



UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA

# AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DE *BIOACTIVE* *GLASS* ENQUANTO MATERIAL RESTAURADOR - REVISÃO SISTEMÁTICA

[Assessment of the Biological Properties of Bioactive Glass as a Restorative Material-  
Systematic Review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Carolina de Jesus Basílio

Orientadores:

Mestre Lúcia Pereira da Silva

Prof. Dra. Liliana Teixeira

Outubro 2024







**AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DE *BIOACTIVE*  
*GLASS* ENQUANTO MATERIAL RESTAURADOR - REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

[Assessment of the Biological Properties of Bioactive Glass as a Restorative Material-  
Systematic Review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Carolina de Jesus Basílio

Orientadores:

Mestre Lúcia Pereira da Silva

Prof. Dra. Lílina Teixeira

Outubro 2024



*“Estás predestinado para o êxito  
A tua vida será um longo e amplo êxito  
A menos que tu próprio tenhas quebrado um tal destino”  
19/12/95, SAM THE KID*



## AGRADECIMENTOS

Começar por expressar a minha profunda gratidão a todos os que tornaram possível a realização desta dissertação de graduação académica.

Antes de mais, agradecer à Professora Lígia Pereira, por ter sido a pessoa que mais me inspirou a apaixonar-me pela área de Dentística. Obrigada por tornar este trabalho possível e por me guiar pacientemente em cada fase do processo. A sua ajuda foi crucial e a sua paixão e conhecimento pela área são palpáveis. Desde o segundo ano de curso, que me impulsiona para além dos limites, sempre encorajando a alcançar o melhor e tentar sempre a perfeição.

Agradeço também à Professora Liliana Teixeira, pela sua experiência clínica, aconselhamento e ajuda fundamental para a concretização deste trabalho. Um obrigada também aos restantes docentes e integrantes do meu percurso académico na Universidade Fernando Pessoa. Um pensamento especial vai para a Cristina, por ter facilitado a pressão dos primeiros atos clínicos com um sorriso e ter a capacidade de me ajudar quando mais precisei.

O maior agradecimento direciona-se aos meus pais, Carla e João, a quem devo toda a sorte que reúno. Obrigada mãe, por todo o apoio incondicional e por seres o meu maior exemplo a seguir, enfrentas qualquer percalço de cabeça, sem medos. Ao meu pai, um agradecimento por mostrar constantemente o orgulho desmedido que tem por mim. Obrigada por terem facilitado a maior decisão que experienciei até agora.

Agradecer à minha irmã e colega de casa durante 4 anos, Bárbara, foste uma mãe para mim e contigo senti-me um bocadinho mais perto de casa, apesar dos 300km de distância. Ao meu irmão Fábio e à minha segunda irmã Margarida, obrigada por me fazerem rir sempre que eu precisava e mostrarem-me que casa é onde estão as pessoas que gostamos.

Aos meus tios, Pedro e Elisabete por me terem acolhido na sua casa quando tudo era novo para mim. Aprendi a ser uma verdadeira tripeira com vocês. Um obrigada especial à minha tia Paula, que é um exemplo de mulher e que desde o início desta etapa torceu sempre pela concretização deste meu sonho. À minha avó Isabel, obrigada por todas as velinhas acesas nas vésperas das frequências e por manifestar ao máximo que eu me tornasse a sua Médica Dentista.

À cidade do Porto, a minha casa nos últimos anos, deste-me uma felicidade dentro da infelicidade de estar longe da minha família. Deste-me recordações que jamais esquecerei e presenteaste-me com amigos e pessoas que levarei para o resto da minha vida. Desde o meu batizado na fonte dos leões até às tardes no saloon e nos salgueiros, obrigada. Tenho a sorte de ter estudado numa cidade tão única como o Porto, ficarás sempre com um pedaço do meu coração.

Ao meu binómio, Diogo, que merecia uma página inteira de agradecimentos. Tornou-se tanto em tão pouco tempo, obrigada por estares sempre ao meu lado quando mais precisei. Aprendi muito contigo fora e dentro da clínica, para além de um grande profissional és um amigo ainda maior. Todos os meus sucessos partilho também contigo e no futuro vou sempre aplaudir as tuas conquistas assim como fazes constantemente comigo.

Aos meus grandes amigos Beatriz, Santiago, Ramada e João Paulo. Obrigada por me terem apresentado aos encantos nortenhos, em que me apaixonei por cada canto que visitámos. Desde a noite em Braga, à icónica Feira de Paiva, até à incrível praia de Málaga. Um obrigada não é suficiente.

Um agradecimento especial também ao meu amigo André, obrigada pelas gargalhadas e dezenas de cafés que partilhámos, foste mais um pilar e um ombro amigo que nunca esquecerei. Ao Bruno, à Ana Afonso e ao Giovanni, o vosso apoio e ajuda nesta caminhada foi imprescindível. Sou imensamente grata por vos ter conhecido. Aos restantes membros da Turma 2, obrigada, foram definitivamente a melhor turma que poderia ter tido, nem as nossas diferenças linguísticas nos impediram de nos ajudarmos e sermos uma companhia neste caminho que percorremos juntos.

Não poderia deixar de agradecer a todos os meus amigos lisboetas, os reencontros em Telheiras souberam sempre a casa, obrigada pela amizade com quase 17 anos. Um obrigada gigante às minhas 4 amigas de sempre, Maria, Madalena, Ana e Bea, sem vocês não era a pessoa que sou, não podia pedir melhores amigas.

Obrigada a todos por tornarem esta parte da minha vida efetivamente, os melhores anos da minha vida. Uma experiência que no início parecia solitária, acabou com uma multidão a torcer por mim. Muito obrigada por aplaudirem sempre o meu sucesso.

