



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO



SERGIO AUGUSTO DE FREITAS VINCENTI

**CARACTERIZAÇÃO E RESISTÊNCIA ADESIVA DE CIMENTOS DE IONÔMERO
DE VIDRO MODIFICADOS POR RESINA INCORPORADOS COM
VITROCERÂMICA BIOATIVA**

Ribeirão Preto
2018

SERGIO AUGUSTO DE FREITAS VINCENTI

**CARACTERIZAÇÃO E RESISTÊNCIA ADESIVA DE CIMENTOS DE IONÔMERO
DE VIDRO MODIFICADOS POR RESINA INCORPORADOS COM
VITROCERÂMICA BIOATIVA**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de
Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo,
para a obtenção do título de Doutor no Programa
de Reabilitação Oral.

Área de Concentração: Reabilitação Oral

Orientadora: Profª. Dra. Fernanda de Carvalho
Panzeri Pires de Souza

VERSÃO SIMPLIFICADA

**Ribeirão Preto
2018**

Resumo

VINCENTI SAF. Caracterização e resistência adesiva de cimentos de ionômero de vidro modificados por resina incorporados com vitrocerâmica bioativa [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, 2018. 171 p.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi incorporar 2% e 6,5% de vitrocerâmica bioativa (Biosilicato[®], Vitrovita) a cimentos comerciais de ionômero de vidro modificados por resina (CIVMR) utilizados para forramento (Vitrebond[®], 3M ESPE Dental Products) e restauração (Vitrem[®], 3M ESPE Dental Products), caracterizá-los em diferentes propriedades, avaliar a influência do envelhecimento artificial sobre a resistência de união dos materiais experimentais à dentina, bem como seu potencial remineralizador. A caracterização mecânica foi realizada pela análise de resistência à compressão e à flexão (EMIC 23-20, INSTRON/EMIC) e microdureza Knoop (HVM-2, Shimadzu). Além disso, foram analisadas liberação de fluoretos por potenciometria direta (Hanna Instruments Inc., Woonsocket) e atividade antimicrobiana em meio de cultura ágar (Ágar Müller Hinton). Para cada um dos testes realizados, as médias obtidas foram analisadas estatisticamente segundo 1-way ANOVA (Tukey, $p < 0,05$). A resistência de união (RU) foi avaliada em 240 molares humanos hígidos. Os dentes foram preparados em cavidades de 7 x 6 x 2mm e, antes de serem restaurados com os materiais testados, metade das amostras foi submetida a ciclagem de pH para obtenção de dentina cariada artificialmente. As amostras foram separadas de acordo com o tipo de envelhecimento submetido (n=10): ciclagem termomecânica (CTM) (ER 37000, ERIOS Equipamentos Ltda) e armazenamento em água destilada (AAD), por 6 meses. Todos os corpos de prova foram seccionados em amostras de 1mm² (IsoMet[®] 1000 Precision Saw, Buehler) e submetidos a ensaio de microtração (OM100, Odeme Equipamentos Médicos e Odontológicos Ltda). As médias obtidas foram analisadas segundo 3-way ANOVA, teste de Tukey, nível de significância de 95%. O padrão de fratura das amostras foi analisado em estereomicroscópio (Stereomaster[®] Microscope, Fisher Scientific) e a razão molar Ca/P foi obtida em análise por EDX (JSM-5600LV, JEOL). Verificou-se que a incorporação de Biosilicato[®] interferiu negativamente nas propriedades mecânicas do material. A liberação de fluoretos aumentou significativamente ($p < 0,05$) quando incorporado 6,5% de Biosilicato[®] ao Vitrebond[®] e ambas as concentrações experimentais ao Vitrem[®]. Não houve diferença na atividade antimicrobiana dos materiais testados em relação aos respectivos grupos Controle. A presença de Biosilicato[®] não aumentou significativamente a RU dos materiais testados em nenhum dos substratos, e a

CTM foi fator significativo para a diminuição dessa propriedade. A CTM aumentou a razão Ca/P em dentina hígida, em ambas as concentrações de Biosilicato[®], tanto em Vitrebond[®] quanto em Vitremer[®]. Em dentina artificialmente cariada, a CTM aumentou a Ca/P do Vitremer[®] com 6,5% de Biosilicato[®] incorporado, mas diminuiu essa propriedade com 2% de Biosilicato[®]. Concluiu-se que a incorporação de Biosilicato[®] aos CIVMR, nas concentrações propostas, não resulta em propriedades melhoradas do material, independente do tipo de substrato testado.

Palavras-chave: Cimentos de ionômero de vidro modificados por resina; vitrocerâmica; bioatividade; propriedades mecânicas; resistência de união; liberação de flúor; ciclagem termomecânica.

Introdução

INTRODUÇÃO

A cavidade oral está constantemente exposta à desmineralização e à remineralização^{1,2}. A desmineralização resulta da queda do pH, devido à liberação de ácidos produzidos pela ação das bactérias do biofilme dental, na presença de carboidratos dietéticos. A desmineralização contínua resulta na perda de estrutura dentária. A remineralização acontece de maneira inversa, quando o pH aumenta com a deposição de íons de cálcio e fosfato¹. Portanto, a melhor estratégia para o contingenciamento da doença cárie é focada nos métodos para melhorar o processo de remineralização¹ ou evitar a desmineralização.

As técnicas restauradoras que preconizam o mínimo sacrifício de estrutura dental sadia, de acordo com o conceito da Odontologia Minimamente Invasiva, são a base para a prática restauradora atual³. Essa filosofia é cada vez mais popular na Odontologia mundial, reconhecendo que a cárie é doença multifatorial, associada ao estilo de vida das pessoas, que pode acarretar no biofilme desfavorável e meio oral desequilibrado^{4, 5}. Esse conceito é suportado por 4 pilares: avaliação individual de risco, detecção e manejo de lesões não-cavitadas, cuidados preventivos efetivos, e técnicas restauradoras minimamente invasivas^{1, 4, 6}. Em todas as etapas do manejo da cárie, os clínicos devem buscar a preservação máxima das estruturas dentárias⁴. A filosofia minimamente invasiva acendeu uma discussão a respeito dos supostos requisitos para a remoção de tecido cariado em dentes profundamente acometidos pela cárie⁷.

