notificação de Centro de Pesquisa Clínica" e "Inclusão de Centro de Pesquisa" solicita-se os documentos I, V, IX, X, XIII, e a folha de rosto que comprove a submissão ao CEP responsável pela análise do centro petitionado.

§1º O parecer Consubstanciado do Centro de Pesquisa a ser incluído e/ou notificado deverá ser encaminhado quando emitido pela autoridade ética competente. A atualização do CE independerá da submissão deste documento. Fica condicionado o início do estudo no centro após a devida aprovação das instâncias éticas.

§ 2º Para os casos previstos no Art 3º, § 1º as inclusões e notificações de centro de pesquisa solicita-se todos os documentos da anuência, excetuando -se os documentos V, VI, VII, VIII, XI, XII,

XIV, XIX. O procedimento de importação poder realizado centralmente pelo centro coordenador ou pelos centros subsequentes individualmente.

Art. 4º Para "Notificação em Pesquisa Clínica" solicita-se a apresentação dos documentos I, II, III, VI, IX, X, XI, XIII, XV, XVI, XVIII, resumo do protocolo de pesquisa clínica, incluindo população, justificativa, objetivos, desenho, número de sujeitos, parâmetros de avaliação de eficácia e segurança, e considerações estatísticas, e a folha de rosto de submissão ao CEP responsável pela análise do centro petitionado.

§ 1º Caso o estudo em questão não receba a aprovação ética, o responsável pelo estudo fica obrigado à re-exportar o produto experimentais ou destruí-lo em território nacional, submentendo documentação comprovatória à ANVISA.

Art. 5º As emendas ao protocolo de pesquisa sujeitas à aprovação pelo CEP devem ser peticionadas na ANVISA pelo patrocinador ou pelo seu representante legal juntamente com uma cópia do documento que comprove a sua autorização pela referida entidade ética, se aplicável. Tais emendas devem estar acompanhadas de uma cópia em CD-ROM (arquivo pdf, Word ou Open Documents).

Art. 6º A solicitação inicial do Licenciamento de Importação (LI) deverá ser protocolizada na ANVISA, devendo cumprir as demais determinações sanitárias vigentes pelo preenchimento do formulário, conforme modelo do anexo III desta resolução.

§ 1º Para as autorizações de embarque subsequentes, a aprovação do LI ocorrerá no local do desembarço dos produtos após sua chegada mediante a apresentação do CE, caso não haja mudança de lote e/ou quantitativo;

§ 2º Números da(s) LI(s), quantitativo e data de cada autorização de embarque serão informados nos relatórios periódicos, conforme disposto no artigo 7º desta resolução.

§ 3º O Licenciamento de Importação (LI) pode ser solicitado apresentando uma lista de todos os produtos de um mesmo lote necessários para a condução da pesquisa em todos os centros petitionados, de acordo com a previsão analisada e autorizada pela área competente da ANVISA. A quantidade poderá ser importada de uma só vez, neste caso deverá ser assinalado o campo "LI único" no Anexo III, ou por meio de várias autorizações de embarque, até que a quantidade aprovada seja atingida.

§ 4º Para os casos em que haja mudança de quantitativo ou alteração de lote, a notificação de alteração de quantitativo ou notificação de alteração de lote deve ser peticionado junto à área competente da ANVISA responsável pela análise do protocolo de pesquisa, juntamente com a documentação prevista para o controle da EET, de acordo com legislação vigente, previamente à submissão de um novo LI.

§ 5º Revoga-se os itens 1, 1.1, 1.2 e 2, 2.1, 2.2 e 2.3 do Anexo XXXII da RDC/ANVISA nº . 350, de 2005.

Art. 7º O patrocinador, ou investigador-patrocinador, ou ORPC deverá peticionar na ANVISA relatórios sobre a pesquisa (referente ao protocolo em questão e não individualizado por centro de pesquisa), com periodicidade anual e um relatório final, o qual pode ser apresentado em até 90 dias após o encerramento da pesquisa no Brasil;

§1º A não protocolização dos relatórios anuais implicam no cancelamento imediato do CE e/ou LIs peticionadas.

§2º Para fins de contagem de prazo que trata o caput deste artigo, considera-se como data inicial, a em que foi emitido o primeiro CE do estudo.

Art. 8º Para a aprovação de uma pesquisa clínica, no que concerne aos seus aspectos técnico - científicos e à emissão do respectivo Comunicado Especial, a área técnica da ANVISA procederá à análise do dossiê, excetuando -se a "Notificação em pesquisa clínica - Classe 1", "Notificação em pesquisa clínica - Classe 2" e "Notificação em pesquisa clínica - Classe 3" e poderá, a qualquer momento, inclusive para as notificações supracitadas, solicitar ao responsável pela pesquisa mais informações, incluindo dados sobre a segurança e eficácia do produto em teste, ou ainda, dados em que as informações controversas ou que gerem dúvidas técnicas, inclusive para as notificações supracitadas.

§ 1º No caso de estudos multicêntricos, a ANVISA emitirá um CE único, contemplando todos os centros autorizados, desde que cumpridas todas as determinações previstas nas normas sanitárias vigentes. Este CE será atualizado quando da "Notificação de Centro de Pesquisa" e / ou "Inclusão de Centro de Pesquisa".

§ 2º A ANVISA poderá também, durante o transcurso de uma pesquisa clínica, solicitar mais informações aos responsáveis pela sua execução e/ou monitoramento, bem como realizar inspeções nos centros peticionados, verificando o grau de aderência à legislação brasileira vigente e às Boas Práticas Clínicas (Documento das Américas em Boas Práticas Clínicas).

[ANEXOS](#)

[ANEXOS](#)

[ANEXOS](#)

[ANEXOS](#)

[ANEXOS](#)

[ANEXOS](#)

[ANEXOS](#)

[ANEXOS](#)

[ANEXOS](#)

Saúde Legis - Sistema de Legislação da Saúde

ANEXO II - Carta patente



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 102015020297-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 102015020297-0

(22) Data do Depósito: 21/08/2015

(43) Data da Publicação Nacional: 30/10/2018

(51) Classificação Internacional: A61K 8/67; A61K 8/81; A61K 8/04; A61Q 11/00.

(52) Classificação CPC: A61K 8/676; A61K 8/8147; A61K 8/042; A61Q 11/00.

(54) Título: FORMULAÇÃO PARA ESTABILIZAÇÃO DO ASCORBATO DE SÓDIO DISPERSO EM MATRIZ POLIMÉRICA DE CARBÔMERO 934P PARA REMOÇÃO DO OXIGÊNIO RESIDUAL DO ESMALTE DENTAL RECÉM-CLAREADO

(73) Titular: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 79151312000156. Endereço: AV. COLOMBO, 5790 - CÂMPUS UNIVERSITÁRIO, MARINGÁ, PR, BRASIL (BR), 87020-900; UNIVERSIDADE NORTE DO PARANÁ, Instituição de Ensino e Pesquisa. Endereço: AV. PARIS 675, JARDIM PIZA, LONDRINA, PR, BRASIL (BR), 86041-120

(72) Inventor: RENATA CORRÊA PASCOTTO; CINTIA GAIO MURAD; SANDRA KISS MOURA; MARCOS LUCIANO BRUSCHI.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 21/08/2015, observadas as condições legais

Expedida em: 10/11/2020

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

**FORMULAÇÃO PARA ESTABILIZAÇÃO DO ASCORBATO DE SÓDIO
DISPERSO EM MATRIZ POLIMÉRICA DE CARBÔMERO 934P PARA
REMOÇÃO DO OXIGÊNIO RESIDUAL DO ESMALTE DENTAL RECÉM-
CLAREADO**

[001] 1. CAMPO DE INVENÇÃO

[002] A presente invenção se refere ao desenvolvimento de uma formulação de hidrogel de Carbopol 934P 3,75% (p/p) com ascorbato de sódio 20% (p/p) para ser utilizada na área de Odontologia, com estabilidade química de até seis meses, o que permitirá pela primeira vez comercializar um produto destinado a complementar o clareamento dental e otimizar a conclusão do tratamento estético, uma vez que, devido à característica oxidante, até o presente o produto inexistia comercialmente.

[003] O ascorbato de sódio foi aplicado sobre as superfícies de esmalte que receberam clareamento com gel contendo peróxido de hidrogênio a 37,5% durante 60 minutos. A finalidade foi restabelecer a capacidade do esmalte dental de receber restaurações adesivas imediatamente após o término do clareamento. O cirurgião-dentista que realiza o clareamento dental normalmente precisa aguardar um período entre 7 até 21 dias após este procedimento para que ocorra a remoção do oxigênio residual remanescente do clareamento pela saliva, um antioxidante natural. Com esta invenção, este tempo pode ser reduzido consideravelmente, otimizando a conclusão do tratamento restaurador estético.

[004] 2. ESTADO DA TÉCNICA

[005] Buscas de anterioridades revelaram a existência de patentes que utilizam o ascorbato de sódio para uso em diferentes áreas da Saúde Humana, como conservação de alimentos industrializados e cosmetologia. Por exemplo, a **CN 104095027** - *Special color protection reagent for tuna muscle and color protection method* - refere-se a um produto que utiliza o ascorbato de sódio associado a outros conservantes alimentícios, como ácido láctico e lactato de sódio, para proteger cortes de atum no processo de congelamento e posterior descongelamento, aumentando seu tempo de prateleira. A **CN 103652856** - *Anti-*

fatigue, anti-hypoxic and anti-aging health care product and preparation method thereof - refere-se a um produto indicado como anti-fadiga e anti-idade, que usa o ascorbato de sódio associado a outros componentes, usado como complemento alimentar.

[006] Assim, observa-se que essas patentes diferem do proposto neste documento pelo fato de que sua aplicação se dá em campos diferenciados da Odontologia, objeto desta invenção. Além de outras finalidades, nenhuma tem o objetivo de carrear/veicular o ascorbato de sódio e protegê-lo até exercer seu efeito no local de ação.

[007] O clareamento dental é um dos recursos estéticos mais executados pelos cirurgiões-dentistas (Kimyai e Valizadeh, 2006). O mecanismo de ação dos agentes clareadores é baseado em uma reação de oxidação, com a liberação de radicais livres de oxigênio, que penetram através dos poros dos prismas de esmalte atingindo a dentina (Lai et al., 2002). O peróxido de hidrogênio dissocia e liberta oxigênio e radicais livres de hidrogênio, água e peridroxila. Hidrogênio e radicais livres de peridroxila promovem a oxidação de macromoléculas de carbono pigmentadas, levando à formação de moléculas pequenas e incolores (Barcellos et al., 2010). Esses radicais livres de oxigênio e íons hidroxila, ou perhidroxila, são igualmente responsáveis pela inibição da polimerização de material resinoso, utilizado no tratamento restaurador posteriormente ao clareamento dental (Titley et al., 1991; Machado et al., 2007).

[008] Diversos estudos indicam aguardar um período de tempo, variando de sete a 21 dias, para que esta camada de oxigênio se disperse, isto é, seja removida pela saliva, um antioxidante natural, e os procedimentos restauradores com material resinoso sejam executados (Titley et al., 1991; Cavalli, et al., 2001; Uysal et al., 2003; Machado et al., 2007). Uma alternativa para diminuir esse tempo de espera seria a aplicação de um agente antioxidante na superfície do esmalte clareado, que tem a capacidade de eliminar rapidamente esta camada residual de oxigênio, revertendo a resistência adesiva do esmalte para níveis semelhantes ao esmalte que não

recebeu clareamento dental (Comlekoglu et al., 2010; Lima et al., 2011; Kunt, Yilmaz, Sem, Dede, 2011).