## RESUMO

Na área da Dentística há uma demanda constante do material restaurador da estrutura dentária ideal, tendo por base o seu potencial terapêutico, estético e longevidade. Recentemente, com a evolução dos materiais, novas alternativas aos materiais restauradores convencionais foram implementadas na prática clínica. Materiais biocerâmicos, especificamente o *Bioactive Glass* (BAG), potenciam a capacidade de remineralização de esmalte e dentina, assim como possuem um efeito antibacteriano contra as bactérias mais comumente encontradas na cavidade oral. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura disponível, visando reunir e avaliar comparativamente resultados relacionados com as propriedades biológicas nomeadamente a citotoxicidade, a remineralização dentinária e do esmalte e as propriedades antibacterianas do BAG. Materiais e métodos: Pesquisa e análise de artigos científicos presentes nas bases de dados online *PubMed*, *ScienceDirect*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, empregando a seguinte combinação de termos MeSH: “(Bioactive glasses) AND (Enamel Remineralization) AND (Dentin remineralization) AND (Toxicity) AND (Antibacterial) AND (Dental restoration)”. Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: (1) estudos nos quais o BAG foi aplicado enquanto material restaurador, adicionado a compósitos ou adesivos, independentemente da formulação; (2) estudos com indicação objetiva das propriedades biológicas a avaliar; (3) realização de *follow-up* com referência clara do método de reavaliação aplicado. E os seguintes critérios de exclusão: (1) estudos nos quais a aplicação de BAG foi efetuada com outros fins que não a restauração da estrutura dentária; (2) estudos envolvendo outros materiais bioativos além do BAG; (3) estudos onde o BAG foi incorporado em materiais de restauração provisória; (4) estudos em que o BAG foi utilizado em dentífricos; (5) estudos em dentes animais; (6) estudos não submetidos a *peer review*. Não foram aplicadas restrições de idioma. Os critérios de elegibilidade para a elaboração desta revisão seguiram a estratégia PICO: Participantes - dentes humanos permanentes com lesões de desmineralização; Intervenção - Aplicação de materiais restauradores biocerâmicos do tipo BAG na estrutura dentária; Controlo - Comparação com outros materiais e/ou produtos que não sejam BAG, incluindo tratamentos placebo; *Outcome* - Avaliação dos comportamentos biológicos (remineralização da estrutura dentária, toxicidade e potencial antibacteriano) do BAG. A avaliação da qualidade e relevância dos resultados dos artigos *in vitro* selecionados foi realizada por meio das ferramentas de avaliação crítica do QUIN. Resultados: Considerando uma pesquisa sistemática, com critérios de inclusão e exclusão definidos, foi possível identificar os processos em que as propriedades biológicas como a remineralização do esmalte e da dentina, o efeito antibacteriano e a baixa citotoxicidade do BAG se provaram vantajosos para a sua aplicação numa restauração biomimética do dente. Conclusão: A capacidade de remineralização da estrutura dentária e o efeito antimicrobiano do BAG estão comprovados. No entanto, apesar da sua biocompatibilidade estar demonstrada em certos artigos, é imperativo explorar mais o seu efeito citotóxico ao ser utilizado em restaurações com resinas compostas.

**Palavras-chave:** “Bioactive Glass”, “material biocerâmico”, “remineralização”, “efeito antimicrobiano”, “toxicidade”, “dentística”.



## ABSTRACT

In the field of Dentistry there is a constant search for the ideal dental structure restorative material, based on its therapeutic, aesthetic and longevity potential. Recently, with the evolution of material development, new alternatives to restorative materials were invented in a way to improve clinical practice. Bioceramic materials, specifically Bioactive Glass (BAG), enhance the remineralization capacity of enamel and dentin, as well as having an antibacterial effect against the most commonly found bacteria in the oral cavity. The objective of the present study was to carry out a systematic review of the available literature, gather and comparatively evaluate results related to the biological properties, namely cytotoxicity, dentin and enamel remineralization and antibacterial properties of BAG. Materials and methods: Search and analysis of scientific articles presented in the online databases *PubMed*, *ScienceDirect*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), using the following combination of MeSH terms: “(Bioactive Glasses) AND (Enamel remineralization) AND (Dentin remineralization) AND (Toxicity) AND (Antibacterial) AND (Dental restoration)”. The following inclusion criteria were established: (1) studies in which BAG was applied as a restorative material, added to composites or adhesives, regardless of the formulation; (2) studies with objective indication of the biological properties to be evaluated; (3) carrying out follow-up with clear reference to the reassessment method applied. And the following exclusion criteria: (1) studies in which the application of BAG was carried out for purposes other than the restoration of the tooth structure; (2) studies involving bioactive materials other than BAG; (3) studies where BAG was incorporated into temporary restoration materials; (4) studies in which BAG was used in toothpastes; (5) studies on animal teeth; (6) studies not subject to peer review. No language restrictions were applied. The eligibility criteria for the preparation of this review followed the PICO strategy: Participants - permanent human teeth with demineralization lesions; Intervention - Application of BAG-type bioceramic restorative materials to the dental structure; Control - Comparison with materials and/or products that are not BAGs, including placebo treatments; Results-Assessment of the biological behaviors (remineralization of the tooth structure, toxicity and antibacterial potential) of BAG. The assessment of the quality and relevance of the results of the selected in vitro articles was carried out using the QUIN critical assessment tools. Results: Considering a systematic research, with defined inclusion and exclusion criteria, it was possible to identify the processes in which biological properties such as the remineralization of enamel and dentin, the antibacterial effect and the low cytotoxicity of BAG were advantageous for its application in a biomimetic tooth restoration. Conclusion: The ability to remineralize the tooth structure and the antimicrobial effect of BAG are proven. However, despite its biocompatibility being demonstrated in certain articles, it is imperative to further explore its cytotoxic effect when used in composite resin restorations.