A cárie é uma das doenças crônicas mais prevalentes que afetam a humanidade^{1, 6}, e os critérios mais comuns utilizados pelos clínicos para a escavação de tecido cariado e preparo cavitário são a consistência e coloração do tecido, que são influenciados pelo julgamento subjetivo do operador⁸. A falta de procedimentos seletivos para a remoção de dentina cariada pode comprometer a resistência da estrutura dental remanescente e a saúde pulpar, devido às consequências clínicas causadas pelas variações no tamanho das cavidades^{5, 8, 9}. A ideia principal da filosofia minimamente invasiva é a execução de restaurações que possam combater o processo carioso e remineralizar os tecidos dentais^{1, 6, 10, 11}. Para que isso seja possível, é fundamental que se consiga a estabilização da lesão cariosa e a criação de ambiente oral ótimo para reparar tecidos desmineralizados^{10, 11}.

A dentina é um tecido conjuntivo mineralizado que consiste em aproximadamente 70% de hidroxiapatita (HA), 20% de material orgânico e 10% de água (em peso)¹². Consequentemente, a desmineralização da dentina é o processo de remoção de íons minerais da

rede de apatita deixando as fibras de colágeno sem suporte, exceto pela água contida na dentina^{12, 13}.

A dentina cariada consiste de duas camadas: uma camada externa necrótica, altamente desmineralizada, com fibrilas colágenas degeneradas e presença de biomassa bacteriana, conhecida como dentina infectada; e a camada interna menos contaminada, desmineralizada, mas potencialmente reparável, conhecida como dentina afetada, que apresenta pequenas alterações na estrutura das fibrilas colágenas^{7, 14}. São substratos distintos que possuem diferentes composições químicas e estruturas morfológicas⁷. De acordo com a filosofia da mínima intervenção, recomenda-se remover apenas a dentina infectada com cárie antes dos procedimentos restauradores que envolvam cárie em dentina^{7, 11, 15-17}. A remineralização da dentina afetada remanescente pode ser encorajada pelo uso de materiais restauradores bioativos, que liberam íons, como, por exemplo, cimentos de ionômeros de vidro (CIV)^{6, 11, 15, 16, 18-22} ou materiais resinosos contendo fosfato de cálcio¹¹, além de diversos outros biomateriais.

O tratamento restaurador atraumático (ART) é uma opção de tratamento odontológico que assiste as mais vulneráveis populações, tendo, assim, grande impacto na saúde pública, por oferecer prevenção e tratamento a grande parcela da população a baixos custos^{16, 18, 23}. Essa técnica consiste na remoção da dentina cariada utilizando-se apenas instrumentos manuais^{16, 18, 20, 23}, e posterior restauração com materiais adesivos^{6, 16, 18, 20}, estabilizando as lesões, interrompendo o processo de cárie bacteriana e fornecendo, ao tecido afetado pela cárie, oportunidade de cura^{11, 17, 24}. Outra abordagem conservadora é a técnica de restauração mista ou técnica do sanduíche, que preconiza a utilização do CIV como material substituto de dentina ou base para restaurações posteriores extensas de resina composta⁴. O raciocínio é fornecer selamento à margem dentinária gengival quando da ausência de esmalte e reduzir a profundidade da caixa proximal para que a fotopolimerização da resina possa ser alcançada de forma confiável. Também reduz o número de incrementos de resina⁴.

Desde sua introdução e desenvolvimento clínico, os CIV têm sido amplamente utilizados na dentística restauradora devido à sua capacidade de reduzir a incidência da cárie que afeta as superfícies não restauradas do dente^{6, 25}. Além disso, apresentam coeficiente de expansão térmica e módulo de elasticidade similares aos do dente^{15, 26, 27}. Eles podem ser utilizados como agente cimentante, selante, material restaurador, ou base para forramentos²⁸⁻³².

Os CIV são cimentos à base de água caracterizados por uma reação ácido-base entre pó (vidro de fluoraminosilicato de cálcio) e líquido (solução aquosa de ácido polialcenoico)⁴. Um dos atrativos do material é a capacidade de se aderir quimicamente a esmalte e dentina, por meio da interação entre o grupo carboxila do ácido e os íons cálcio (Ca^{2+}) presentes na apatita

tecidual^{4, 22, 26-29, 33-36}, além de formar uma interface ácido-resistente, simultaneamente tolerante à técnica e duradoura, mesmo em ambiente clínico desafiador⁴. A composição do CIV é responsável pela bioatividade do material, devido à presença de silicatos e fluoretos^{4, 22}.

Os CIV podem promover precipitação mineral em dentina afetada por cárie⁸ e induzir o crescimento de cristais em espaços microscópicos da interface de união após o armazenamento em água por longo prazo, sendo que a composição química desses cristais é similar à do tecido dental¹⁰. Apesar de os CIV apresentarem piores características mecânicas, como baixas resistências ao desgaste e de união, e fragilidade^{4, 10, 15, 27, 29-31, 34, 35}, em comparação com os compósitos, demonstram excelentes características de manipulação^{10, 26} e são menos sensíveis às condições de umidade encontradas no ambiente clínico^{10, 34}.

O flúor é uma parte essencial do vidro porque é usado para controlar a temperatura de fusão e, também, é um bom eliminador de óxido durante a fabricação do vidro⁴. Mas, de maneira similar a outros íons, como o sódio, o flúor não participa da reação de presa do CIV, permanecendo não-reagido na matriz^{4, 22, 33}, sem participar de sua constituição físico-química, de modo que sua liberação não afeta as propriedades físicas do cimento⁴. Assim, o CIV se caracteriza por ser um reservatório de flúor^{37, 38} e outros íons constituintes da HA na cavidade oral^{4, 33, 34}. Uma das suas principais características é a constante liberação de fluoretos, propiciando redução na solubilidade da estrutura mineral dos dentes, inibição do metabolismo microbiano, e restabelecimento do equilíbrio do meio oral^{4, 6, 22, 25, 26, 28-31, 33-35, 38}.