[009] Um dos agentes antioxidantes que tem apresentado resultados mais promissores é o ascorbato de sódio, derivado do ácido ascórbico, comprovados em estudos *in vitro* (Kaya e Türküm, 2003; Kimyai et al., 2008; Türküm et al., 2009; Freire et al., 2011), *in situ* (Miranda et al., 2013) e *in vivo* com acompanhamento de um ano (Garcia et al., 2012). O ascorbato de sódio é um antioxidante neutro e biocompatível, altamente solúvel em água, e é quimicamente adequado para reagir como oxidante de radicais livres (Rose; Bode, 1993). Em condições clínicas, a aplicação desse agente na forma de solução é difícil devido à sua fluidez, especialmente se for aplicado em vários dentes (Kimyai e Valizadeh, 2006; Türküm et al., 2009). Além disso, as soluções aquosas são instáveis e sujeitas à oxidação rápida no ar, com um pH maior do que 6,0 (Rowe; Sheskey; Owen, 2006). Essa característica faz com que a solução tenha uma atividade de curta duração. Utilizando uma fórmula em gel, menos fluida e, portanto, mais fácil de controlar sua aplicação, torna-se uma alternativa mais confortável para o paciente e profissional, pois o gel permanece imóvel sobre as superfícies dentárias e não é necessário reaplicar o produto repetidamente, como ocorre com a solução. Permite inclusive que o próprio paciente possa aplicar em casa, usando a moldeira de clareamento quando se utilizou da técnica caseira (Türküm et al., 2009; Garcia et al., 2012).

[010] O estudo da ação de agentes antioxidantes no campo do clareamento dental vem evoluindo continuamente, sendo que a literatura tem exposto mais subsídios sobre o ascorbato de sódio (Kaya, Türküm, 1993; Torres, Koga, Borges, 2006; Oskooe et al., 2010; Garcia et al., 2012; Miranda et al., 2013).

[011] A literatura recente tem direcionado sua avaliação para fórmulas em gel, variando o tempo de aplicação (Tabatabaei et al., 2011), concentração (Türküm et al., 2009; Dabas et al., 2011) e aspectos da técnica restauradora (Danesh-Sani e Esmaili, 2011; Güler et al., 2013; Morouzis et al., 2013), como também a influência do tipo de sistema adesivo (Khoroushi e Aghelinejad,

2001; Gülerüyüz e Türkmen, 2012). Embora o gel de ascorbato de sódio apresente uma estabilidade química melhor do que a solução (Kimyai e Valizadeh, 2006), a perda de sua atividade antioxidante também ocorre, sendo que esse tópico permanece ainda não explorado. Este ponto crítico pode também influir nos resultados da reversão da adesão diminuída e pode justificar o fato de ainda não existir a comercialização de antioxidantes à base de ascorbato de sódio. Os estudos já publicados avaliam o efeito do gel recém-manipulado no esmalte ou dentina clareados, na maioria com peróxido de carbamida e poucos com peróxido de hidrogênio. Mas a durabilidade do gel já preparado, mesmo em curto ou médios períodos de tempo, considerando a estabilidade no armazenamento do produto, permanece sem ser avaliada (Türküm et al., 2009; Kunt et al., 2011; Park et al., 2013). Um período de seis meses de viabilidade/atividade antioxidante permitiria produzir um produto com finalidade comercial na área da Odontologia. Até o momento, esta é a primeira invenção que demonstrou ser possível atingir este objetivo.

[012] As formulações à base de ascorbato de sódio para aplicação sobre o esmalte dental recém-clareado descritas na literatura são todas experimentais. Nestes estudos, foram conduzidas pesquisas utilizando o produto em solução aquosa, porém, estas oxidam rapidamente em contato com o ar, perdendo sua ação, além de exigirem uma aplicação constante e demorada (Rowe, Sheskey, Owen, 2006; Kimyai e Valizadeh, 2006; Türküm et al, 2009). Estas características fazem com que a solução tenha uma atividade de curta duração, sem viabilidade comercial. Utilizando uma fórmula em gel, menos fluida e, portanto, mais fácil de controlar sua aplicação, torna-se uma alternativa mais confortável para o paciente e profissional, pois o gel permanece imóvel sobre as superfícies dentárias e não é necessário reaplicar o produto repetidamente, como ocorre com a solução. Embora o gel de ascorbato de sódio apresente uma estabilidade química melhor do que a solução (Kimyai e Valizadeh, 2006), a perda de sua atividade antioxidante também ocorre, sendo que esse tópico ainda não havia sido explorado nos estudos (Türküm et al, 2009; Kunt et al, 2011; Park et al, 2013). Igualmente

como para as soluções, os géis experimentais não mostraram perspectiva para o desenvolvimento de formulações comerciais.

[013] Como não existe um produto comercial para este fim, foi desenvolvida uma fórmula que atenda a dois requisitos: eliminar, de forma eficaz e rápida, o oxigênio residual da superfície dental após clareamento e, ao mesmo tempo, apresentar um período de estabilidade química adequada ao longo do tempo, para que possa ser produzido comercialmente e utilizado nos consultórios odontológicos.

[014] Assim, foi desenvolvido um hidrogel com o espessante Carbopol 934P 3,75% (p/p), tendo como princípio ativo o antioxidante ascorbato de sódio 20% (p/p). O Carbopol 934P®, espessante selecionado para este produto, é um polímero sintético que apresenta qualidades apropriadas para o uso oral, que quando disperso em água, forma um hidrogel. Os hidrogéis apresentam ligações cruzadas (reticulação), de modo que não se dissolvem no meio de aplicação e somente absorvem água. Quando os agentes ativos (neste caso, o ascorbato de sódio) são carregados nesses hidrogéis, à medida que a água é absorvida dentro da matriz polimérica, ocorre o relaxamento das suas cadeias e as moléculas do agente são liberadas entre espaços ou pequenos canais dentro da rede de gel para o seu local de ação. Com esta formulação, foi possível obter um produto que soluciona dois problemas: tem eficácia para eliminar o oxigênio residual do esmalte dental recém-clareado com peróxido de hidrogênio 37,5% em 60 minutos de aplicação e possui estabilidade química comprovada de até seis meses para ser produzido comercialmente e armazenado no consultório.

[015] Nas concentrações do espessante e do princípio ativo especificados pela fórmula proposta, o produto mostrou-se mais eficiente na eliminação dos radicais livres de oxigênio residuais do esmalte dental recém-clareado, que impede a realização de restaurações adesivas após o clareamento dental. Após a aplicação deste gel pelo período de 60 minutos, o odontólogo pode realizar as restaurações no paciente sem comprometer sua longevidade.

[016] O gel proposto mantém a estabilidade química do princípio ativo em concentrações adequadas, pelo período de 180 dias, diferente das fórmulas experimentais já publicadas, nas quais o produto em gel ou solução perde sua atividade química logo após sua manipulação. A maior estabilidade permite produzir um produto possível de ser comercializado e que venha a otimizar o tratamento odontológico estético.

[017] 3. DESENHOS

[018] Para melhor compreensão do objeto do presente pedido de invenção, far-se-ão referências aos desenhos anexos, em que a **Figura 1** mostra o perfil de decaimento do teor de ascorbato de sódio, em porcentagem, para os quatro géis experimentais, no período de 30 dias, sendo que F1 representa Gel com carbopol 2,5% e ascorbato de sódio 10%; F2 Gel com carbopol 2,5% e ascorbato de sódio 20%; F3 Gel com carbopol 3,75% e ascorbato de sódio 10% e F4 Gel com carbopol 3,75% e ascorbato de sódio 20%; e a **Figura 2** mostra o perfil de decaimento do teor de ascorbato de sódio contido no Gel com Carbopol 3,75%, no período de 180 dias, sendo que F3 representa o Gel com ascorbato de sódio 10% e F4 Gel com ascorbato de sódio 20%.

[019] 4. DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

[020] A formulação de gel antioxidante abrange as etapas de preparação de um produto à base de um espessante de carbômero. O princípio ativo responsável pela ação antioxidante é o ascorbato de sódio ($C_6H_7NaO_6$), um sal do ácido ascórbico (vitamina C).

[021] A preparação do gel é feita em quatro etapas, em laboratório de Farmacotécnica.

[022] Na **primeira etapa** prepara-se o espessante. Assim, para preparar o hidrogel, foram inicialmente pesados a água purificada e o Carbopol 934P em balança analítica. Estes componentes foram pesados de acordo com a quantidade que se desejava preparar, sendo que para o preparo de 100g do hidrogel com Ascorbato de Sódio 20% (p/p) devem ser incorporados 80g de gel de Carbopol a 3,75%.

[023] O Carbopol, por ser um pó muito leve, foi adicionado lentamente à água purificada sob agitação constante por cerca de trinta minutos em um Becker, utilizando um agitador mecânico.

[024] Na **segunda etapa**, após a completa dispersão do polímero na água purificada, o pH da preparação foi cuidadosamente ajustado pelo acréscimo de solução de hidróxido de sódio 20% (p/V) até pH 6,0, agitada manualmente com cuidado para evitar a incorporação de bolhas de ar. Durante a correção do pH, o gel de Carbopol aumentou sua viscosidade, adquirindo a consistência final de gel.

[025] Os carbômeros formam uma estrutura tridimensional quando dispersos em água. Eles não são solúveis em água, mas possuem excelentes características de absorção, formando uma dispersão coloidal. Quando o pH da dispersão de carbômero é ajustado para 4,0 a 6,0, as cadeias poliméricas diminuem a interação entre as mesmas, mudam sua conformação espacial, permitindo a entrada de água entre as mesmas. Como consequência, ocorre o intumescimento de cerca de 1000 vezes do volume original, formando um sistema reologicamente estruturado, translúcido e viscoso. Esse fenômeno macroscópico é devido ao valor de pKa dos carbômeros, que é 6,0. Nesse caso, a porção carboxilato do esqueleto polimérico ioniza, resultando em repulsão entre as cargas, facilitando o intumescimento. Neste ponto, o gel está pronto.

[026] Na **terceira etapa** ocorre a incorporação do fármaco. O ascorbato de sódio foi igualmente pesado e gradativamente adicionado à adequada quantidade de gel de Carbopol de forma lenta e com agitação constante, utilizando-se gral e pistilo de porcelana.

[027] Na **quarta etapa**, a formulação foi armazenada em embalagem hermeticamente fechada, etiquetada e mantida sob refrigeração de 5 a 8°C.

[028] O gel de carbômero 934P é o sistema polimérico utilizado como carreador do agente ativo, ascorbato de sódio. O carbômero estrutura-se em água e em pH neutro, produzindo uma preparação espessa e reologicamente adequada para permitir sua correta e eficiente aplicação nas superfícies dos

dentem, em forma de gel. A água utilizada para a dispersão do carbômero interage com seus grupamentos carboxilas e hidroxilas das cadeias poliméricas. Dessa forma, não existe uma grande quantidade de moléculas de água "livres" para interagirem com o ascorbato de sódio quando comparado à solução aquosa do mesmo. Além disso, com o meio mais espesso é difícil a entrada de oxigênio para interagir com o ascorbato de sódio. Assim, a degradação do ascorbato de sódio é bem mais lenta e mantém-se protegida.

[029] Foram preparadas quatro fórmulas iniciais (Tabela 1), com duas concentrações do espessante e duas do ativo, para testar qual a mais estável quimicamente e mais eficaz na remoção do oxigênio residual do esmalte clareado.

[030] Tabela 1 – Fórmulas dos hidrogéis contendo ascorbato de sódio.