**Keywords:** “Bioactive Glass”, “bioceramic material”, “remineralization”, “antimicrobial effect”, “toxicity”, “dentistry”.



## ÍNDICE GERAL

1	INTRODUÇÃO .....	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS .....	5
2.1	Estratégia de pesquisa e processo de recolha de dados .....	5
2.2	CrITÉRIOS de inclusão, exclusão e elegibilidade de artigos .....	6
2.3	Seleo e triagem de estudos .....	7
2.4	Dados do estudo.....	8
2.5	Risco de viés.....	8
3	RESULTADOS.....	9
3.1	Seleo de estudos e diagrama PRISMA .....	9
3.2	Resultados dos estudos analisados .....	11
3.3	Avaliao da qualidade dos estudos analisados.....	20
4	DISCUSSÃO.....	23
4.1	Limitaoes .....	29
5	CONCLUSÃO .....	31
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Diagrama PRISMA resultante da seleção de estudos para análise .....	10
--	----



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Estratégia de pesquisa em cada base de dados .....	6
<b>Tabela 2-</b> Detalhes da estratégia PICO aplicada na revisão.....	7
<b>Tabela 3-</b> Detalhes dos estudos in vitro incluídos (n=6).....	18
<b>Tabela 4-</b> Resultados da qualidade dos resultados dos estudos in vitro de acordo com a ferramenta de avaliação QUIN. ....	21



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E ACRÓNIMOS

µm	Micrómetros
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
BAG	<i>Bioactive Glass</i>
BisGMA	Bisfenol A-glicidil-dimetacrilato
Cfu/mL	<i>Colony-forming unit/ Mililitros</i>
CIV	Cimento de Ionómero de Vidro
CIVMR	Cimento de Ionómero de Vidro Modificado por Resina
CSLM	<i>Confocal laser scanning system</i>
EDS	<i>Electron-Dispersive-Spectroscopy</i>
FT-IR	<i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy</i>
HCA	Hidroxicarbonato Apatite
log	Escala logarítmica
LV	Adesivo <i>Transbond XT LowFlow</i>
mm	Milímetros
PRG	<i>Pre reacted glass-ionomer</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
SEM	<i>Scanning Electron Microscope</i>
TEGDMA	Trietileno glicol-dimetacrilato
TMR	<i>Trans Microradiography Analysis</i>
WSL	<i>White Spot Lesions</i>
XRD	<i>X-ray diffraction</i>



## 1 INTRODUÇÃO

Muito tem sido publicado sobre as propriedades de materiais restauradores convencionais à base de resina. No entanto, no que se prende com os materiais biocerâmicos, verifica-se que a literatura é escassa e que a informação relacionada com as suas propriedades e aplicações em Medicina Dentária restauradora está muito dispersa (Khan & Syed, 2019).

A restauração da estrutura dentária depende do uso de materiais estéticos, duradouros e moldáveis, daí o esforço para o desenvolvimento de materiais ideais com propriedades otimizadas (Almulhim et al., 2022).

Os vidros bioativos (*Bioactive Glasses*; BAG) são um grupo de materiais biocerâmicos com diversas aplicações clínicas. Em Medicina Dentária podem ser utilizados no âmbito de regeneração óssea, capeamento pulpar, tratamento endodôntico, como material restaurador, (podendo ser incorporados no jato de ar) e até como um material de revestimento de implantes dentários (Skallevold et al., 2019).

Atualmente, existem diferentes tipos de BAG que se distinguem pela sua base. O BAG tradicional foi introduzido por Harry L. Hench, sendo composto por sódio, cálcio, fósforo e silicato. Mais tarde, foram introduzidos BAGs com bases de fosfato e boro. O BAG mais utilizado é o de sílica, especificamente sendo o mais comercializado o *Bioactive Glass 45S5* que contém 45% Dióxido de silício ( $\text{SiO}_2$ ), 24.5% Óxido de Sódio ( $\text{Na}_2\text{O}$ ), 24.5% Óxido de Cálcio ( $\text{CaO}$ ), e 6% Pentóxido de Fósforo ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ). Outros tipos como BG605 e S53P4 foram introduzidos demonstrando potencial para a deposição de colagénio e regeneração óssea (Almulhim et al., 2022).

Hench defende que se uma substância produz uma resposta biológica e química que leva à formação de uma ligação entre a própria substância e o tecido onde é aplicada, então esse material deve ser classificado como material bioativo (Jafari et al., 2022).

Partículas de BAG podem ser adicionadas à composição de compósitos convencionais e ainda nos adesivos resinosos. Estas dissolvem-se em meio aquoso, formando cristais de apatite na superfície do dente e criando uma ligação química com os próprios cristais de apatite característicos da estrutura dentária, levando à remineralização da dentina e esmalte (Korkut et al., 2016).

As duas maiores razões para a sua capacidade de ligação são as seguintes: 1. Os íons libertados pelo BAG formam hidroxicarbonato apatite (HCA) que se liga às partículas de colagénio do tecido; 2. Os íons também regulam genes que codificam fatores de crescimento e estimulam células osteogénicas que libertam matriz óssea (Fernando et al., 2017).

Efetivamente, o principal componente da estrutura dentária é a hidroxiapatite (HA), que contém íons como o flúor, cloro, sódio, entre outros. Assim sendo, a estratégia chave para combater a cárie dentária é restaurar a estrutura danificada e promover a remineralização tanto da dentina como do esmalte usando uma abordagem biomimética (Almulhim et al., 2022).