Os íons F⁻ são elementos essenciais na prevenção e tratamento da cárie^{1, 6, 34, 38} e muitos estudos têm sido realizados na busca de meios de preservá-los no meio oral, particularmente na interface entre o dente e o biofilme bacteriano^{34, 39}.

A liberação de flúor é caracterizada por um pico inicial elevado, que diminui rapidamente para manter um nível sustentado ao longo de vários meses³⁴. No entanto, existe um efeito de compensação em que o CIV pode ser recarregado com íons de flúor de fontes externas, tais como cremes dentais, géis e vernizes^{34, 38, 40, 41}. As restaurações de CIV podem ser vistas como dispositivos lentos de liberação de flúor⁴². Quando o CIV é colocado em contato direto com a dentina afetada pela cárie, a migração de elementos de formadores de apatita, F e Sr, do CIV para a dentina cariada pode ser extensa⁴.

Os CIV são amplamente utilizados na odontologia conservadora também devido às suas características antibacterianas^{10, 19, 43, 44} mas, ao longo de sua história, tiveram diversas modificações em sua composição original, com o objetivo de melhorar suas propriedades físicas e mecânicas, em particular a resistência ao desgaste, e reduzir a sensibilidade à captação precoce de água, para que as restaurações pudessem ser realizadas em uma única sessão, com melhores

resultados estéticos, devido à melhor translucidez^{4, 29}. Atualmente, esses materiais podem ser divididos em dois grupos: o convencional (CIV), que é autopolimerizável; e o modificado por resina (CIVMR), que apresenta composição semelhante à do CIV convencional, mas com adição de pequena quantidade de HEMA, BisGMA e fotoiniciadores^{4, 44}. A partícula de vidro é a mesma do CIV convencional, porém menor, como nos compósitos³⁴. O CIVMR combina as propriedades bioativas dos CIV com as propriedades mecânicas e estéticas dos polímeros resinosos^{10, 27, 30, 31, 34, 35, 44-46}. No CIVMR, o componente resinoso oferece vantagens, como aceleração do processo de endurecimento e diminuição do tempo de presa⁴⁶, uma vez que a reação se inicia pela fotopolimerização e é complementada pela reação ácido-base^{34, 46}.

Testes laboratoriais demonstraram que a liberação de fluoretos varia de acordo com a categoria do CIV (convencional ou modificado por resina), e até mesmo entre cimentos da mesma categoria^{6, 41, 47}. Não há consenso se o principal fator responsável por essa variação é a categoria do CIV ou a composição específica de certos materiais⁶ cujas composição e estrutura são bem características dos CIVMR mas, no entanto, atualmente não se sabe por que sua liberação de flúor é tão alta em comparação com a dos CIV convencionais³⁸.

Materiais utilizados para substituir ou suplementar funções de tecidos vivos são chamados de biomateriais⁴⁸. Eles devem ser biocompatíveis e apresentar características como bioatividade, bioestabilidade e biodegradabilidade^{32, 48, 49}. Os biomateriais prolongam a vida útil do produto final, mas apresenta limitações mecânicas⁴⁹. Em vez da substituição tecidual, as pesquisas têm focado na regeneração, por meio de partículas bioativas que ativam, *in vivo*, mecanismos de regeneração tecidual⁴⁹.

Quando um biomaterial é colocado em tecidos vivos, reações bioquímicas específicas ocorrem na interface biomaterial-tecido, induzindo resposta biológica específica e criando ambiente capaz de induzir união adequada entre material e tecidos³².

O desenvolvimento de materiais bioativos inovadores, que liberem íons e apresentem capacidade de remineralizar áreas deficientes em minerais na interface de união com a dentina, é um dos principais objetivos da pesquisa em biomateriais odontológicos^{8, 11}. Essa remineralização pode ser alcançada pelo aumento do conteúdo mineral e das propriedades mecânicas, principalmente dureza e módulo de elasticidade, de tecidos dentais^{8, 11}.

O princípio da bioatividade está fundamentado principalmente na capacidade dos materiais de liberar íons específicos para formar uma camada mineralizada em sua superfície, em um meio fisiológico ou levemente alcalino^{50, 51}. Em 1969, na Universidade da Flórida, Hench⁵¹ relatou que certas composições degradáveis de vidro (Bioglass[®] 45S5) conseguiram formar ligações químicas com osso devido a íons liberados, como Na⁺, Si⁴⁺, Ca²⁺ e (PO₄)³⁻²⁹,

^{32, 43}. Esses materiais são conhecidos como vidros bioativos (ou biovidros) e possuem a capacidade de se ligar quimicamente aos tecidos mineralizados por meio da formação de camada de hidroxicarbonatoapatita (HCA), que apresenta estrutura e composição química similar à fase mineral dos tecidos ósseo e dental⁵¹. Assim, começaram a ser utilizados como biomateriais regenerativos para os tecidos duros danificados, incluindo os dentes.

Na Odontologia, o biovidro tem sido amplamente investigado como material de enxerto ósseo ou aditivo a materiais restauradores, cimento e agentes de união, para aumentar a bioatividade^{9, 10, 28-30, 43, 52-57}. Incorporados ao ionômero de vidro, esses materiais têm apresentado bioatividade em condições fisiológicas simuladas, remineralizando dentina humana^{29, 30, 37, 43, 46, 52, 53, 58}. No entanto, também tem sido relatado que a introdução de vidro bioativo em CIV comprometeu drasticamente sua resistência mecânica^{30, 54, 59} e conforto do paciente, devido à sua superfície cortante⁶⁰.

Assim, as vitrocerâmicas foram desenvolvidas para aprimorar o desempenho mecânico de materiais bioativos e superar essas limitações. Em meados da década de 1990, um grande desafio foi o desenvolvimento de um novo material que poderia combinar alta bioatividade, como observado no Bioglass[®] 45S5, e boa resistência mecânica e dureza de algumas cerâmicas de vidro, como a A/W Cerabone[®]^{57, 61}. Pesquisadores do Laboratório de Materiais Vítreos do Departamento de Engenharia de Materiais da Universidade Federal de São Carlos desenvolveram uma vitrocerâmica bioativa, totalmente cristalina, denominada Biosilicato[®]⁶². A solução encontrada pelos pesquisadores foi cristalizar o material em microestrutura adequada para que, durante sua obtenção na forma particulada, não fossem geradas superfícies cortantes, além de manter nível de bioatividade evidenciado pela formação de camada de HCA^{57, 59, 61, 63, 64}.