Formulação*	Composição (% p/p)	
	Carbopol 934P®	Ascorbato de sódio
F1	2,5	10
F2	2,5	20
F3	3,75	10
F4	3,75	20

[031] Para determinar o teor de ascorbato de sódio ativo nas formulações, inicialmente foram realizadas titulações iodométricas. Quatro gramas de gel, pesados em balança analítica, foram dispersos em 100mL de água purificada e 25 mL de ácido sulfúrico 9,8% (p/V), seguido do acréscimo de 3,0mL de solução de amido SI (solução indicadora). A solução de iodo 0,1moles/L foi então gotejada lentamente até que a solução mudasse para a cor azul, indicando o final da titulação. A quantidade de ascorbato de sódio ativo foi obtida segundo a seguinte equação (Freire et al., 2009), baseada na Farmacopéia Brasileira (2010):

1 mL de iodo 1 mol/L 0,09905 g de ascorbato de sódio

V x Fc X g de gel de ascorbato de sódio, onde:

V: volume de solução de iodo consumida e Fc: fator de correção da solução de iodo.

[032] O resultado desta equação indica a porcentagem de ascorbato de sódio ativo. Para cada fórmula experimental, as titulações foram feitas em triplicata no 1º, 7º, 14º, 21º e 30º dias após o preparo, para observar a velocidade de decaimento dos géis, ou seja, a diminuição da concentração de ascorbato de sódio ativo ao longo do tempo. Os quatro géis foram mantidos sob refrigeração durante todo o período entre as análises.

[033] Os resultados obtidos para o doseamento de ascorbato de sódio (quantidade de ascorbato de sódio ativo) em cada tempo, do 1º ao 30º dia, para todas as formulações, foram plotados frente ao tempo. Para avaliar o comportamento dos géis quanto à melhor estabilidade química, foi avaliada a cinética da reação de degradação por meio de modelo de decaimento. Os dados foram comparados com modelos matemáticos que indicam se a cinética da reação é de ordem zero, de primeira ordem ou de segunda ordem (Pugh, 2008), de acordo com o Quadro 1.

[034] Quadro 1 – Modelos matemáticos de decaimento e ordem de reação.

Equações de Decaimento (Velocidade da Reação)	
Ordem	Equação de Decaimento
0	$x = kt$
1	$\log \frac{a}{a-x} = \frac{k}{2,303} t$
2	$\frac{x}{a(a-x)} = kt$

Legenda: t = tempo; x = $\log_{10} t$; a = coeficiente angular; k = constante de velocidade de decaimento. Fonte: Sinko (2008b).

[035] Depois de estabelecer a cinética da reação, os dados foram então avaliados pelo teste de análise de regressão linear para obter o coeficiente de determinação (R^2) e a constante de decaimento (ou de degradação) do

ascorbato de sódio, com nível de significância de 5%, que indicou os géis mais estáveis (Florence; Attwod, 2002; Sinko, 2008b).

[036] A partir dos resultados obtidos e avaliando o Coeficiente de Determinação (R^2), obteve-se os resultados apresentados na Tabela 2.

[037] Tabela 2 – Valores do Coeficiente de Determinação (R^2) para os modelos de cinéticas de degradação do ascorbato de sódio das quatro fórmulas experimentais, no período de 30 dias.

Fórmula	Carbopol (%)	Ascorbato de sódio (% p/p)	Cinética de decaimento						
				Ordem zero	Primeira ordem	Segunda ordem			
				R^2					
				Média	DP	Média	DP	Média	DP
1	2,5	10	0,9723*	0,0095	0,9717	0,0087	0,8677	0,0498	
2	2,5	20	0,8669*	0,1254	0,8653	0,1271	0,8640	0,1292	
3	3,75	10	0,8248	0,8216	0,8293*	0,0828	0,8337	0,839	
4	3,75	20	0,8587	0,0630	0,8699*	0,0635	0,8610	0,0645	

* Médias consideradas indicativas da cinética da reação para cada gel experimental, de acordo com as equações de decaimento. Legenda: DP = Desvio Padrão.

[038] De acordo com a análise dos dados, a cinética da reação mostrou que os géis preparados com o Carbopol 2,5% (F1 e F2) foram de ordem zero (maior valor médio da R^2 na Tabela 1, F1: 0,9723; F2: 0,8669), ou seja, a liberação do ascorbato de sódio ocorreu com uma taxa constante com o passar do tempo, mas foi liberado mais rapidamente. Os géis preparados com o Carbopol 3,75% (F3 e F4) apresentaram comportamento de primeira ordem (F3: 0,8293; F4: 0,8699), ou seja, a liberação do reagente ocorreu com uma taxa de declínio constante, e mais lenta com o decorrer do tempo (para o gel F3, considerou-se o menor desvio-padrão para considerá-lo de primeira ordem).

[039] O comportamento dos quatro géis experimentais e a curva de decaimento do teor de ascorbato de sódio pelo período de trinta dias é

apresentado na **Figura 1**. O gel que apresentou menor decaimento foi F4, seguido de F2. Este resultado indica que estas fórmulas mantiveram a maior quantidade de ascorbato de sódio ativo neste período de tempo.

[040] Tendo-se verificado então a melhor estabilidade para o gel de Carbopol 3,75%, prosseguiu-se à titulação deste gel com o ascorbato de sódio 10% e 20%, pelo período de 180 dias, para verificar a melhor concentração do ativo e definir a melhor fórmula entre as quatro testadas.

[041] A partir do modelo de cinética de reação (decaimento) que melhor se adaptou e pela análise de regressão linear, avaliou-se o modelo de liberação, que melhor representa a curva de decaimento do fármaco ativo nas quatro fórmulas. Considerando-se os resultados obtidos e avaliando-se o coeficiente de determinação, obtiveram-se os resultados apresentados na Tabela 3.

[042] Tabela 3 – Constantes de velocidades de decaimento (k) dos géis nos períodos de 30 e 180 dias.

Fórmula	Carbopol (%)	Ascorbato de sódio (% p/p)	Constantes de Velocidades de Decaimento			
			30 Dias		180 Dias	
			Média	DP	Média	DP
1	2,5%	10	0,2270	0,0020	----	----
2	2,5%	20	0,2217	0,0137	----	----
3	3,75%	10	0,000026	0,000005	0,0144	0,0005
4	3,75%	20	0,000013*	0,000003	0,0097*	0,0002

* Menor valor de k .

Legenda: DP = desvio-padrão; p/p = peso/peso.

[043] Assim sendo, o menor valor da constante de velocidade de decaimento k demonstrou que tanto no período de 30 dias como de 180 dias,

F4 teve o menor decaimento entre as fórmulas testadas, demonstrando ser a fórmula mais estável quanto ao seu poder antioxidante (**Figura 2**).

[044] Para a elaboração deste relatório descritivo foram consultadas as seguintes referências:

- BARCELLOS, D. C.; BENETTI, P.; FERNANDES, V. V. B. Jr; VALERA, M. C. Effect of carbamide peroxide bleaching gel concentration on the bond strength of dental substrates and resin composite. *Operative Dentistry*, Indiana, v.35, n.4, p. 463-9, 2010.
- CAVALLI, V.; REIS, A. F.; GIANNINI, M.; AMBROSANO, G. M. The effect of elapsed time following bleaching on enamel bond strength of resin composite. *Operative Dentistry*, Indiana, v. 26, p. 597-602, 2001.
- COMLEKOGLU, M. E.; GOKCE, B.; KAYA, A. D.; TÜRKÜN, M.; OZPINAR, B. Reversal of reduced bond strength after bleaching. *General Dentistry*, Chicago, v. 58, n.3, p. 258-6, maio-jun. 2010.
- DABAS, D.; PATIL, A. C.; UPPIN, V. M. Evaluation of the effect of concentration and duration of application of sodium ascorbate hydrogel on the bond strength of composite resin to bleached enamel. *Journal of Conservative Dentistry*, Filadelfia, v. 14, n. 4, p. 356-60, out-dez. 2011.
- DANESH-SANI, S. A.; ESMAILI, M. Effect of 10% sodium ascorbate hydrogel and delayed bonding on shear bond strength of composite resin and resin-modified glass ionomer to bleached enamel. *Journal of Conservative Dentistry*, Filadelfia, v.14, n. 3, p. 241-6, jul-set. 2011.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. Brasília. 2010, 5a ed., v. 2; p. 659-60.
- FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. *Princípios físico-químicos em Farmácia*. São Paulo: Editora da USP, 2002, 690 p.
- FREIRE, A.; DURSKEI, M. T.; INGBERMAN, M.; NAKAO, L. S.; SOUZA, E. M.; VIEIRA, S. Assessing the use of 35 percent sodium ascorbate for removal of residual hydrogen peroxide after in-office tooth bleaching. *Journal of American Dental Association*, v. 142, n. 7, p. 836-41, jul. 2011.
- FREIRE, A.; SOUZA, E. M.; MENEZES CALDAS, D. B.; ROSA, E. A.; BORDIN, C. F.; DE CARVALHO, R. M.; VIEIRA, S. Reaction kinetics of

- sodium ascorbate and dental bleaching gel. *Journal of Dentistry*, v.37, p. 932-6, dec. 2009.
- GARCIA, E.G.; MENA-SERRANO, A.; ANDRADE, A.M.; REIS, A.; GRANDE, R.H.M.; LOGUERCIO, A.D. Immediate bonding to bleached enamel with 10% sodium ascorbate gel: a case report with one-year follow-up. *European Journal of Esthetic Dentistry*, Berlin, v.7, n.12, p. 154-62, jul-ago. 2012.
 - GÜLER, E.; GÖNÜLÖL, N.; ÖZYILMAZ, O. Y.; YÜCEL, A. Ç. Effect of sodium ascorbate on the bond strength of silorane and methacrylate composites after vital bleaching. *Brazilian Oral Research*, São Paulo, v. 2, n. 4, 299-304, jul-ago. 2013.
 - GÜLERYÜZ, N.; TÜRKMEN, C. The Effect of Antioxidant and Delayed Bonding Time on Shear Bond Strength of Composite Restoration after Bleaching Procedure. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*, Istanbul, supl. 2, p. 61, 2012.
 - KAYA, A. D.; TÜRKÜM, M. Reversal of dentin bonding to bleached teeth. *Operative Dentistry*, Los Angeles, v. 28, n. 6, p. 825-9, nov-dez. 2003.
 - KIMYAI, I. S.; VALIZADEH, H. Comparision of the effect of hydrogel and a solution of sodium ascorbate on dentin-composite bond strength after bleaching. *Journal of Contemporary Dental Practice*, India, v. 9, n. 2, p. 105-12, fev. 2008.
 - KIMYAI, S.; VALIZADEH, H. The effect of hydrogel and solution of sodium ascorbato on bond strength in bleached enamel. *Operative Dentistry*, Los Angeles, v. 31, n. 4, p.496-9, jul-ago. 2006.
 - KHOROUSHI, M.; AGHELINEJAD, S. Effect of post bleaching application of an antioxidant on enamel bond strength of three different adhesives. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal*, Valencia - Espanha, v. 16, n. 7, p. 990-6, nov. 2011.
 - KUNT, G. E.; YIMAZ, N.; SEN, S.; DEDE, D. O. Effect or oxidant treatment on the shear bond strength of composite resin to bleached enamel. *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 69, p. 287-91. 2011.