A cárie dentária é caracterizada pela interação dinâmica entre bactérias produtoras de ácido e hidratos de carbono fermentáveis, dependendo de fatores como a saliva e o estado da estrutura dentária. Inicia-se com acumulação de placa bacteriana que leva à desmineralização e consequente destruição dos tecidos duros dentários (Lui et al., 2024). É a condição mais prevalente em dentes permanentes de acordo com o estudo de 2010 *Global Burden of Oral Conditions*, com uma prevalência global de 35% em todas as idades. (Marcenes et al., 2013).

Sendo que, a perda de material mineral da dentina e do esmalte devido a cáries e erosão é uma situação clínica recorrente na área de dentística. A libertação de íons do BAG e a subsequente formação de hidroxicarbonato apatite caracteriza o este material biocerâmico como um candidato a ser utilizado para a remineralização do tecido dentário. Daí os *Bioactive Glasses* serem incorporados em dentífricos, procedimentos de polimento e em terapêuticas de sensibilidade dentária (Fernando et al., 2017).

Os defeitos marginais em consequência da reação de polimerização, são habitados por bactérias cariogénicas, facilitando o seu crescimento e evolução pois acabam por impossibilitar a higiene oral regular. Posto isto, as bactérias criam um ambiente ácido facilitando a formação de cáries secundárias nas margens das restaurações, sendo esta a maior razão de insucesso nas restaurações de compósitos contemporâneas (Par et al., 2022).

Quanto à citotoxicidade dos compósitos dentários, esta tem sido atribuída à libertação de monómeros residuais que pode ser uma consequência de uma reação de polimerização

incompleta ou dos produtos resultantes dos processos de degradação da matriz de resina (Salehi et al., 2015).

Os compósitos resinosos convencionais tendem a acumular bastante placa bacteriana em comparação com o esmalte humano devido à quebra da interface entre o esmalte e o material restaurador. A incorporação de partículas de BAG nos compósitos leva a uma menor aderência bacteriana podendo este material ser então caracterizado como antimicrobiano (Korkut et al., 2016).

Qualquer biomaterial tem de exibir propriedades biocompatíveis e antimicrobianas. É essencial desenvolver materiais de acordo com as necessidades e aplicações clínicas, daí a adição de micro e nanopartículas na composição de cerâmicas vítreas. No entanto, esta adição influencia várias outras constantes, ou seja, é essencial um equilíbrio entre as várias propriedades (físicas, mecânicas, químicas e biológicas). Por exemplo, no caso do BAG, estes compostos adicionados podem aumentar a atividade antimicrobiana e a biocompatibilidade, embora uma dose alta destes iões possa potencialmente causar toxicidade. Efetivamente, os materiais biocerâmicos exibem algumas vantagens sobre metais e ligas metálicas em Medicina Dentária, como a densidade, porosidade, alto valor de módulo de elasticidade, dureza e custo, mas exibem também desvantagens como a pobre sinterabilidade e ductilidade, restringindo as suas aplicações clínicas (Almulhim et al., 2022).

A sua atual demanda na área de Medicina Dentária deve-se essencialmente, ao seu potencial remineralizante dos tecidos duros dentários como o esmalte e a promoção de um selamento durador entre a interface dente-material restaurador. (Khan e Syed, 2019). No entanto, verifica-se uma escassez no que concerne à quantidade de estudos publicados a respeito da avaliação das suas propriedades e efeitos. Por outro lado, nas publicações que existem não se verifica consenso entre autores.

Assim, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura atualmente disponível relacionada com o material biocerâmico BAG, visando reunir e avaliar comparativamente resultados relacionados com as propriedades biológicas deste material.



## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão sistemática e o protocolo de estudo foram registados na base de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o código CRD42024592231 e foram seguidas as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA).

Com este trabalho pretende-se responder à seguinte questão: “*Existe evidência científica suficiente que fundamente a eficácia e justifique a aplicação de materiais biocerâmicos do tipo BAG na reabilitação dentária, tendo em consideração as propriedades biológicas apresentadas por estes materiais?*”.

### 2.1 Estratégia de pesquisa e processo de recolha de dados

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura e análise de artigos científicos presentes nas bases de dados *PubMed/MEDLINE*, *ScienceDirect*, e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Os artigos científicos foram identificados e selecionados por 2 revisores independentes (C.B. e L.P.S.), considerando os critérios de inclusão e exclusão e seguindo as *guidelines* PRISMA.

A pesquisa foi concluída em agosto de 2024 e limitada aos artigos publicados num intervalo compreendido entre os anos 2015 e 2022 com recurso à seguinte combinação de termos MeSh de pesquisa: “*(Bioactive Glass) AND (Enamel Remineralization) AND (Dentin remineralization) AND (Toxicity) AND (Antibacterial) AND (Dental restoration)*”.

As palavras-chave da estratégia de pesquisa estão apresentadas na tabela 1. Os termos de pesquisa foram adaptados quanto às propriedades em cada base de dados.