O Biosilicato[®] é composto basicamente por sódio, potássio, flúor, cálcio, oxigênio e sílica. Com exceção do flúor, que está presente em pequena concentração e possui efeitos benéficos no ambiente oral, os demais elementos estão presentes no organismo humano e não causam toxicidade na quantidade existente no material, sendo facilmente metabolizados⁵⁹. É uma vitrocerâmica bioativa completamente cristalizada, pertencente ao sistema $P_2O_5-Na_2O-CaO-SiO_2$, com adições de Li_2O e K_2O ^{50, 59, 61, 64-66}.

Para que o Biosilicato[®] aja de maneira efetiva, é necessário que suas partículas, em contato com os fluidos, sejam dissolvidas e ocorra a liberação de íons para posterior formação de HCA, o que poderia proteger a superfície dental dos ataques ácidos, inibindo a desmineralização e facilitando a remineralização⁵⁹.

Após 20 anos de pesquisas, tendo sua eficácia comparada à do Bioglass® 45S5, considerado o padrão ouro para os materiais bioativos^{57, 63, 64}, o Biosilicato® apresentou propriedades similares ou melhores, como a maior atividade osteogênica, tanto *in vitro* quanto *in vivo*^{57, 59, 63, 67}. Ele apresenta interessantes propriedades, como: alta bioatividade, osteocondução, osteoindução, ausência de citotoxicidade e genotoxicidade, além de propriedades antibacterianas^{57, 64, 66}. É um biovidro bastante versátil e multiuso^{57, 64}.

O uso do Biosilicato® tem sido bastante diversificado, na Odontologia. Um estudo *in vitro* analisou sua influência na microdureza Knoop de esmalte e superfície dentinária de dentes submetidos a tratamento clareador, demonstrando que o biovidro melhorou a dureza e morfologia dental, prevenindo desmineralização⁶⁸. Em outro estudo, a suspensão de vidro bioativo foi recomendada, em substituição à de hidróxido de cálcio, para o tratamento da apicificação⁶⁹. Outra indicação para esse material é a restauração de defeitos ósseos e o aumento ou preservação da crista e rebordo alveolares^{51, 67}, além da osteointegração de implantes de titânio⁶⁷. Estudos *in vitro*^{2, 70} e clínicos⁷¹ foram realizados utilizando o Biosilicato® como agente remineralizante e potencial produto para o tratamento da hipersensibilidade dentinária, e demonstraram resultados satisfatórios na obliteração dos túbulos dentinários^{2, 70, 71}. Recentemente, estudos *in vitro* investigaram a utilização do Biosilicato® em dentinas hígida e desmineralizada, melhorando a RU à dentina^{72, 73}.

Recentemente, o biovidro foi incorporado ao CIV para melhorar a bioatividade, capacidade de regeneração e reconstrução dental^{29, 30, 43, 54, 74}, tendo demonstrado aumento na bioatividade e durabilidade da união, possibilitando, assim a remineralização da dentina humana^{29, 30, 37, 43, 53, 54}. Entretanto, essa incorporação resultou em diminuição das resistências à compressão e à flexão e da microdureza superficial^{30, 32, 43}. Portanto, desenvolver um CIVMR bioativo sem perdas consideráveis nas propriedades mecânicas continua sendo um desafio²⁸.

De acordo com o que foi exposto até o momento, é perceptível que o Biosilicato® tem se mostrado promissor, apresentando potencial para ser aplicado em áreas completamente diferentes da qual foi originalmente projetado⁷⁵.

Conclusão

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados encontrados, podemos concluir que:

1. A incorporação de Biosilicato[®] não melhorou as propriedades mecânicas e microbiológicas do material, mas proporcionou maior liberação de fluoretos por esses materiais.
2. A incorporação de Biosilicato[®] não resultou em maior resistência de união dos materiais experimentais à dentina hígida e cariada artificialmente.
3. A ciclagem termomecânica foi um fator significativo para a resistência de união e potencial remineralizador do CIVMR, com e sem o Biosilicato[®] incorporado.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

1. Upadhyay S, Rao A, Shenoy R. Comparison of the amount of fluoride release from nanofilled resin modified glass ionomer, conventional and resin modified glass ionomer cements. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*. 2013;10(2):134.
2. Mitchell JC, Musanje L, Ferracane JL. Biomimetic dentin desensitizer based on nano-structured bioactive glass. *Dental Materials*. 2011;27(4):386-93.
3. Toledano M, Aguilera FS, Sauro S, Cabello I, Osorio E, Osorio R. Load cycling enhances bioactivity at the resin-dentin interface. *Dental Materials*. 2014;30(7):E169-E88.
4. Ngo H, Opsahl-Vital S. Minimal intervention dentistry II: part 7. Minimal intervention in cariology: the role of glass-ionomer cements in the preservation of tooth structures against caries. *British Dental Journal*. 2014;216(10):561-5.
5. Banerjee A, Thompson ID, Watson TF. Minimally invasive caries removal using bio-active glass air-abrasion. *Journal of Dentistry*. 2011;39(1):2-7.
6. Cabral MFC, Martinho RLM, Guedes-Neto MV, Rebelo MAB, Pontes DG, Cohen-Carneiro F. Do conventional glass ionomer cements release more fluoride than resin-modified glass ionomer cements? *Restorative dentistry & endodontics*. 2015;40(3):209-15.
7. Costa AR, Garcia-Godoy F, Correr-Sobrinho L, Naves LZ, Raposo LHA, Carvalho FG, et al. Influence of different dentin substrate (caries-affected, caries-infected, sound) on long-term μ TBS. *Brazilian Dental Journal*. 2017;28(1):16-23.
8. Sauro S, Osorio R, Watson TF, Toledano M. Therapeutic effects of novel resin bonding systems containing bioactive glasses on mineral-depleted areas within the bonded-dentine interface. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*. 2012;23(6):1521-32.
9. Sauro S, Watson TF, Thompson I, Banerjee A. One-bottle self-etching adhesives applied to dentine air-abraded using bioactive glasses containing polyacrylic acid: An *in vitro* microtensile bond strength and confocal microscopy study. *Journal of Dentistry*. 2012;40(11):896-905.
10. Sauro S, Watson TF, Thompson I, Toledano M, Nucci C, Banerjee A. Influence of air-abrasion executed with polyacrylic acid-Bioglass 45S5 on the bonding performance of a resin-modified glass ionomer cement. *European Journal of Oral Sciences*. 2012;120(2):168-77.
11. Peters MC, Bresciani E, Barata TJE, Fagundes TC, Navarro RL, Navarro MFL, et al. *In vivo* dentin remineralization by calcium-phosphate cement. *Journal of Dental Research*. 2010;89(3):286-91.
12. Toledano M, Aguilera FS, Osorio E, Cabello I, Toledano-Osorio M, Osorio R. Functional and molecular structural analysis of dentine interfaces promoted by a Zn-doped self-etching adhesive and an *in vitro* load cycling model. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2015;50:131-49.
13. Bertassoni LE, Habelitz S, Pugach M, Soares PC, Marshall SJ, Marshall GW. Evaluation of surface structural and mechanical changes following remineralization of dentin. *Scanning*. 2010;32(5):312-9.