- LAI, S. C. N.; TAY, F. R.; CHEUNG, G. S.; MAK, Y.F.; CARVALHO, R. M.; WEI, S. H. et al. Reversal of compromised bonding in bleached enamel. *Journal of Dental Research*, v. 8, n. 7, p. 477-81, jul. 2002.
- LIMA, A. F.; FONSECA, F. M. S.; FREITAS, M. S.; PALIALOL, A. R. M.; AGUIAR, F. H. B.; MARCHI, G. M. Effect of bleaching treatment and reduced application time of an antioxidant on bond strength to bleached enamel and subjacent dentin. *Journal of Adesive Dentistry*, Londres, v. 13, n. 6, p. 537-42, dez 2011.
- MACHADO, J. S.; CÂNDIDO, M. S.; SUNDFELD, R. H.; DE ALEXANDRE, R.S.; CARDOSO, J. D.; SUNDEFELD, M. L. The influence of time interval between bleaching and enamel bonding. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, v.19, n.2, p. 111-8, 2007.
- MIRANDA, T. A. M.; MOURA, S. K.; AMORIM, V. H. O.; TERADA, R. S. S.; PASCOTTO, R. C. Influence of exposure time to saliva and antioxidant treatment on bond strength to enamel after tooth bleaching: an *in situ* study. *Journal of Applied Oral Science*, Bauru, v. 21, n. 6, p. 567-74, nov-dez 2013.
- MOUROUZIS, P.; KOULAOUZUDOU, E. A.; Helvatjoglu-Antoniades, M. Effect of in-office bleaching agents on physical properties of dental composites resins. *Quintessence International*, Chicago, v. 44, n.4, p. 295-302, abril 2013.
- OSKOEE, P. A.; NAVIMIPOUR, E. J.; OSKOEE, S. S.; MOOSAVI, N. Effect of 10% sodium ascorbate on bleached bovine enamel surface morphology and microhardness. *The Open Dentistry Journal*, Emirados Árabes Unidos, v. 4, p. 207-10. Out. 2010.
- PARK, J. Y.; KWON, T. Y.; KIM, Y. K. Effective application duration of sodium ascorbate antioxidant in reducing microleakage of bonded composite restoration in intracoronally-bleached teeth. *Restorative Dentistry & Endodontics*, Coréia, v. 38, n.1, p. 43-7, fev. 2013.
- PUGH J. Cinética e estabilidade de produtos. In: *Delineamento de formas farmacêuticas*. Aulton M. E., São Paulo: Artmed, 2008, p. 112.

- ROSE, R. C.; BODE, A. M. Biology of free radical scavengers: An evaluation of ascorbate. *The FASEB Journal*, Maryland, v. 7, p. 1135-42, set 1993.
- ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. *Handbook of Pharmaceuticals Excipients*. 5ª ed, Londres: Pharmaceutical Press, 2006, p. 559-661.
- SAHOO, S.; CHAKRABORTI, C. K.; MISHRA, S. C.; NANDA, U. N. Qualitative analysis of environmentally responsive biodegradable smart Carbopol polymer. *International Journal of Pharmaceuticals Sciences Review and Research*, Bangalore-India, v. 9, n.1, p. 2-13, 2011.
- SINKO, J. S. Liberação e dissolução de fármacos. In: Martin. *Físico-Farmácia e Ciências Farmacêuticas*. 5a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008, p. 351-68.
- SINKO, J. S. Cinética química e estabilidade. In: Martin. *Físico-Farmácia e Ciências Farmacêuticas*, 5a ed. Porto Alegre: Artmed; 2008b. p. 411-48.
- SINKO, J. S. Sistemas de liberação de fármacos. In: Martin. *Físico-farmácia e ciências farmacêuticas*. 5a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008, p. 643-92.
- TABATABAEI, M. H.; ARAMI, S.; NOJOURIAN, A.; MIRZAEI, M. Antioxidant effect on the shear bond strength of composite to bleached bovine dentin. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, Bauru, v.10, n.1, p. 33-6, jan-mar 2011.
- TITLEY, K. C.; TORNECK, C. D.; SMITH, D. C.; CHERNECKY, R.; ADIBFAR, A. Scanning electron microscopy observations on the penetration and structure of resin tags in bleached and unbleached bovine enamel. *Journal of Endodontics*, Chicago, v. 17, n.2, p. 72-75, fev 1991.
- TORRES, C. R. G.; KOGA, A. F.; BORGES, A. B. The effects of antioxidant agents as neutralizers of bleaching agents on enamel bond

strength. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, Bauru, v. 5, n.16, p. 971-6, jan-mar 2006.

- TÜRKÜM, M.; ÇELİK, E. U.; KAYA, A. D.; ARICI, M. Can the hydrogel form of sodium ascorbate be used to reverse compromised bond strength after bleaching? *Journal of Adhesive Dentistry*, Londres, v. 11, n. 1, p. 35-40. 2009.
- UYSAL, T.; BASCIFTCI, F. A.; UFLÜMEZ, S.; SARI, Z.; BÜYÜKERKMEK, A. Can previously bleached teeth be bonded safely? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, v. 123, n. 6, p. 628-32. jun 2003.

REIVINDICAÇÃO

1) FORMULAÇÃO PARA ESTABILIZAÇÃO DO ASCORBATO DE SÓDIO DISPERSO EM MATRIZ POLIMÉRICA DE CARBÔMERO 934P PARA REMOÇÃO DO OXIGÊNIO RESIDUAL DO ESMALTE DENTAL RECÉM-CLAREADO, **caracterizada por** possuir um teor do princípio ativo de ascorbato de sódio como antioxidante, variando de 10 a 30% (p/p); o espessante carbômero 934P, variando de 2,5 a 5% (p/p); solução de hidróxido de sódio 20% (p/V) para ajustar o pH até 6,0; podendo conter outros adjuvantes farmacologicamente aceitáveis; ser apresentada em forma de gel para uso tópico; manter estabilidade química por um período de no mínimo 180 dias; armazenado em embalagem hermeticamente fechada e mantida sob refrigeração de 5 a 8 °C; que possibilite sua utilização sobre a superfície do esmalte dental logo após o término da técnica de clareamento dental realizado com géis clareadores a base de peróxido de hidrogênio entre 3 e 40% (p/p) ou a base de peróxido de carbamida entre 10 e 35% (p/p), tanto na técnica de clareamento dental caseira quanto na técnica de clareamento de consultório.

DESENHOS

Figura 1

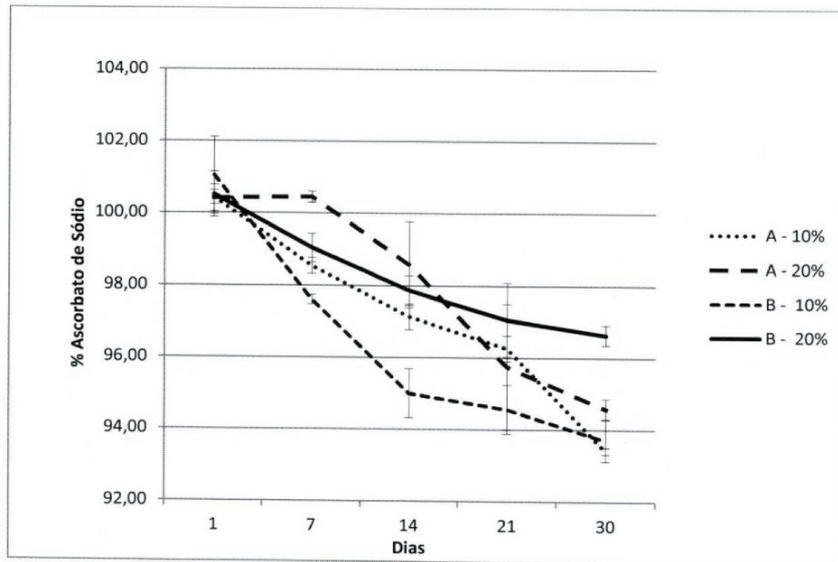
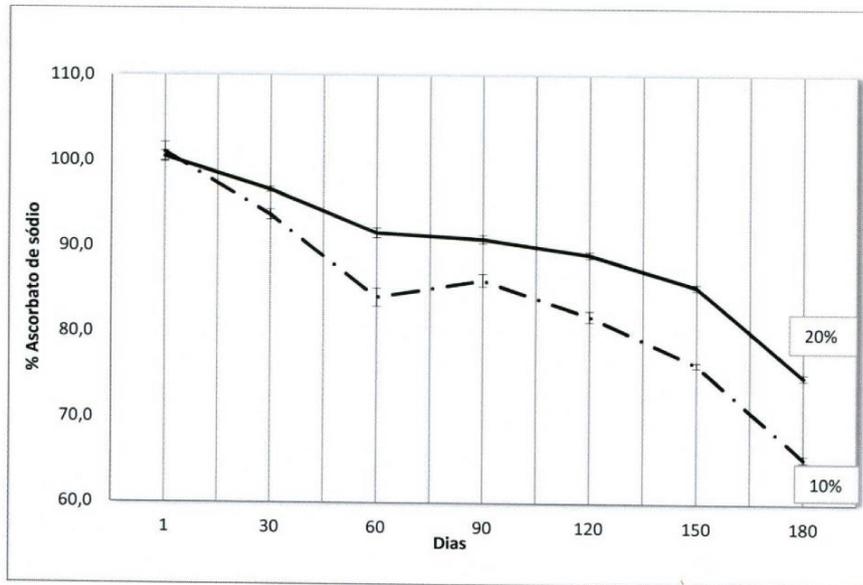


Figura 2



ANEXO III - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação clínica do efeito de um antioxidante na resistência adesiva de restaurações estéticas realizadas em dentes recém clareados

Pesquisador: Renata Corrêa Pascotto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56857016.4.0000.0104

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Maringá

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.629.021

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa proposto por pesquisador vinculado à Universidade Estadual de Maringá.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos do ascorbato de sódio a 20% na resistência adesiva das restaurações cervicais realizadas em dentes recém clareados in vivo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Avalia-se que os possíveis riscos a que estarão submetidos os sujeitos da pesquisa serão suportados pelos benefícios apontados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Participarão da amostra 40 pacientes que apresentam caninos e pré- molares superiores ou inferiores com lesões não cáries de abfração, abrasão e erosão com alteração de cor. Cada paciente deverá apresentar no mínimo 4 dentes na composição da amostra, de modo que cada dente represente 1 dos grupos, de modo que todos os fatores locais e sistêmicos terão mesma interferência nos grupos. Os pacientes deverão ter ao menos 20 dentes em função e lesões que contenham ao menos 50% de margem de esmalte. Serão excluídos os pacientes que possuem caninos e pré-molares com tratamento endodôntico, ou que não possuam a necessidade de serem

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG
Bairro: Jardim Universitário **CEP:** 87.020-900
UF: PR **Município:** MARINGÁ
Telefone: (44)3011-4597 **Fax:** (44)3011-4444 **E-mail:** copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 1.629.021

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MARINGÁ, 08 de Julho de 2016

Assinado por:
Ricardo Cesar Gardiolo
(Coordenador)

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG
Bairro: Jardim Universitário CEP: 87.020-900
UF: PR Município: MARINGÁ
Telefone: (44)3011-4557 Fax: (44)3011-4444 E-mail: copep@uem.br

Página 04 de 04

ANEXO IV - NORMAS DA REVISTA

Operative Dentistry

All submitted manuscripts will be subject to the possibility of online only publication on our online journal site: <https://meridian.allenpress.com/operative-dentistry>. These e-pub articles will be paginated with an “e” prefix and will carry a fully citable DOI number. If you are not interested in the possibility of having your paper published online only, please do not submit your manuscript to us. Your authorization to allow us to e-publish will help us to publish manuscripts even faster than we have in the past.

We will need your text file (original word processing file in Word) in order to size your manuscript accurately. Our system will automatically merge the text file that you upload with the figure and table files, to make one article file PDF. This allows editors and reviewers to view and/or download your manuscript in one easy step. If any of your figures are illegible, or the figure sizes are too large or small (see below), your submission will be returned to you so that you can fix these problems. Your manuscript will only be considered officially submitted after it has been approved through our initial quality control check, and these problems (if any) have been fixed.