**Tabela 1-** *Estratégia de pesquisa em cada base de dados*

<b>Termos MeSh</b>	<b>Base de dados</b>
“(Bioactive Glass) AND (Dentin remineralization) AND (Dental restoration)”	PubMed/MEDLINE
	Science Direct
	Cochrane Central Register of Controlled Trials
“(Bioactive Glass) AND (Enamel remineralization) AND (Dental restoration)”	PubMed/MEDLINE
	Science Direct
	Cochrane Central Register of Controlled Trials
“(Bioactive Glass) AND (Toxicity) AND (Dental restoration)”	PubMed/MEDLINE
	Science Direct
	Cochrane Central Register of Controlled Trials
“(Bioactive Glass) AND (Antibacterial) AND (Dental restoration)”	PubMed/MEDLINE
	Science Direct
	Cochrane Central Register of Controlled Trials

## 2.2 Critérios de inclusão, exclusão e elegibilidade de artigos

Foram igualmente estabelecidos os seguintes critérios:

**Inclusão:** (1) estudos nos quais o BAG foi aplicado enquanto material restaurador, adicionado a compósitos, adesivos, ou como pasta remineralizadora, independentemente da formulação; (2) estudos com indicação objetiva das propriedades biológicas a avaliar; (3) realização de *follow-up* com referência clara do método de reavaliação aplicado.

**Exclusão:** (1) estudos nos quais a aplicação de BAG foi efetuada com outros fins que não a restauração da estrutura dentária e a sua remineralização (exemplo: em endodontia ou regeneração óssea); (2) estudos envolvendo outros materiais bioativos além do BAG; (3) estudos onde o BAG foi incorporado em ionómeros de vidro modificados por resina e em

cimentos de ionômero de vidro (restaurações provisórias); (4) estudos em que o BAG foi utilizado em dentífricos; (5) estudos em dentes animais; (6) estudos não submetidos a *peer review*. Restrições de idioma não foram aplicadas.

Posto isto, foram considerados e incluídos apenas estudos *in vitro* para a avaliação das propriedades biológicas do BAG.

Outras tipologias de estudos publicados foram consideradas e incluídas ao longo da revisão sistemática nomeadamente na introdução e discussão do trabalho.

Os critérios de elegibilidade para a elaboração desta revisão seguem a estratégia PICO (Tabela 2).

**Tabela 2-** *Detalhes da estratégia PICO aplicada na revisão*

<b>Critério</b>	<b>Explicação</b>
Participantes	Dentes humanos permanentes com lesões de desmineralização
Intervenção	Aplicação de materiais restauradores biocerâmicos do tipo BAG na estrutura dentária
Controlo	Comparação com outros materiais e/ou produtos que não sejam BAG, incluindo tratamentos placebo
<i>Outcome</i>	Avaliação dos comportamentos biológicos (remineralização da estrutura dentária, toxicidade e potencial antibacteriano) do BAG

### **2.3 Seleção e triagem de estudos**

Os artigos identificados usando os termos de pesquisa foram exportados para o *software* Zotero v7, visando a identificação e eliminação de registos duplicados. Uma primeira triagem de títulos e resumos de artigos foi realizada por duas examinadoras independentes (C.B e L.P.S). Os restantes estudos foram avaliados quanto à elegibilidade, considerando os critérios de inclusão e exclusão, os objetivos desta pesquisa e a estratégia PICO, sob uma triagem pelo texto completo do artigo. Foi designado um número identificador a cada estudo elegível.

## 2.4 Dados do estudo

Foi feita uma análise bibliométrica em relação aos autores e ano de publicação. A metodologia de examinação incluiu os objetivos, os materiais e métodos, assim como os resultados qualitativos e quantitativos dos estudos *in vitro*. Por outro lado, foram ainda consideradas outras variáveis indicadas nos estudos, como a presença de grupo de controlo negativo e positivo.

## 2.5 Risco de viés

A avaliação qualitativa da qualidade de cada estudo *in vitro* será realizada de acordo com a ferramenta *Quality Assessment Tool For In Vitro Studies* (QUIN), que consiste em 12 critérios com pontuações para cada domínio (adequadamente específico = 2 pontos; inadequadamente específico = 1 ponto; não específico = 0 pontos; não aplicável = critérios excluídos). A pontuação final para cada estudo foi obtida usando a fórmula:  $(\text{Pontuação total} \times 100) / (2 \times \text{número de critérios aplicados})$ , valor que permite a classificação de estudos como  $>70\%$  = baixo risco de viés,  $50\%$  a  $70\%$  = risco médio de viés e  $<50\%$  = alto risco de viés.