14. Sonoda H, Banerjee A, Sheriff M, Tagami J, Watson TF. An *in vitro* investigation of microtensile bond strengths of two dentine adhesives to caries-affected dentine. *Journal of Dentistry*. 2005;33(4):335-42.
15. Choi K, Oshida Y, Platt JA, Cochran MA, Matis BA, Yi K. Microtensile bond strength of glass ionomer cements to artificially created carious dentin. *Operative Dentistry*. 2006;31(5):590-7.
16. Tyas MJ, Anusavice KJ, Frencken JE, Mount GJ. Minimal intervention dentistry - a review - FDI Commission Project 1-97. *International Dental Journal*. 2000;50(1):1-12.
17. Yoshiyama M, Tay FR, Doi J, Nishitani Y, Yamada T, Itou K, et al. Bonding of self-etch and total-etch adhesives to carious dentin. *Journal of Dental Research*. 2002;81(8):556-60.
18. Marti LM, Mata M, Ferraz-Santos B, Azevedo ER, Giro EMA, Zuanon ACC. Addition of chlorhexidine gluconate to a glass ionomer cement: a study on mechanical, physical and antibacterial properties. *Brazilian dental journal*. 2014;25(1):33-7.
19. Takahashi Y, Imazato S, Kaneshiro AV, Ebisu S, Frencken JE, Tay FR. Antibacterial effects and physical properties of glass-ionomer cements containing chlorhexidine for the ART approach. *Dental Materials*. 2006;22(7):647-52.
20. Bresciani E, Barata TJE, Fagundes TC, Adachi A, Terrin MM, Navarro MFL. Compressive and diametral tensile strength of glass ionomer cements. *Journal of applied oral science*. 2004;12(4):344-8.
21. Sauro S, Pashley DH. Strategies to stabilise dentine-bonded interfaces through remineralising operative approaches – State of the art. *International Journal of Adhesion and Adhesives*. 2016;69:39-57.
22. Najeeb S, Khurshid Z, Zafar MS, Khan AS, Zohaib S, Marti JMN, et al. Modifications in glass ionomer cements: nano-sized fillers and bioactive nanoceramics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(7):14.
23. van Amerongen WE. Dental caries under glass ionomer restorations. *Journal of Public Health Dentistry*. 1996;56(3):150-4.
24. Brendeke J, Ozcan M. Effect of physicochemical aging conditions on the composite-composite repair bond strength. *Journal of Adhesive Dentistry*. 2007;9(4):399-406.
25. Chau NPT, Pandit S, Cai JN, Lee MH, Jeon JG. Relationship between fluoride release rate and anti-cariogenic biofilm activity of glass ionomer cements. *Dental Materials*. 2015;31(4):E100-E8.
26. Lee JJ, Lee YK, Choi BJ, Lee JH, Choi HJ, Son HK, et al. Physical properties of resin-reinforced glass ionomer cement modified with micro and nano-hydroxyapatite. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2010;10(8):5270-6.
27. Xie D, Yang YY, Zhao J, Park JG, Zhang JT. A novel comonomer-free light-cured glass-ionomer cement for reduced cytotoxicity and enhanced mechanical strength. *Dental Materials*. 2007;23(8):994-1003.
28. Kim DA, Lee JH, Jun SK, Kim HW, Eltohamy M, Lee HH. Sol-gel-derived bioactive glass nanoparticle-incorporated glass ionomer cement with or without chitosan for enhanced mechanical and biomineralization properties. *Dental Materials*. 2017;33(7):805-17.