Before submitting a manuscript, please gather the following information as indicated by the article type:

- CORRESPONDING AUTHOR must provide a WORKING / VALID e-mail address which will be used for all communication with the journal.
- All Authors:
 - First Names, Middle Names/Initials, Last Names
 - Author Degrees, and Current Institution information, Postal Addresses, Work Telephone Numbers
 - E-mail Addresses
 - ORCID IDs (16 digits)
- MENTION OF COMMERCIAL PRODUCTS/EQUIPMENT must include:
 - • full name of product
 - • full name of manufacturer
 - • city, state and country of manufacturer
- Title and Running Title (you can cut and paste this from your manuscript). Running title: This is simply a shorter version of the title used on following pages and in our database for reports, etc.
- Clinical Relevance Statement. This is required to submit and should appear in both the manuscript data field when entering initial info, as well as being part of the manuscript text document.
- Abstract or Summary (you can cut and paste this from your manuscript).
- Manuscript files and Tables in Word. (Please include your abstract and figure captions in the text file.)
- TABLES may be submitted as either Word (.doc and .docx) or Excel (.xls and .xlsx) files. All tables must be legible, with fonts being no smaller than 7 points. Tables have the following size limitations: In profile view a table must be no larger

than 7 x 9 inches; landscape tables should be no wider than 7 inches. It is the Editor's preference that tables not need to be rotated in order to be printed, as it interrupts the reader's flow.

- References must be numbered (superscripted Arabic numerals...1, 2, 3 etc.) consecutively as they appear in the text and, where applicable, they should appear after punctuation. For examples, see below.
- For printing purposes, we require that your figure files be in TIFF, or JPG formats and be uploaded separately as source files, not PDF files. You may not embed the figures, graphs or tables in the manuscript
- Photographs submitted to Operative dentistry must be unretouched; they may be cropped, annotated and/or aggregated with other photos, but each photo must remain unretouched.

Figures must be of publication quality with the following parameters:

- line art (and tables that are submitted as a graphic) must be sized with the short edge being no shorter than 5 inches. It should have a minimum resolution of 600 dpi and a maximum resolution of 1200 dpi. This means the shortest side should be no smaller than 3000 pixels.
- gray scale/black & white figures must be sized with the short edge being no shorter than 5 inches. It should have a minimum resolution of 300 dpi and a maximum of 400 dpi. This means the shortest side should be no smaller than 1500 pixels.
- color figures and photographs must be sized with the short edge being no shorter than 3.5 inches. It should have a minimum resolution of 300 dpi and a maximum of 400 dpi. This means that the shortest side should be no smaller than 1050 pixels.

THE MANUSCRIPT TEXT MUST NOT CONTAIN ANY AUTHOR IDENTIFYING INFORMATION, NO NAMES NOR ADDRESSES, NO ACKNOWLEDGEMENTS, NO ETHICS BOARD INFORMATION, ETC. THESE ITEMS ARE ENTERED SEPARATELY DURING THE PROCESS, AND WILL BE MERGED INTO THE FINAL DOCUMENT BY THE COMPUTER. ANY MANUSCRIPTS WITH IDENTIFYING INFORMATION IN THE MAIN MANUSCRIPT FILE WILL BE SENT BACK TO THE AUTHOR FOR CORRECTION. REMEMBER, OUR PEER REVIEW IS DOUBLE BLIND IN ORDER TO PROVIDE OUR READERS WITH THE HIGHEST QUALITY DATA POSSIBLE.

REFERENCES

References should be formatted according to this journal's style

Please our Reference Style Guide for examples

Clinical and Laboratory Research and Invited Papers

CLINICAL and LABORATORY RESEARCH MANUSCRIPTS and INVITED PAPERS must include as part of the narrative:

- **a title**
- **a running (short) title**
- **a clinical relevance statement**
- **a concise summary (can be in abstract form)**
- **an introduction**
- **methods and materials**
- **results**
- **a discussion**
- **a conclusion**
- **references**

ANEXO V - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos-Rebec

The screenshot displays the website interface for the Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos. At the top, there is a header with the logo and navigation links. Below the header, there is a search bar and a language selector. The main content area shows the details of a clinical trial with the following information:

RBR-6j3x5q
Avaliação clínica do efeito de um antioxidante na resistência adesiva de restaurações estéticas realizadas em dentes recém clareados
Data de registro: 11 de Ago. de 2016 às 15:54
Last Update: 25 de Ago. de 2016 às 11:19

Tipo do estudo:
Intervenções

Título científico:

PT-BR	EN
Avaliação clínica do efeito de um antioxidante na resistência adesiva de restaurações estéticas realizadas em dentes recém clareados	Clinical evaluation of an antioxidant on bond strength of esthetic restorations in newly whitened teeth

Identificação do ensaio
Número do UTN: U1111-1186-4227

Título público:

PT-BR	EN
Comportamento clínico de restaurações estéticas realizadas em dentes recém clareados	Clinical evaluation of restorations carried out on newly whitened teeth

Acrônimo científico:

Acrônimo público:

Identificadores secundários:

Número do CAAE: 56857016.4.0000.0104

Órgão emissor: Plataforma Brasil

Número do Parecer do CEP: 1.629.021

Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Maringá

Patrocinadores

Patrocinador primário: Universidade Estadual de Maringá

Patrocinadores secundários:

Instituição: Universidade Norte do Paraná

Fontes de apoio financeiro ou material:

Instituição: Universidade Estadual de Maringá

Instituição: Universidade Norte do Paraná

Condições de saúde

Condições de saúde ou problemas:

erosão	PT-BR	erosion	EN
--------	-------	---------	----

Descritores gerais para as condições de saúde:

C25: Distúrbios induzidos quimicamente	PT-BR	C25: Trastornos químicamente inducidos	ES	C25: Chemically-induced disorders	EN
--	-------	--	----	-----------------------------------	----

Descritores específicos para as condições de saúde:

SP4.036.387.203: Erosão	PT-BR	SP4.036.387.203: Erosión	ES	SP4.036.387.203: Erosion	EN
-------------------------	-------	--------------------------	----	--------------------------	----

ARTIGO PUBLICADO

Pré-requisito para Defesa da Tese de Doutorado

Programa de Pós- graduação em Clínica Integrada da Universidade Estadual
de Maringá

*Uchimura JYT, Sato F, Santana RG,
Menezes-Silva R, Bueno LS, Borges AFS, Navarro MFL, Nicholson JW, Sidhu
SK, Pacotto RC. Translucency parameter of conventional restorative
glass-ionomer cements. J Esthet Restor Dent. 2020;1–8.
<https://doi.org/10.1111/jerd.12685>*

Translucency parameter of conventional restorative glass-ionomer cements

Joana Yumi Teruya Uchimura MSc¹ | Francielle Sato PhD² |
Rosangela Getirana Santana PhD³ | Rafael Menezes-Silva PhD⁴ |
Ligia S. Bueno MSc⁴ | Ana Flávia Sanches Borges PhD⁴ |
Maria Fidela de Lima Navarro PhD⁴ | John W. Nicholson PhD⁵ |
Sharanbir K. Sidhu PhD⁵ | Renata Corrêa Pascotto PhD¹ 

¹Department of Dentistry, State University of Maringá, Maringá, Paraná, Brazil

²Department of Physics, State University of Maringá, Maringá, Paraná, Brazil

³Department of Statistics, State University of Maringá, Maringá, Paraná, Brazil

⁴Department of Operative Dentistry, Endodontics and Dental Materials, Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru School of Dentistry-FOB-USP Bauru, São Paulo, Brazil

⁵Institute of Dentistry, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK

Correspondence

Renata Corrêa Pascotto, Professor,
Department of Dentistry, State University of Maringá, Av. Mandacaru 1.550, 87080-000-
Maringá, Parana, Brazil.
Email: renatapascotto@gmail.com

Abstract

Objective: To evaluate the translucency parameter (TP) and contrast ratio (CR) of different conventional restorative glass-ionomer cements (GICs).

Materials and methods: Eighteen brands of GICs were evaluated. Five disks of each material were made following ISO 9917-1. The luminous reflectance and Central Bureau of the International Commission on Illumination parameters of disks were evaluated using a colorimeter, against backings of white and black, to obtain the translucent parameter and contrast ratio of different brands of glass-ionomer cements. The correlation between translucency parameter and contrast ratio was assessed with the Pearson correlation test. The translucent and contrast ratio parameters values were submitted to the one-way ANOVA and Tukey test for multiple comparisons ($p < 0.05$).

Results: There was a strong inverse relationship between CR and TP ($r^2 = 0.94$, $p < 0.001$). The contrast ratio decreased as translucency increased. There were significant differences in TP and CR among brands ($p < 0.001$).

Conclusions: GICs exhibit different translucency and contrast ratio behavior. Some brands of GICs presented very low TP and this condition would be unacceptable for areas with esthetic demands. In addition, TP and CR showed a strong linear relationship.

Clinical significance: The results found in this study demonstrated that the knowledge of the translucency and CR of different conventional restorative GICs is important in order to guide clinicians in the selection of restorative GICs for anterior teeth.

KEYWORDS

color, dental materials, glass-ionomer cements, opacity, translucency

1 | INTRODUCTION

Part of results presented at: IADR General Session & Exhibition, Vancouver, BC, Canada, June 19-22, 2019.

Glass-ionomer cements, (GICs) introduced by Wilson and Kent in the early 1970s,¹ are a category of materials widely used in clinical

practice, especially because of their beneficial properties, such as fluoride release,^{2,3} chemical adhesion to tooth structure,⁴ biocompatibility, and coefficient of linear thermal expansion similar to the tooth.⁵

The GICs are not only indicated for Class I⁶ and Class II⁷ but also for Class III⁸ and Class V⁹ restorations, noncarious lesions as well as for atraumatic restorative treatment,¹⁰ competing equally or even superiorly with materials that are traditionally used in clinical practice, such as the composite resin.⁷ In patients with high cariogenic activity, GICs can be considered the first choice materials due to their release and reincorporation of fluoride that gives them cariostatic properties.^{11,12}

However, there is a lack of studies in the literature, that evaluate the optical properties of GICs, such as translucency or the comparative analysis of their L^* , a^* , b^* colorimetric coordinates in relation to tooth tissue. Most studies have related the color change of GIC restorations to their effect after tooth whitening,¹³⁻¹⁵ or resistance to pigmentation.^{16,17}

It has been observed that the natural appearance of teeth depends on their optical properties.¹⁸ In addition to the value, hue and chroma, other properties such as translucency and opacity give the tooth structure its characterization and final harmonization.^{18,19} Contrast ratio (CR) or opacity is an important property of esthetic restorative materials; this depends on the thickness of the material and the reflectance of the background.²⁰ Similarly, the translucency of esthetic materials improves color matching with adjacent teeth and materials.²¹⁻²⁵ The translucency parameter (TP) has been used to assess the translucency of dental materials.²⁶⁻²⁸ The literature shows a correlation between TP and CR when dental materials are analyzed.²⁹⁻³¹

An essential requirement for any restorative material is its masking ability, the absence of it will allow an unacceptable display.³² This is especially in large cavities where there is no tooth structure to provide a backing for the restoration, such as in a large Class III or IV cavity, where translucent materials may provide relatively poor color matches.

A restorative material for use in areas with high esthetic demand must present optical characteristics similar to those of the adjacent tooth structure.³³ As there are several brands of restorative GICs on the market, it is important to assess the translucency and contrast ratio, of these materials in order to guide the clinician to indicate their use. The aim of this study was to compare the optical properties of different brands of glass-ionomer materials available on the market. The null hypothesis for this study were that there was no significant differences in translucency parameter and contrast ratio among different GICs. In addition, there was a correlation between TP and CR.