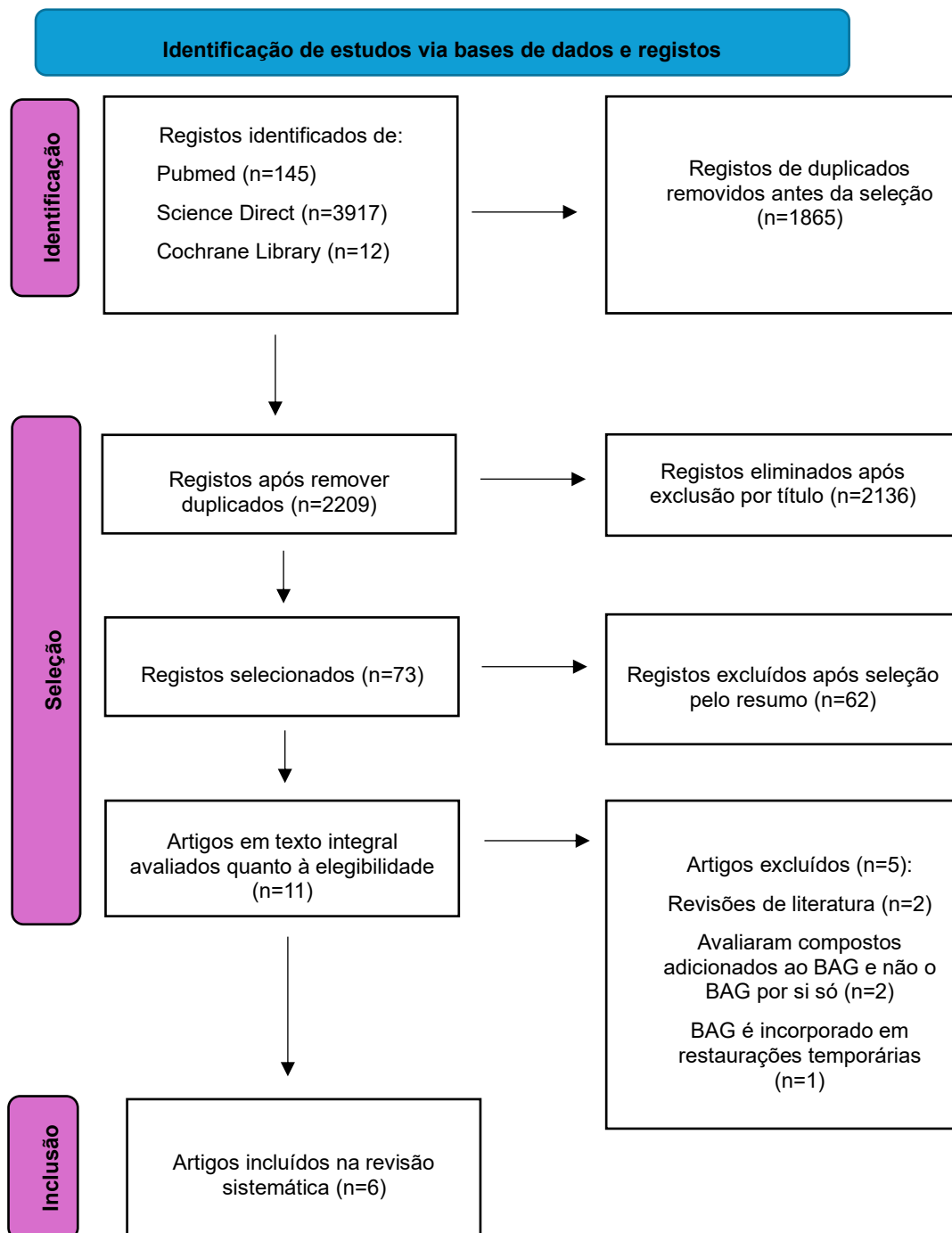
A utilização do QUIN ajuda a garantir que as revisões de estudos *in vitro* sejam conduzidas com um alto nível de rigor metodológico. É indispensável para a credibilidade dos resultados e para a segurança nas recomendações feitas com base nesses estudos.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Seleção de estudos e diagrama PRISMA

Um total de 4074 referências foram identificadas através da pesquisa por bases de dados eletrônicas (Figura 1). Após a exclusão dos artigos duplicados, 2209 foram selecionados pelo título e 73 foram submetidos a leitura e avaliação pelo resumo do estudo. Após a seleção, 11 artigos foram examinados ao nível do texto na sua íntegra. Cinco artigos foram excluídos por não estarem de acordo com os critérios de inclusão: 2 artigos focavam-se nos compostos adicionados ao BAG e não ao material bioativo em si, 2 correspondiam a revisões sistemáticas e um outro estudo testava o BAG como um material restaurador temporário e não como um material definitivo. Seis estudos *in vitro* cumpriram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão de dados qualitativos e quantitativos. Os estudos selecionados e as suas características e informações estão sumariadas na tabela 3.

Figura 1- Diagrama PRISMA resultante da seleção de estudos para análise



### 3.2 Resultados dos estudos analisados

As principais características e resultados dos 6 estudos incluídos para revisão sistemática encontram-se reunidos na tabela 3.

O estudo de **Khvostenko et al., (2016)** tinha como objetivo avaliar a eficácia da adição de 15% BAG em compósitos, especificamente a redução da penetração bacteriana em *gaps* marginais das restaurações em resina composta aquando carga mecânica.

Molares humanos foram sintetizados em discos de 3 milímetros (mm) de espessura de dentina e foram colocados 1,5-2 mm de espessura de compósito. Formou-se um *gap* de 15-20 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) de largura entre o compósito e a dentina ao longo de metade da margem, devido à não aplicação de adesivo dentinário nessa região. Foram aplicados dois compósitos diferentes: (1) um contendo 15% de partículas de BAG (15BAG) e vidro de estrôncio silanado, e (2) outro preenchido com o mesmo composto, com sílica aerossol, mas sem conteúdo de BAG (0BAG). Após 4 dias de incubação, as 6 amostras de cada compósito continham biofilmes de *Streptococcus mutans* à superfície, visíveis a olho nu. Foram testadas dentro de um biorreator durante 2 semanas, sujeitas a constantes períodos de carga mecânica cíclica. Posto isto, foram feitos testes de coloração para confirmar a viabilidade dos biofilmes e as amostras foram seccionadas para revelar o perfil do *gap*. A profundidade de infiltração do biofilme para o 0BAG e para o 15BAG foi quantificada como uma fração da profundidade total do *gap* através do CSLM (*confocal laser scanning system*).

As 6 amostras de 0BAG mostraram que a penetração bacteriana completou toda a extensão do *gap* (média de 100%) e, em algumas amostras prolongou-se inferiormente à restauração. Em contraste, a média de penetração do biofilme das amostras 15BAG foi apenas 61% da profundidade do *gap*. Esta diferença entre amostras mostrou-se estatisticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

Os autores concluíram que a adição de 15% de partículas BAG a compósitos resinosos reduz a colonização bacteriana nos *gaps* marginais entre estrutura dentária e material restaurador.

**Korkut et al. (2016)** elaboraram um estudo cujo intuito foi avaliar a capacidade antimicrobiana e as propriedades mecânicas (rugosidade da superfície, resistência

compressiva e flexibilidade) de compósitos à base de resina com diferentes quantidades de micropartículas de *Bioactive Glass*.