29. Yli-Urpo H, Narhi M, Narhi T. Compound changes and tooth mineralization effects of glass ionomer cements containing bioactive glass (S53P4), an *in vivo* study. *Biomaterials*. 2005;26(30):5934-41.
30. Yli-Urpo H, Lassila LVJ, Narhi T, Vallittu PK. Compressive strength and surface characterization of glass ionomer cements modified by particles of bioactive glass. *Dental Materials*. 2005;21(3):201-9.
31. Papacchini F, Goracci C, Sadek FT, Monticelli F, Garcia-Godoy F, Ferrari M. Microtensile bond strength to ground enamel by glass-ionomers, resin-modified glass-ionomers, and resin composites used as pit and fissure sealants. *Journal of Dentistry*. 2005;33(6):459-67.
32. Mousavinasab SM, Khoroushi M, Keshani F, Hashemi S. Flexural strength and morphological characteristics of resin-modified glass-ionomer containing bioactive glass. *The journal of contemporary dental practice*. 2011;12(1):41-6.
33. Nicholson JW. Chemistry of glass-ionomer cements: a review. *Biomaterials*. 1998;19(6):485-94.
34. Wiegand A, Buchalla W, Attin T. Review on fluoride-releasing restorative materials - Fluoride release and uptake characteristics, antibacterial activity and influence on caries formation. *Dental Materials*. 2007;23(3):343-62.
35. Mitsuhashi A, Hanaoka K, Teranaka T. Fracture toughness of resin-modified glass ionomer restorative materials: effect of powder/liquid ratio and powder particle size reduction on fracture toughness. *Dental Materials*. 2003;19(8):747-57.
36. Yoshida Y, Van Meerbeek B, Nakayama Y, Snauwaert J, Hellemans L, Lambrechts P, et al. Evidence of chemical bonding at biomaterial-hard tissue interfaces. *Journal of Dental Research*. 2000;79(2):709-14.
37. Khoroushi M, Mousavinasab SM, Keshani F, Hashemi S. Effect of resin-modified glass ionomer containing bioactive glass on the flexural strength and morphology of demineralized dentin. *Operative Dentistry*. 2013;38(2):E21-E30.
38. Ariffin Z, Ngo H, McIntyre J. Enhancement of fluoride release from glass ionomer cement following a coating of silver fluoride. *Australian Dental Journal*. 2006;51(4):328-32.
39. Moreau JL, Xu HHK. Fluoride releasing restorative materials: Effects of pH on mechanical properties and ion release. *Dental Materials*. 2010;26(11):E227-E35.
40. Cranfield M, Kuhn AT, Winter GB. Factors relating to the rate of fluoride-ion release from glass-ionomer cement. *Journal of Dentistry*. 1982;10(4):333-41.
41. Xu XM, Burgess JO. Compressive strength, fluoride release and recharge of fluoride-releasing materials. *Biomaterials*. 2003;24(14):2451-61.
42. Hengtrakool C, Pearson GJ, Wilson M. Interaction between GIC and *S. sanguis* biofilms: Antibacterial properties and changes of surface hardness. *Journal of Dentistry*. 2006;34(8):588-97.
43. Xie D, Zhao J, Weng YM, Park JG, Jiang H, Platt JA. Bioactive glass-ionomer cement with potential therapeutic function to dentin capping mineralization. *European Journal of Oral Sciences*. 2008;116(5):479-87.
44. Sidhu SK, Watson TF. Resin-modified glass-ionomer materials – A status-report for The American-Journal-of-Dentistry. *American Journal of Dentistry*. 1995;8(1):59-67.

45. De Munck J, Van Meerbeek B, Yoshida Y, Inoue S, Suzuki K, Lambrechts P. Four-year water degradation of a resin-modified glass-ionomer adhesive bonded to dentin. *European Journal of Oral Sciences*. 2004;112(1):73-83.
46. Osorio E, Fagundes T, Navarro MF, Zanotto ED, Peitl O, Osorio R, et al. A novel bioactive agent improves adhesion of resin-modified glass-ionomer to dentin. *Journal of Adhesion Science and Technology*. 2015;29(15):1543-52.
47. Carvalho AS, Cury JA. Fluoride release from some dental materials in different solutions. *Operative Dentistry*. 1999;24(1):14-9.
48. Kaur G, Pandey OP, Singh K, Homa D, Scott B, Pickrell G. A review of bioactive glasses: Their structure, properties, fabrication, and apatite formation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2014;102(1):254-74.
49. Hench LL. Biomaterials: a forecast for the future. *Biomaterials*. 1998;19(16):1419-23.
50. Hench LL, Polak JM. Third-generation biomedical materials. *Science*. 2002;295(5557):1014-+.
51. Hench LL. The story of Bioglass[®]. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*. 2006;17(11):967-78.
52. Yli-Urpo H, Vallittu PK, Narhi TO, Forsback AP, Vakiparta M. Release of silica, calcium, phosphorus, and fluoride from glass ionomer cement containing bioactive glass. *Journal of Biomaterials Applications*. 2004;19(1):5-20.
53. Choi JY, Lee HH, Kim HW. Bioactive sol-gel glass added ionomer cement for the regeneration of tooth structure. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*. 2008;19(10):3287-94.
54. Ana ID, Matsuya S, Ohta M, Ishikawa K. Effects of added bioactive glass on the setting and mechanical properties of resin-modified glass ionomer cement. *Biomaterials*. 2003;24(18):3061-7.
55. Osorio R, Yamauti M, Sauro S, Watson TE, Toledano M. Experimental resin cements containing bioactive fillers reduce matrix metalloproteinase-mediated dentin collagen degradation. *Journal of Endodontics*. 2012;38(9):1227-32.
56. Sauro S, Osorio R, Fulgencio R, Watson TF, Cama G, Thompson I, et al. Remineralisation properties of innovative light-curable resin-based dental materials containing bioactive micro-fillers. *Journal of Materials Chemistry B*. 2013;1(20):2624-38.
57. Crovace MC, Souza MT, Chinaglia CR, Peitl O, Zanotto ED. Biosilicate[®] – A multipurpose, highly bioactive glass-ceramic. *In vitro, in vivo* and clinical trials. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 2016;432:90-110.
58. Forsback AP, Areva S, Salonen JI. Mineralization of dentin induced by treatment with bioactive glass S53P4 *in vitro*. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2004;62(1):14-20.
59. Moura J, Teixeira LN, Ravagnani C, Peitl O, Zanotto ED, Beloti MM, et al. *In vitro* osteogenesis on a highly bioactive glass-ceramic (Biosilicate[®]). *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2007;82A(3):545-57.
60. Vallet-Regi M. Ceramics for medical applications. *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions*. 2001(2):97-108.