2 | MATERIALS AND METHODS

The tests were performed in vitro using 18 brands of conventional restorative glass-ionomer cements as displayed in Table 1.

Five disks of each material were made using a circular teflon mold (1 mm × 10 mm diameter) following ISO 9917-1:2007.³⁴ Immediately

after cement manipulation according to each manufacturer's instructions, the material was packed with excess into a mold with a Centrix syringe (Nova DFL- Rio de Janeiro, Brazil) in order to avoid trapping air. On both sides of the mold, polyester strips were placed and the material was compressed using two steel plates and a screw clamp. These procedures were carried out in no longer than 120 s.

The whole assembly was stored for 1 h at 37°C and a relative humidity of at least 30%. The thickness of each disk was measured with a digital caliper (Liaoning MEC, Liaoning MEC Group Co. Ltd, Dalian, China) placed near the center; only specimens whose thickness fell in the range 1.0 ± 0.1 mm were used in the study. The cement specimens were then carefully removed from the molds and stored in distilled water at 37°C for 7 days.

To obtain the CR and TP of the GICs, a colorimeter (Konica Minolta CR-400, Konica Minolta Sensing Americas Inc, Osaka, Japan) was used under constant illumination (light source simulating the spectral relative irradiance of D65 CIE standard illuminant). The colorimeter is designed for diffusion illumination of 0° viewing angle geometry, including a specular component, using a pulsed xenon lamp as the light source, which is diffused into a diffusion chamber. This illumination method illuminates the sample from all directions, with almost completely equal brightness, and the reflected light vertically from the sample surface is directed to diffusion plates positioned about 6 mm above the sample surface, finally reaching the detector. The detector is a set of three photocells filtered to closely match the CIE 1931 Standard Observer functions (2° Standard Observer), ensuring the conditions are uniform for all measurements.

The luminous reflectance (Y) and CIE Lab parameters (L^* , a^* and b^*) of disks were measured against backings of white and black, where the lightness L^* is the shade alteration in black and white ranging from 0 to 100 (with higher numbers being brighter), a^* is the change in saturation from red to green, whereas b^* is from blue to yellow.^{35,36}

All the optical parameters were calculated over white (Y : 74.49; L^* : 85.61; a^* : -5.1252; b^* : 9.7467) and black (Y : 7.63; L^* : 31.30; a^* : -2.2495; b^* : 4.2290) backgrounds, where b was the measurement against the black background and w was the measurement on the white background.¹⁴ To measure TP, the CIE Lab parameters were used to calculate using the equation³⁵:

$$TP = \left[(L^*b - L^*w)^2 + (a^*b - a^*w)^2 + (b^*b - b^*w)^2 \right]^{1/2} \quad (1)$$

The CRs of the GICs were calculated using the formula¹⁴:

$$CR = (Y_b/Y_w) \quad (2)$$

The ratio of illuminance (Y) of the test material with a black background (Y_b) to the illuminance of the same material when it is placed over a white background (Y_w).¹⁴

The greater the TP value, the higher the translucency of the material. A TP value of 100 indicates the specimen is transparent and a TP value of 0 indicates that the material is opaque.³⁵ In CR, values

TABLE 1 Brands, manufacturers, batch numbers, composition and powder/liquid ratio and color of conventional restorative glass-ionomer cements tested

Material (Manufacturer)	Code	Batch no.	Composition	Powder/ liquid ratio	Color
Bioglass R (Biodinâmica, Ibiçorã, Brazil)	B	Powder: 974/15	Calcium, barium and aluminum fluorosilicate, PA and inorganic filler.	1.6:1	A3
		Liquid:	PA, TA and water		
Chemfil Rock (Dentsply, Milford, United States)	Ch	Powder: 1,511,000,724	Zinc-modified fluoro aluminosilicate glass	Capsules ^a	A2
		Liquid:	PA and itaconic acid		
Equia Forte (GC Corporation, Tokyo, Japan)	EF	Powder: 1,608,181	Fluoro-alumino-silicate glass, PA powder, pigment	Capsules ^a	A2
		Liquid:	PA, distilled water, polybasic carboxylic acid		
Gold Label 2 (GC Corporation, Tokyo, Japan)	GL2	Powder: 1,601,161	Fluoro-alumino-silicate glass and PA powder	2.7:1	Pale Yellow
		Liquid: 1,601,121	Distilled water and PA		
Gold Label 9 (GC Corporation, Tokyo, Japan)	GL9	Powder: 1,506,021	Fluoro-alumino-silicate glass, PA powder	3.6:1	A2
		Liquid: 1,506,011	PA, polybasic carboxylic acid		
Glass Ionomer Cement Type II (Shofu Inc., Kyoto, Japan)	GI	Powder: 6144	Fluoro-alumino-silicate glass	2.5:1	#3 Gray Shade
		Liquid: 31,513	Copolymer of acrylic acid and tricarboxylic acid, TA and others		
Ionglass (Maquira Dental Products, Maringá, Brazil)	IG	Powder: 130,417	PA and sodium fluorosilicate, calcium and aluminum	1.5:1	A3
		Liquid:	TA and purified water		
Ion Z (FGM, Joinville, Brazil)	IZ	Powder: 140,116	Fluoro-alumino-silicate glass	1.7:1	A3
		Liquid: 130,116	PA and TA		
Ionmaster (Wilcos, Petrópolis, Brazil)	IM	Powder: 15,336	Calcium fluoro-alumino-silicate glass powder, tartaric acid, citric acid, pigments	3:1	U
		Liquid: 15,335	Water, PA, pigments		
Ionofil Plus (VOCO GmbH, Cuxhaven, Germany)	IF	Powder: 1,509,454	Fluoro-alumino-silicate glass and PA	4.7–5.6:1	A2
		Liquid: 1,506,325	TA		
Ionostar Plus (VOCO GmbH, Cuxhaven, Germany)	IS	Powder: 1,607,068	Fluoro-alumino-silicate glass, PA, TA	Capsules ^a	A2
		Liquid:	PA solution		
Ketac Molar Easymix (3 M ESPE, Seefeld, Germany)	KM	Powder: 627,356	Al-Ca-La fluorosilicate glass, copolymer acid (acrylic and maleic acid)	4.5:1	A3
		Liquid: 624,889	PA, TA, water		
Magic Glass (Vigodent, Rio de Janeiro, Brazil)	MG	Powder: 1,503,044	Strontium, aluminum, fluoride, silicate, PA, TA and pigments	2.7:1	U
		Liquid: 1,401,244	PA, water		
Maxxion R (FGM, Joinville, Brazil)	MA	Powder: 21,117	Fluoro aluminosilicate glass, PA, calcium fluoride, water	1.5:1	A3
		Liquid: 260,917			
Riva (SDI, Victoria, Australia)	R	Powder: 150,630 V	Glass powder and acrylic acid polymers	3.03:1	A2
		Liquid: 15,312	Acrylic acid polymers and TA		
Vidrion R (SS White, Rio de Janeiro, Brazil)	V	Powder: 220,716	Sodium fluoro silicate, calcium, aluminum, barium sulphate, PA, pigments.	5.8:1	U
		Liquid:	TA, water		
Vitro Fil (Nova DFL, Rio de Janeiro, Brazil)	VF	Powder: 16,030,374	Fluorine Strontium Aluminum Silicate, Dehydrated Polyacrylic Acid and Iron Oxide	2:1	A3
		Liquid: 16,030,373	PA, TA and Distilled Water		

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Material (Manufacturer)	Code	Batch no.	Composition	Powder/ liquid ratio	Color
Vitro Molar (Nova DFL, Rio de Janeiro, Brazil)	VM	Powder: 16,020,279	Fluorine Barium Aluminum Silicate, Dehydrated PA and Iron Oxide	2.9:1	A3
		Liquid: 16,020,278	PA, Tartaric Acid and Distilled Water		

Abbreviations: PA, polyacrylic acid; TA, tartaric acid.

^aInformation was not provided by the manufacturer.

Brand	Black			White		
	L*(SD)	a*(SD)	b*(SD)	L*(SD)	a*(SD)	b*(SD)
B	67.0(1.7)	-0.9(0.2)	12.4(2.1)	83.7(1.4)	0.4(0.3)	23.2(2.7)
IZ	73.6(2.3)	-1.2(0.4)	10.0(3.5)	86.8(1.4)	-0.2(0.2)	21.6(4.1)
VF	71.1(1.7)	-1.0(0.3)	10.4(1.1)	85.5(0.8)	-0.0(0.2)	19.8(1.5)
IG	73.6(1.0)	-0.9(0.3)	13.2(1.7)	85.3(0.9)	0.4(0.5)	24.4(3.1)
MG	77.8(1.4)	-2.7(0.2)	9.2(1.0)	88.5(0.4)	-2.0(0.3)	19.6(1.1)
IS	71.3(0.7)	-0.1(0.1)	17.1(0.6)	81.3(0.6)	2.3(0.5)	27.3(1.7)
GL9	73.9(0.6)	-0.1(0.1)	10.7(0.4)	83.5(0.8)	1.8(0.2)	21.3(0.7)
IF	75.2(1.6)	0.1(0.1)	13.3(1.1)	82.5(0.7)	2.6(0.3)	25.0(2.0)
IM	78.3(1.1)	-1.6(0.0)	4.7(0.5)	89.4(0.1)	-1.1(0.1)	12.9(0.4)
VM	76.4(0.6)	-0.7(0.1)	13.6(0.8)	84.5(0.9)	1.1(0.4)	22.6(0.9)
GI	68.6(1.6)	-0.1(0.2)	19.1(1.6)	77.6(1.7)	1.7(0.9)	27.0(2.1)
EF	73.4(0.9)	0.7(0.1)	14.4(0.7)	80.9(0.8)	3.2(0.2)	23.3(0.9)
GL2	74.3(0.1)	-1.6(0.1)	11.4(0.1)	83.1(2.0)	-1.0(0.4)	17.9(1.0)
KM	77.5(0.5)	-0.6(0.1)	16.4(1.3)	82.8(0.7)	1.7(0.2)	23.8(0.7)
R	81.3(2.1)	-0.6(0.1)	9.9(1.0)	86.4(0.5)	0.6(0.1)	17.5(1.5)
Ma	84.1(0.8)	-1.0(0.3)	10.2(0.5)	86.7(1.1)	-1.3(0.5)	18.2(0.8)
V	80.5(3.0)	-1.3(0.3)	10.1(2.4)	83.6(2.0)	-0.8(0.2)	14.6(3.5)
Ch	77.1(3.0)	-1.1(0.3)	12.4(0.4)	78.7(0.3)	-0.2(0.1)	15.9(0.7)

Abbreviations: a*, green-red coordinate; b*, blue-yellow coordinate; L*, Lightness.

could range from 0 to 1, being totally transparent or opaque, respectively.²⁹

2.1 | Statistical analysis

The correlation between TP and CR was assessed with the coefficient of Pearson's correlation test. When the Pearson correlation coefficient value was between +1 and -1, the closer the coefficient was to +1 or -1, the stronger the association. Data were analyzed with one-way ANOVA and the Tukey test for multiple comparisons, with a significance level of 5%. The TP and CR data were submitted to analysis of residues. The normality of the residues was verified, by the Shapiro Wilk's test and Q-Q plot. Homogeneity was analyzed by Levene's test. All statistical analysis was carried out using the Statistica 13.3 software (Statistica®, StatSoft, Hamburg, Germany).