Os compósitos experimentais foram preparados misturando 70% bis-GMA e 30% TEG-DMA com um *filler* inorgânico que integra várias frações de BAG (5,10 e 30%). A eficácia antimicrobiana foi avaliada tanto numa suspensão aquosa contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans* como numa matriz de biofilme contra *S. mutans*. Após incubação por 48 horas, as colónias de *S. mutans* formadas nos discos de compósitos foram contadas e a média de organismos dos 6 discos de compósito foram calculadas.

Após 90 minutos de contacto entre as bactérias e os discos de compósitos, a concentração de *E. coli*, *S. aureus* e *S. mutans* reduziu até 78%, 57% e 50%, respetivamente. Em dois dias, a incorporação de BAG nos compósitos de 10% e 30% resultaram em reduções de biofilme de *S. mutans*. Estes resultados sugerem que o BAG incorporado em compósitos resinosos, apresenta uma grande capacidade antibacteriana, e os autores afirmaram que esta adição pode potencialmente ser usada como um material restaurador dentário.

O estudo *in vitro* de **Nam et al. (2019)** teve como objetivo sintetizar um BAG que contém flúor e criar um agente de adesão ortodôntico constituído por BAG, enquanto avalia as suas propriedades antibacterianas e o seu potencial remineralizador.

BAG contendo 2.5% flúor (FBAG) foi preparado e adicionado ao adesivo Transbond XT LowFlow (LV) em rácios de 1, 3 e 5% (FBAG1, FBAG2 e FBAG5) para preparar amostras de adesivo ortodôntico.

Os padrões XRD (*X-ray diffraction*) do BAG e do FBAG foram analisados usando um *X-ray powder diffractometer*, caracterizando estas amostras por comprimentos de onda.

30 discos de resina foram fabricados para avaliar as propriedades dos adesivos que contêm FBAG, nomeadamente as propriedades bacterianas contra *Streptococcus mutans* e a viabilidade celular/ citotoxicidade.

De modo a verificar o potencial de remineralização, a amostra de resina foi aderida a dentes extraídos e iniciou-se um protocolo de ciclo de pH com o intuito de produzir cáries artificiais. O comprimento de remineralização foi determinado medindo a distância do ponto de terminação do adesivo ao ponto além dos 87% do valor cinzento do esmalte são.

Os dados de microtomografia computadorizada foram obtidos dos dentes e da amostra, e o efeito antidesmineralização foi avaliado com recurso ao programa ImageJ.

Quanto à viabilidade celular, as células não demonstraram toxicidade comparado com o LV que atualmente é utilizado em pacientes. Não obstante, a atividade antibacteriana do grupo experimental FBAG foi significativamente maior que do grupo LV. O teste de anti-desmineralização mostrou um aumento dependente da concentração, assim como a resina FBAG5 demonstrou um aumento estatisticamente significativo comparando com o LV.

Os autores concluíram que o adesivo que continha FBAG revelou efeitos positivos antibacterianos e remineralizantes, indicando uma possível prevenção nas WSL.

O estudo de **Abbassy et al. (2021)** teve como objetivo examinar a eficácia do *Bioactive Glass* 45S5 quanto ao potencial de remineralização de esmalte em lesões de mancha branca (WSL), assim como o efeito da força de adesão de *brackets* ortodônticos aderidos a esmalte desmineralizado.

WSL foram induzidas nas superfícies vestibulares de 135 dentes humanos extraídos por meio de armazenamento destes dentes numa solução ácida (pH 4.5) durante 4 dias. Os espécimes foram divididos em 3 grupos, um grupo desmineralizado (n=45), um grupo com *Bioactive glass* (n=45) e um grupo de controlo de esmalte intacto (n=45).

Foi produzida uma pasta de *Bioactive Glass* e aplicada nas superfícies de esmalte desmineralizado. Uma camada de adesivo (Clearfil SE Bond; Kuraray Noritake, Tokyo, Japan) foi aplicado após a colocação da pasta de BAG e de seguida fotopolimerizada, com o objetivo de proteger o BAG da solução de armazenamento durante 24h.

O estudo TMR mostrou que as amostras do grupo *Bioactive Glass* apresentaram uma lesão de profundidade de  $70.19 \pm 29.21 \mu\text{m}$  e perda mineral ( $\Delta Z$ ) de  $732.15 \pm 210.16 \text{ vol}\% \mu\text{m}$ , valores significativamente abaixo da profundidade de lesão da amostra de esmalte desmineralizado ( $115.75 \pm 19.98 \mu\text{m}$ ) e  $\Delta Z = 3472.69 \pm 738.38 \text{ vol}\% \mu\text{m}$ .

Após 48h, os resultados da viabilidade celular não demonstraram significância estatística para considerar que um grupo é mais citotóxico que outro. Quanto ao teste antibacteriano, tanto após 24h como 48h, as propriedades antimicrobianas dos 3 rácios de FBAG foram superiores ao grupo de controlo.

Os testes FTIR/ATR, XRD, e SEM/EDS mostraram que a pasta de BAG formou uma camada cristalina de brushite (precipitado de fosfato de cálcio) na superfície do esmalte

tratado. Estes resultados sugeriram aos autores que a pasta de BAG (pó 45S5 + ácido fosfórico a 50%) levam à deposição de cálcio, fosfato e sódio, que consequentemente penetram o esmalte e remineralizam áreas desmineralizadas. Concluindo, a pasta de *Bioactive Glass* 45S5 é promotora da remineralização da estrutura dentária em situações de lesões de esmalte.