61. Peitl O, Zanotto ED, Serbena FC, Hench LL. Compositional and microstructural design of highly bioactive $P_2O_5-Na_2O-CaO-SiO_2$ glass-ceramics. *Acta Biomaterialia*. 2012;8(1):321-32.
62. Zanotto ED, Ravagnani C, Peitl O, Lara EHG, Panzeri H. Processo de preparação de biosilicatos particulados bioativos e reabsorvíveis, composições para preparar ditos biosilicatos, biosilicatos particulados e reabsorvíveis e uso dos mesmos no tratamento de afecções bucais. WO 2004/074199. 2004.
63. Martins CHG, Carvalho TC, Souza MGM, Ravagnani C, Peitl O, Zanotto ED, et al. Assessment of antimicrobial effect of Biosilicate[®] against anaerobic, microaerophilic and facultative anaerobic microorganisms. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*. 2011;22(6):1439-46.
64. Kido HW, Oliveira P, Parizotto NA, Crovace MC, Zanotto ED, Peitl O, et al. Histopathological, cytotoxicity and genotoxicity evaluation of Biosilicate[®] glass-ceramic scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2013;101(3):667-73.
65. Fernandes KR, Magri AMP, Kido HW, Ueno F, Assis L, Fernandes KPS, et al. Characterization and biological evaluation of the introduction of PLGA into biosilicate. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*. 2017;105(5):1063-74.
66. Renno ACM, Bossini PS, Crovace MC, Rodrigues ACM, Zanotto ED, Parizotto NA. Characterization and *in vivo* biological performance of Biosilicate[®]. *Biomed Research International*. 2013:7.
67. Roriz VM, Rosa AL, Peitl O, Zanotto ED, Panzeri H, Oliveira PT. Efficacy of a bioactive glass-ceramic (Biosilicate[®]) in the maintenance of alveolar ridges and in osseointegration of titanium implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2010;21(2):148-55.
68. Pinheiro HB, Lopes B, Klautau EB, Cardoso J, Silva BR, Cardoso PEC. Influence of bioactive materials used on the dentin surface whitened with carbamide peroxide 16%. *Materials Research-Ibero-American Journal of Materials*. 2010;13(2):273-8.
69. Marending M, Stark WJ, Brunner TJ, Fischer J, Zehnder M. Comparative assessment of time-related bioactive glass and calcium hydroxide effects on mechanical properties of human root dentin. *Dental Traumatology*. 2009;25(1):126-9.
70. Tirapelli C, Panzeri H, Soares RG, Peitl O, Zanotto ED. A novel bioactive glass-ceramic for treating dentin hypersensitivity. *Brazilian oral research*. 2010;24(4):381-7.
71. Tirapelli C, Panzeri H, Lara EHG, Soares RG, Peitl O, Zanotto ED. The effect of a novel crystallised bioactive glass-ceramic powder on dentine hypersensitivity: a long-term clinical study. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2011;38(4):253-62.
72. Morais RC, Silveira RE, Chinelatti MA, Pires-de-Souza FCP. Biosilicate as a dentin pretreatment for total-etch and self-etch adhesives: *In vitro* study. *International Journal of Adhesion and Adhesives*. 2016;70:271-6.
73. Morais RC, Silveira RE, Chinelatti M, Geraldeli S, Pires-de-Souza FCP. Bond strength of adhesive systems to sound and demineralized dentin treated with bioactive glass ceramic suspension. *Clin Oral Investig*. 2017.
74. Xie D, Brantley W, Culbertson B, Wang G. Mechanical properties and microstructures of glass-ionomer cements. *Dental Materials*. 2000;16(2):129-38.

75. Siqueira RL, Zanotto ED. Biosilicato[®]: histórico de uma vitrocerâmica brasileira de elevada bioatividade. *Quim Nova*. 2011;34(7):1231-41.
76. Hara AT, Queiroz CS, Freitas PM, Giannini M, Serra MC, Cury JA. Fluoride release and secondary caries inhibition by adhesive systems on root dentine. *European Journal of Oral Sciences*. 2005;113(3):245-50.
77. Berger SB, Pavan S, Santos PH, Giannini M, Bedran-Russo AKB. Effect of bleaching on sound enamel and with early artificial caries lesions using confocal laser microscopy. *Brazilian dental journal*. 2012;23(2):110-5.
78. Kohal RJ, Wolkewitz M, Tsakona A. The effects of cyclic loading and preparation on the fracture strength of zirconium-dioxide implants: an *in vitro* investigation. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(8):808-14.
79. Fontijn-Tekamp FA, Slagter AP, Van Der Bilt A, Van 'T Hof MA, Witter DJ, Kalk W, et al. Biting and chewing in overdentures, full dentures, and natural dentitions. *Journal of Dental Research*. 2000;79(7):1519-24.
80. DeLong R, Sakaguchi RL, Douglas WH, Pintado MR. The wear of dental amalgam in an artificial mouth: a clinical correlation. *Dental Materials*. 1985;1(6):238-42.
81. De Munck J, Braem M, Wevers M, Yoshida Y, Inoue S, Suzuki K, et al. Micro-rotary fatigue of tooth-biomaterial interfaces. *Biomaterials*. 2005;26(10):1145-53.
82. Ferrari M, Goracci C, Sadek F, Cardoso PEC. Microtensile bond strength tests: scanning electron microscopy evaluation of sample integrity before testing. *European Journal of Oral Sciences*. 2002;110(5):385-91.
83. Pashley DH, Carvalho RM, Sano H, Nakajima M, Yoshiyama M, Shono Y, et al. The microtensile bond test: a review. *Journal of Adhesive Dentistry*. 1999;1(4):299-309.
84. Perdigao J, Geraldeli S, Carmo ARP, Dutra HR. *In vivo* Influence of residual moisture on microtensile bond strengths of one-bottle adhesives. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2002;14(1):31-8.
85. Zheng L, Pereira PNR, Nakajima M, Sano H, Tagami J. Relationship between adhesive thickness and microtensile bond strength. *Operative Dentistry*. 2001;26(1):97-104.
86. Silva NRFA, Calamia CS, Harsono M, Carvalho RM, Pegoraro LF, Fernandes CAO, et al. Bond angle effects on microtensile bonds: Laboratory and FEA comparison. *Dental Materials*. 2006;22(4):314-24.
87. Deng DL, Yang HY, Guo JM, Chen XH, Zhang WP, Huang C. Effects of different artificial ageing methods on the degradation of adhesive-dentine interfaces. *Journal of Dentistry*. 2014;42(12):1577-85.
88. Coutinho E, Van Landuyt K, De Munck J, Poitevin A, Yoshida Y, Inoue S, et al. Development of a self-etch adhesive for resin-modified glass ionomers. *Journal of Dental Research*. 2006;85(4):349-53.
89. Osorio R, Toledano M, Osorio E, Aguilera FS, Tay FR. Effect of load cycling and *in vitro* degradation on resin-dentin bonds using a self-etching primer. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2005;72A(4):399-408.
90. Yap AUJ, Wang XY, Wu XW, Chung SM. Comparative hardness and modulus of tooth-colored restoratives: A depth-sensing microindentation study. *Biomaterials*. 2004;25(11):2179-85.