TABLE 2 Means and SD of CIELab color coordinates of different brands of conventional glass-ionomer cements after 7 days in black and white background

Brand	Black			White		
	L*(SD)	a*(SD)	b*(SD)	L*(SD)	a*(SD)	b*(SD)
B	67.0(1.7)	-0.9(0.2)	12.4(2.1)	83.7(1.4)	0.4(0.3)	23.2(2.7)
IZ	73.6(2.3)	-1.2(0.4)	10.0(3.5)	86.8(1.4)	-0.2(0.2)	21.6(4.1)
VF	71.1(1.7)	-1.0(0.3)	10.4(1.1)	85.5(0.8)	-0.0(0.2)	19.8(1.5)
IG	73.6(1.0)	-0.9(0.3)	13.2(1.7)	85.3(0.9)	0.4(0.5)	24.4(3.1)
MG	77.8(1.4)	-2.7(0.2)	9.2(1.0)	88.5(0.4)	-2.0(0.3)	19.6(1.1)
IS	71.3(0.7)	-0.1(0.1)	17.1(0.6)	81.3(0.6)	2.3(0.5)	27.3(1.7)
GL9	73.9(0.6)	-0.1(0.1)	10.7(0.4)	83.5(0.8)	1.8(0.2)	21.3(0.7)
IF	75.2(1.6)	0.1(0.1)	13.3(1.1)	82.5(0.7)	2.6(0.3)	25.0(2.0)
IM	78.3(1.1)	-1.6(0.0)	4.7(0.5)	89.4(0.1)	-1.1(0.1)	12.9(0.4)
VM	76.4(0.6)	-0.7(0.1)	13.6(0.8)	84.5(0.9)	1.1(0.4)	22.6(0.9)
GI	68.6(1.6)	-0.1(0.2)	19.1(1.6)	77.6(1.7)	1.7(0.9)	27.0(2.1)
EF	73.4(0.9)	0.7(0.1)	14.4(0.7)	80.9(0.8)	3.2(0.2)	23.3(0.9)
GL2	74.3(0.1)	-1.6(0.1)	11.4(0.1)	83.1(2.0)	-1.0(0.4)	17.9(1.0)
KM	77.5(0.5)	-0.6(0.1)	16.4(1.3)	82.8(0.7)	1.7(0.2)	23.8(0.7)
R	81.3(2.1)	-0.6(0.1)	9.9(1.0)	86.4(0.5)	0.6(0.1)	17.5(1.5)
Ma	84.1(0.8)	-1.0(0.3)	10.2(0.5)	86.7(1.1)	-1.3(0.5)	18.2(0.8)
V	80.5(3.0)	-1.3(0.3)	10.1(2.4)	83.6(2.0)	-0.8(0.2)	14.6(3.5)
Ch	77.1(3.0)	-1.1(0.3)	12.4(0.4)	78.7(0.3)	-0.2(0.1)	15.9(0.7)

3 | RESULTS

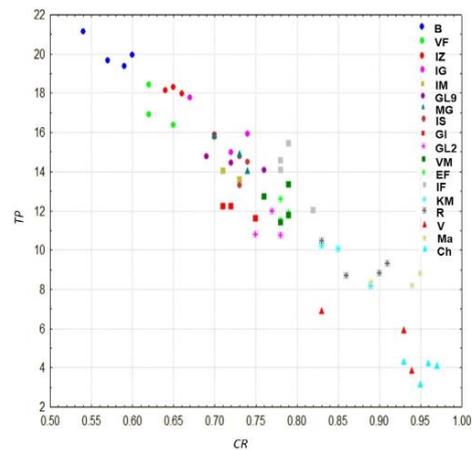
Normality tests were performed and the results were found to be normally distributed. Table 2 shows the CIELab color coordinates for different brands of GICs in black and white background. The values for CR are presented in Table 3. The mean contrast ratios of B (0.58 ± 0.02) and VF (0.63 ± 0.02), presented the lowest values. One-way ANOVA showed that the CR values were significantly different among the brands of GICs ($p < 0.001$). Tukey HDS tests demonstrated that the V (0.90 ± 0.06), Ma (0.93 ± 0.03) and Ch (0.95 ± 0.02) had significantly higher CR when compared with the others. Correlations between CR and TP of different brands of GICs are presented in Figure 1. Based on the Pearson correlation test, a significant correlation between CR and TP was found when all specimens were included ($p < 0.001$). Therefore, the correlation coefficient of $r^2 = 0.94$ indicated a strong inverse relationship between the two variables.

TABLE 3 Means and SD of contrast ratio (CR) values after 7 days of different brands of conventional restorative glass-ionomer cements

Brand	Mean (SD)	Min-Max	Significance
B	0.6 (0.0)	0.5–0.6	a
VF	0.6 (0.0)	0.6–0.7	a,b
IZ	0.7 (0.0)	0.6–0.7	b,c
IG	0.7 (0.0)	0.7–0.7	b,c,d
IM	0.7 (0.0)	0.7–0.7	b,c,d,e
GL9	0.7 (0.0)	0.7–0.8	c,d,e
MG	0.7 (0.0)	0.7–0.7	c,d,e
IS	0.7 (0.0)	0.7–0.7	c,d,e
GI	0.7 (0.0)	0.7–0.7	c,d,e
GL2	0.8 (0.0)	0.7–0.8	d,e
VM	0.8 (0.0)	0.8–0.8	d,e,f
EF	0.8 (0.0)	0.8–0.8	d,e,f
IF	0.8 (0.0)	0.8–0.9	e,f
KM	0.9 (0.0)	0.8–0.9	f,g
R	0.9 (0.0)	0.8–0.9	g
V	0.9 (0.1)	0.8–0.9	g,h
Ma	0.9 (0.0)	0.9–1.0	g,h
Ch	1.0 (0.0)	0.9–1.0	h

Note: Different letters indicate statistical significance.

*Tukey's Test ($p < 0.05$).

**FIGURE 1** Relationship between contrast ratio (CR) and translucency parameter (TP)

The translucency parameter data of GICs are presented in Table 4. The average of TP ranged from 20.04 to 3.94. One-way ANOVA showed that the TP values were statistically different among the brands of GICs ($p < 0.001$). Tukey HSD test, comparison between groups demonstrated

TABLE 4 Means and SD of translucency parameter (TP) values of different brands of conventional restorative glass-ionomer cements after 7 days

Brand	Mean	SD	Min-Max	Significance
B	20.0	0.8	19.4–21.1	a
IZ	17.6	1.1	15.9–18.3	b
VF	17.2	1.1	16.4–18.4	a,b,c
IG	16.2	1.4	15.0–17.8	b,c,d
MG	14.9	0.9	14.0–15.8	b,c,d,e
IS	14.6	1.0	13.3–15.8	c,d,e,f
GL9	14.4	0.4	14.1–14.8	c,d,e,f,g
IF	14.0	1.4	12.0–15.4	d,e,f,g
IM	13.8	0.3	13.6–14.0	c,d,e,f,g,h
VM	12.3	0.9	11.4–13.3	e,f,g,h
GI	12.0	0.3	11.6–12.2	f,g,h,i,j
EF	11.9	0.5	11.5–12.6	g,h,j
GL2	11.2	0.7	10.8–12.0	h,i,j,k
KM	9.5	1.1	8.2–10.2	i,j,k
R	9.3	0.8	8.7–10.5	i,k
Ma	8.5	0.3	8.2–8.8	k
V	5.6	1.5	3.9–6.9	l
Ch	3.9	0.5	3.2–4.3	l

Note: Different letters indicate statistical significance.

*Tukey's Test ($p < 0.05$).

that B (20.04 ± 0.76) had significantly higher TP, being more translucent, when compared with the other brands. Also V (5.55 ± 1.54) and Ch (3.94 ± 0.52) had lower values of TP, when compared with the other GICs. Figure 2 illustrates the TP means and standard deviations of different GICs. The TP values of different GICs were measured over white and black tiles being organized in descending order: B < IZ < VF < IG < MG < IS < GL9 < IP < IM < VM < GI < EF < GL2 < KM < R < Ma < V < Ch (Figure 3).

4 | DISCUSSION

The present study evaluated the translucency parameter and contrast ratio, of 18 different conventional restorative glass-ionomer cements, in order to facilitate the clinical indication of these materials according to esthetic requirements of the individual situation. The first hypothesis was rejected after statistical analysis revealed that there were significant differences in TP and CR among the GICs studied. The second hypothesis was accepted once there was a strong inverse correlation between TP and CR. The same correlation was found based on dental ceramics.^{29,37}

The translucency of natural teeth has a tendency to decrease from incisal to cervical, and that L* decreased with age while a* (+ red) and b* (– yellow) increased.³⁷ There have been few studies^{27,37} on the measurement of optical parameters of human tooth enamel and dentin, which makes it difficult to find reference studies for

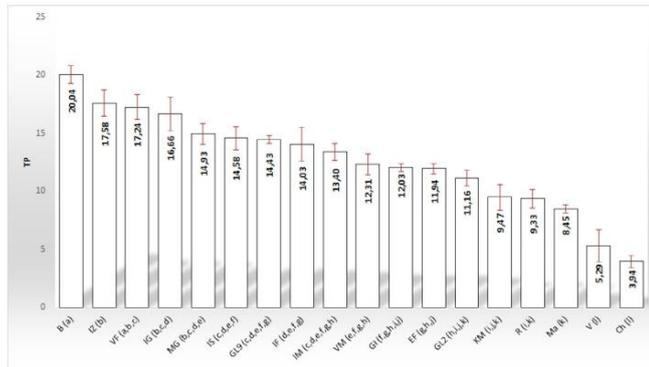


FIGURE 2 Translucency (TP) means and standard deviations of different GICs

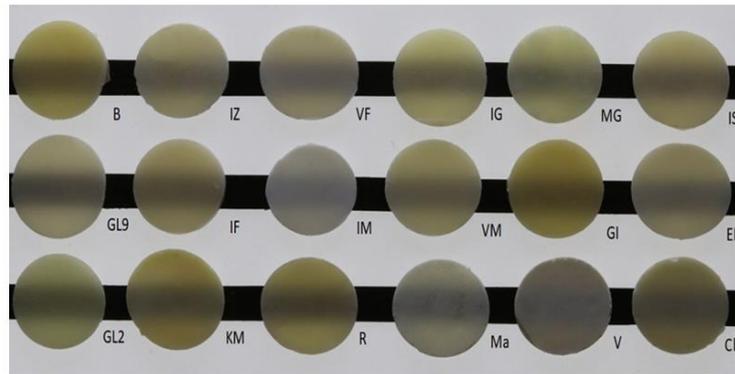


FIGURE 3 Samples of the 18 conventional restorative GIC evaluated over a black and white background, organized in decreasing order of translucency

comparison with restorative materials in general, and even less so for glass-ionomer cements.

According to a paper presented in 2009, the translucency value of 1-mm thick human enamel sample was 18.7 observed under a spectrophotometer with 3 mm round aperture,¹⁴ using illuminating and viewing configuration of CIE diffuse/10° geometry. TP values performed in our study were realized using a colorimeter with 8 mm in diameter, which uses a diffusion illumination of 0° viewing angle geometry so they cannot be compared, since TP values were obtained by different methods.

Thickness is another variable, which can influence TP values. Natural teeth are polychromatic, with a color variation from the incisal to the cervical parts of a tooth because of differences in the thickness of enamel and dentin in each region. The middle third of the tooth is the part that best represents the tooth color. This is because the incisal region is more translucent and is influenced by the color of the background while the cervical area is modified by the scattered light of the

gingiva.¹⁴ In addition, the opacity and translucency parameter complement the dental optical properties. One study considered Delta E to be the representative value of acceptable color difference for veneers with the corresponding contrast ratio value to be at 0.91, above it the restoration is capable of masking the background color changes from white to black.³⁸ In the present study, the two most opaque materials that fulfill this condition in 1 mm thickness were Chemfil Rock and Vidrion R. Chemfil Rock is made from a novel zinc-containing glass³⁹ and Vidrion R contains barium sulphate in the powder which are both responsible for the high opacity of these materials. This behavior can be seen in Figures 2 and 3. Considering that ceramic is the material that has the greatest similarity to tooth enamel, it was previously observed that for leucite-reinforced ceramic material over opaque posts, a full masking or acceptable Delta E may be achieved only with 2 mm thickness of material.⁴⁰ Thus, a restorative material with 1 mm thickness that masks 100% of the background color may present a relatively poor clinical appearance due its higher opacity.

On the other hand, Bioglass R in 1 mm thickness presented the highest translucency. It is well-known that the masking ability of a material improves with increased thickness. Thus, if the clinical situation requires masking ability in a lower thickness, more opaque materials should be used.

The results of the present study demonstrate that there were statistically significant differences in TP among the restorative GICs tested. Chemfil Rock and Vidrion R GICs are indicated by the manufacturers for use in Class III and Class V lesions in anterior teeth. However, in the results of the present study they were considered as having very low TP: 5.55 ± 1.54 for V and 3.94 ± 0.52 for Ch, which values are close to 0.00 indicating higher opacity of the materials³⁰ and this condition would be unacceptable for areas with esthetic demands. A previous study¹⁴ evaluated the translucency of tooth enamel and dentin, and found a negative correlation between the mean values of TP and CR. The TP values increased in inverse proportion to the thickness. The CR values of enamel and dentin decreased as the wavelength increased, similar to those of dental restorative materials.

Bioglass R was significantly different from the other groups with greatest translucency. The same can be said of IZ, VF and IG, which were statistically similar to Bioglass R. However, a greater TP value may be a disadvantage against the dark background of the oral cavity. This increase in TP may result in a more grayish appearance in comparison with the surrounding tooth structure, as relatively translucent materials are probably affected by the darkness of the oral cavity when used in large Class III cavities. Among the limitations of this study is that GIC is a one layer material while the tooth is a double layer structure (enamel and dentin) with different thickness from cervical to incisal.^{18,41} In addition, it was observed that the optical properties of the various dental regions may be different, and the translucency reduced from the incisal to the cervical.³⁷ It was previously observed by others that age may be another influential factor in these properties.⁴² A limitation of the current study may be related to the fact that spectrophotometers and colorimeters are made to measure flat materials, while dental enamel is convex by nature.²⁷

Besides that, the perceptibility threshold and acceptability threshold has been suggested to assess the color difference of dental materials.⁴³ These thresholds can be used to guide the selection of dental materials, evaluate their clinical performance, and interpret visual and instrumental findings in dentistry.⁴³ Future studies testing perceptibility and acceptability thresholds are indicated in order to guide the clinician in the selection of the GICs for each clinical situation.

5 | CONCLUSIONS

It is possible to conclude that restorative glass-ionomer cements exhibited different optical behaviors. Some brands of GICs presented very low TP and this condition would be unacceptable for areas with esthetic demands. In addition, TP and CR showed a strong linear relationship.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors of this study would also like to thank the Brazilian funding agencies, Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and São Paulo Research Foundation (FAPESP).

CONFLICT OF INTEREST

The author declare no potential conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

No data is available.

ORCID

Renata Corrêa Pascotto  <https://orcid.org/0000-0002-8396-6016>

REFERENCES

- Wilson AD, Kent BE. The glass-ionomer cement, a new translucent dental filling material. *J Chem Technol Biotechnol*. 1971;21:313-313.
- Van Meerbeek B, Yoshida Y, Lambrechts P, Vanherle G, Wakasa K, Nakayama Y. Mechanisms of bonding of a resin-modified glass-ionomer adhesive to dentin. *J Dent Res*. 1998;77:911-911.
- Sidhu SK, Nicholson J. A review of glass-ionomer cements for clinical dentistry. *J Funct Biomater*. 2016;7:16.
- Yamakami SA, Ubaldini ALM, Sato F, Medina Neto A, Pascotto RC, Baesso ML, et al. Study of the chemical interaction between a high-viscosity glass ionomer cement and dentin. *J Appl Oral Sci*. 2018;26:1-13.
- Moshaverinia A, Roohpour N, Darr JA, Rehman IU. System planning using existing flexibility. *Acta Biomater*. 2009;5:2101-2108.
- Kharma K, Zogheib T, Bhandi S, Mehanna C. Clinical evaluation of microhybrid composite and glass ionomer restorative material in permanent teeth. *J Contemp Dent Pract*. 2018;19:226-232.
- Dias AGA, Magno MB, Delbem ACB, Cunha RF, Maia LC, Pessan JP. Clinical performance of glass ionomer cement and composite resin in class II restorations in primary teeth: a systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2018;73:1-13.
- Prakki A, Nunes MCP, Cefaly DFG, Lauris JR, Navarro MF. Six-year evaluation of the atraumatic restorative treatment approach in permanent-tooth class III restorations. *J Adhes Dent*. 2008;10:233-237.
- Jyothi KN, Annapurna S, Kumar AS, Venugopal P, Jayashankara CM, et al. Clinical evaluation of giomer- and resin-modified glass ionomer cement in class V noncarious cervical lesions: an in vivo study. *J Conserv Dent*. 2011;14:409-413.
- Frencken JE, Leal SC, Navarro MF. Twenty-five-year atraumatic restorative treatment (ART) approach: a comprehensive overview. *Clin Oral Investig*. 2012;16:1337-1346.
- Hegde NN, Attavar SH, Hedge MN, Priya G. Antibacterial activity of dental restorative material: an in vitro study. *J Conserv Dent*. 2018;21:42-46.
- Chau NPT, Pandit S, Cai J-N, Lee MH, Jeon JG. Relationship between fluoride release rate and anti-cariogenic biofilm activity of glass ionomer cements. *Dent Mater*. 2015;31:e100-e108.
- Aschcroft AT, Cox TF, Joiner A, et al. In vitro evaluation of a silica whitening toothpaste containing blue covarine on the colour of teeth containing anterior restoration materials. *J Dent*. 2008;36S:S26-S31.
- Yu B, Ahn J-S, Lee YK. Measurement of translucency of tooth enamel and dentin. *Acta Odontol Scand*. 2009;67:57-64.

15. Li Q, Yu H, Wang Y. Colour and surface analysis of carbamide peroxide bleaching effects on the dental restorative materials in situ. *J Dent*. 2009;37:348-356.
16. Adusumilli H, Avula JS, Kakarla P, Bandi S, Mallela GMK, Vallabhaneni K, et al. Color stability of esthetic restorative materials used in pediatric dentistry: an in vitro study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2016;34:233.
17. Chakravarthy Y, Clarence S. The effect of red wine on colour stability of three different types of esthetic restorative materials: an in vitro study. *J Conserv Dent*. 2018;21:319.
18. Xiong F, Chao Y, Zhu Z. Translucency of newly extracted maxillary central incisors at nine locations. *J Prosthet Dent*. 2008;100:11-17.
19. Winter R. Visualizing the natural dentition. *J Esthet Restor Dent*. 1993; 5:103-118.
20. Miyagawa Y, Powers JM, O'Brien WJ. Optical properties of direct restorative materials. *J Dent Res*. 1981;60:890-894.
21. Lee Y-K, Yu B, Lee S-H, Cho MS, Lee CY, Lim HN. Shade compatibility of esthetic restorative materials - a review. *Dent Mater*. 2010;26:1119-1126.
22. Lee Y-K, Yu B, Zhao G-F, Lim JI. Color assimilation of resin composites with adjacent color according to the distance. *J Esthet Restor Dent*. 2015;27:S24-S32.
23. Lee Y-K. Translucency of human teeth and dental restorative materials and its clinical relevance. *J Biomed Opt*. 2015;20:045002.
24. Lee YK. Criteria for clinical translucency evaluation of direct esthetic restorative materials. *Restor Dent Endod*. 2016;41:159-166.
25. Mourouzis P, Koulaouzidou EA, Palaghias G, Helvatjoglou-Antoniades M. Color match of resin composites to intact tooth structure. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2015;13:e259-e265.
26. Johnston WM, Reisbick MH. Color and translucency changes during and after curing of esthetic restorative materials. *Dent Mater*. 1997; 13:89-97.
27. Yu B, Lee YK. Influence of color parameters of resin composites on their translucency. *Dent Mater*. 2008;24:1236-1242.
28. Salas M, Lucena C, Herrera LJ, Yebra A, Della Bona A, Pérez MM. Translucency thresholds for dental materials. *Dent Mater*. 2018;34: 1168-1174.
29. Barizon KTL, Bergeron C, Vargas MA, et al. Ceramic materials for porcelain veneers. Part I: correlation between translucency parameters and contrast ratio. *J Prosthet Dent*. 2013;110:397-401.
30. Spink LS, Rungruanganut P, Megremis S, Kelly JR. Comparison of an absolute and surrogate measure of relative translucency in dental ceramics. *Dent Mater*. 2013;29:702-707.
31. Della Bona A, Nogueira AD, Pecho OE. Optical properties of CAD-CAM ceramic systems. *J Dent*. 2014;42:1202-1209.
32. Chu FCS, Chow TW, Chai J. Contrast ratios and masking ability of three types of ceramic veneers. *J Prosthet Dent*. 2007;98:359-364.
33. Johnston WM, Ma T, Kienle BH. Translucency parameter of colorants for maxillofacial prostheses. *Int J Prosthodont*. 1995;8:79-86.
34. Villarroel M, Fahl N, de Sousa AM, de Oliveira OB. Direct esthetic restorations based on translucency and opacity of composite resins. *J Esthet Restor Dent*. 2011;23:73-87.
35. European Committee for Standardization. Dentistry—Water-based cements—Part 1: Powder/liquid acid base cements (ISO 9917-1: 2007), 2007.
36. Central Bureau of the International Commission on Illumination. Colorimetry. Vienna: CIE Publication 1986.p.30.CIE Technical report: Colorimetry. CIE Pub No 15.3. CIE Central Bureau, Vienna, Austria, 2004.
37. Hasegawa A, Ikeda I, Kawaguchi S. Color and translucency of in vivo natural central incisors. *J Prosthet Dent*. 2000;83:418-423.
38. Chu FCS, Sham ASK, Luk HWK, Andersson B, Chai J, Chow TW, et al. Threshold contrast ratio and masking ability of porcelain veneers with high-density alumina cores. *Int J Prosthodont*. 2004;17:24-29.
39. Nicholson JW. Maturation processes in glass-ionomer dental cements. *Acta Biomater Odontol Scand*. 2018;4:63-71.
40. Vichi A, Ferrari M, Davidson CL. Influence of ceramic and cement thickness on the masking of various types of opaque posts. *J Prosthet Dent*. 2000;83:412-417.
41. O'Brien WJ. Double layer effect and other optical phenomena related to esthetics. *Dent Clin North Am*. 1985;29:667-672.
42. Zheng TL, Huang C, Zhang ZX, Wang S, Zhang G, et al. Influence of storage methods on microtensile bond strength of dentin adhesive system. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2005;14(2):147-150.
43. Paravina RD, Ghinea R, Herrera LJ, et al. Color difference thresholds for dentistry. *J Esthet Restor Dent*. 2015;27:S1-S9.

How to cite this article: Uchimura JYT, Sato F, Santana RG, et al. Translucency parameter of conventional restorative glass-ionomer cements. *J Esthet Restor Dent*. 2020;1-8. <https://doi.org/10.1111/jerd.12685>