91. Hayacibara MF, Rosa OPS, Koo H, Torres SA, Costa B, Cury JA. Effects of fluoride and aluminum from ionomeric materials on *S. mutans* biofilm. *Journal of Dental Research*. 2003;82(4):267-71.
92. Casemiro LA, Martins CHG, Pires-de-Souza FCP, Panzeri H. Antimicrobial and mechanical properties of acrylic resins with incorporated silver-zinc zeolite – part I. *Gerodontology*. 2008;25(3):187-94.
93. Pires-de-Souza FCP, de Marco FF, Casemiro LA, Panzeri H. Desensitizing bioactive agents improves bond strength of indirect resin-cemented restorations: Preliminary results. *Journal of Applied Oral Science*. 2007;15(2):120-6.
94. Herrera M, Castillo A, Bravo M, Liebana J, Carrion P. Antibacterial activity of resin adhesives, glass ionomer and resin-modified glass ionomer cements and a compomer in contact with dentin caries samples. *Operative Dentistry*. 2000;25(4):265-9.
95. Fleming GJP, Farooq AA, Barralet JE. Influence of powder/liquid mixing ratio on the performance of a restorative glass-ionomer dental cement. *Biomaterials*. 2003;24(23):4173-9.
96. Kokubo T. Bioactive glass-ceramics – Properties and applications. *Biomaterials*. 1991;12(2):155-63.
97. Matsuya S, Maeda T, Ohta M. IR and NMR analyses of hardening and maturation of glass-ionomer cement. *Journal of Dental Research*. 1996;75(12):1920-7.
98. Fu SY, Feng XQ, Lauke B, Mai YW. Effects of particle size, particle/matrix interface adhesion and particle loading on mechanical properties of particulate-polymer composites. *Composites Part B-Engineering*. 2008;39(6):933-61.
99. International Standards Organization. ISO 4049:2009 Dentistry — Polymer-based restorative materials. Geneva, p. 28. 2009.
100. Pameijer CH, Garcia-Godoy F, Morrow BR, Jefferies SR. Flexural strength and flexural fatigue properties of resin-modified glass ionomers. *J Clin Dent*. 2015;26(1):23-7.
101. Nakajima M, Sano H, Burrow MF, Tagami J, Yoshiyama M, Ebisu S, et al. Tensile bond strength and SEM evaluation of caries-affected dentin using dentin adhesives. *Journal of Dental Research*. 1995;74(10):1679-88.
102. De Munck J, Van Landuyt K, Peumans M, Poitevin A, Lambrechts P, Braem M, et al. A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: Methods and results. *Journal of Dental Research*. 2005;84(2):118-32.
103. Yamauti M, Hashimoto M, Sano H, Ohno H, Carvalho RM, Kaga M, et al. Degradation of resin-dentin bonds using NaOCl storage. *Dental Materials*. 2003;19(5):399-405.
104. Hashimoto M, Ohno H, Sano H, Kaga M, Oguchi H. *In vitro* degradation of resin-dentin bonds analyzed by microtensile bond test, scanning and transmission electron microscopy. *Biomaterials*. 2003;24(21):3795-803.
105. Sano H, Yoshikawa T, Pereira PNR, Kanemura N, Morigami M, Tagami J, et al. Long-term durability of dentin bonds made with a self-etching primer, *in vivo*. *Journal of Dental Research*. 1999;78(4):906-11.
106. Amaral FLB, Colucci V, Palma-Dibb RG, Corona SAM. Assessment of *in vitro* methods used to promote adhesive interface degradation: A critical review. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2007;19(6):340-53.

107. Toledano M, Osorio R, Albaladejo A, Aguilera FS, Tay FR, Ferrari M. Effect of cyclic loading on the microtensile bond strengths of total-etch and self-etch adhesives. *Operative Dentistry*. 2006;31(1):25-32.
108. De Munck J, Van Meerbeek B, Satoshi I, Vargas M, Yoshida Y, Armstrong S, et al. Microtensile bond strengths of one- and two-step self-etch adhesives to bur-cut enamel and dentin. *American Journal of Dentistry*. 2003;16(6):414-20.
109. International Standards Organization. ISO 11405:2015 Dentistry — Testing of adhesion to tooth structure. Geneva, p. 12. 2015.
110. Sidhu SK, Watson TF. Interfacial characteristics of resin-modified glass-ionomer materials: A study on fluid permeability using confocal fluorescence microscopy. *Journal of Dental Research*. 1998;77(9):1749-59.
111. Yoshiyama M, Urayama A, Kimochi T, Matsuo T, Pashley DH. Comparison of conventional vs self-etching adhesive bonds to caries-affected dentin. *Operative Dentistry*. 2000;25(3):163-9.
112. Sakoolnamarka R, Burrow MF, Swain M, Tyas MJ. Microhardness and Ca:P ratio of carious and Carisolv™ treated caries-affected dentine using an ultra-micro-indentation system and energy dispersive analysis of x-rays – A pilot study. *Australian Dental Journal*. 2005;50(4):246-50.
113. Peitl O, Zanotto ED, Hench LL. Highly bioactive P₂O₅-Na₂O-CaO-SiO₂ glass-ceramics. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 2001;292(1):115-26.
114. Toledano M, Osorio E, Aguilera FS, Sauro S, Cabello I, Osorio R. *In vitro* mechanical stimulation promoted remineralization at the resin/dentin interface. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2014;30:61-74.
115. Plewinski M, Schickle K, Lindner M, Kirsten A, Weber M, Fischer H. The effect of crystallization of bioactive bioglass 45S5 on apatite formation and degradation. *Dental Materials*. 2013;29(12):1256-64.