Em relação ao estudo *in vitro* de **Par et al. (2022)**, os autores avaliaram a libertação dos íons cálcio (Ca), fosfato (PO<sub>4</sub>) e flúor (F) de compósitos à base de resina com *Bioactive Glass*, assim como as alterações de pH e a formação de apatite após imersão em soluções com distintos pHs.

Os compósitos experimentais foram preparados com 0,10 e 20 wt% de 45S5 BAG ou de BAG com baixo teor de flúor e sódio, com bases de Bis-GMA e TEGDMA. Três materiais comerciais libertadores de íons foram usados como referência, um giómero (Beautifil II®; Shofu, Quioto, Japão), um ionómero de vidro reforçado (ChemFil Rock®; Dentsply Sirona, Konstanz, Alemanha) e um material alcasite à base de resina (Cention®; Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein). Amostras do compósito foram imersas em ácido láctico (pH=4.0) e em saliva artificial (pH=6.4). As concentrações iônicas foram avaliadas de diferentes formas, espectrômetro de absorção atômica para o Ca, espectrometria UV-vis para o PO<sub>4</sub> e eletrodo íon-seletivo para o F. O pH foi medido com um medidor de pH após 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 e 32 dias. Posteriormente à imersão, as amostras de compósito foram analisadas usando *scanning electron microscopy* (SEM) e *Fourier-transform infrared spectroscopy* (FTIR).

As concentrações de Ca, PO<sub>4</sub> e F dos compósitos experimentais na solução de ácido láctico mostraram que são dependentes da dose de BAG (C-10 e C-20), a concentração do Ca do Cention® (Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein) foi superior à dos compósitos experimentais, enquanto a concentração de PO<sub>4</sub> foi similar à do grupo experimental.

Quanto aos compósitos BAG-F (F-10 e F-20), foi identificado um aumento de flúor dependente da dose, no entanto significativamente menor do que nos materiais comerciais.

Em relação à imersão em saliva artificial, os autores observaram uma diminuição das concentrações de Ca e PO<sub>4</sub> ao longo do tempo em todos os materiais. Entre os compósitos

experimentais, observou-se uma liberação inicial de F em F-10 e F-20, seguida de um declínio gradual, assim como para os compósitos C-10 e C-20. Resultados iguais para o ChemFil Rock® (Dentsply Sirona, Konstanz, Alemanha) mas radicalmente menor do que no Cention® (Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein).

No que diz respeito às curvas de pH, os compósitos BAG e os elementos comerciais mostraram uma neutralização do pH, aumentando o pH na solução de ácido láctico. Na solução de saliva, o C-20 revelou o maior valor de pH.

Na superfície dos compósitos BAG, foi manifestada uma formação de cristais apatite após a imersão nas duas soluções, ao contrário dos materiais comerciais que não mostraram evidência de precipitação de apatite após a imersão no ácido, com exceção do material alcasite. Após imersão na solução salivar, tanto no grupo experimental como no grupo de controlo foram formados precipitados de apatite.

Os autores afirmaram que os compósitos constituídos por *Bioactive Glass* apresentam a capacidade de liberação de Ca, PO<sub>4</sub> e F e de aumentar o pH do meio, prevenindo a desmineralização da estrutura dentária e promovendo a remineralização através da precipitação de apatite.

O estudo de **Salehi et al. (2015)** teve como objetivo a determinação da citocompatibilidade de compósitos resinosos que possuem *fillers* de sol-gel *Bioactive glass* utilizando células da polpa dentária indiferenciadas (OD-21).

Os compósitos de controlo foram preparados com uma mistura de resina com 72.5% de *filler* de 5% silano OX50 e 67,5% de um vidro de estrôncio tratado com silano enquanto que os compósitos experimentais foram preparados com 50% BisGMA e 50wt% TEGDMA (os monómeros mais comumente utilizados) e igualmente com a mesma resina dos compósitos de controlo mas sem o OX50 e substituindo o estrôncio vítreo por 0, 5, 10 e 15% de dois sol-gel processados de *Bioactive glasses*: BAG65 (65 mole% SiO<sub>2</sub>, 31 mole% CaO, 4 mole% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) e BAG61 (3 mole% F).

Primeiramente, foram obtidos extratos de compósitos (n=15) em forma de discos. As preparações dos extratos foram diferentes, sendo que, 5 discos foram preparados com o protocolo de extração de compósito inicial e expostos diretamente à cultura de células, 5 amostras foram preparadas com o mesmo protocolo de extração antes dos discos de

compósito serem expostos às células e por fim foram produzidos compósitos com exposição reduzida de radiação.

Para o estudo dos efeitos dos extratos de compósito do BAG65 na viabilidade das células, as OD-21 foram tratadas com diversas diluições e incubadas por 1,3,5 e 7 dias e depois coradas com Alamar Blue. Em relação ao estudo do efeito do BAG65 quando exposto diretamente às células, as OD-21 foram colocadas diretamente na cultura com compósito imediatamente polimerizado, assim como com o compósito que foi pré incubado em meio de cultura para extrair monómeros residuais. Para avaliar o efeito da exposição à luz dos compósitos BAG61 e BAG65 na viabilidade celular, as OD-21 (n=5) foram coladas em culturas e incubadas por 1,3,5 e 7 dias e avaliadas pelo teste Alamar blue. Três modos de polimerização (3, 5 e 20 segundos) produziram diferentes graus de conversão (DC), o DC de cada compósito foi determinado por FTIR. Os dados dos grupos foram comparados com os testes ANOVA e Tukey.

Quanto à citotoxicidade dos compósitos com e sem BAG65, os extratos dos compósitos reduziram consideravelmente a viabilidade celular numa resposta dependente da dose. O mesmo se sucedeu no teste da citotoxicidade à exposição das células aos compósitos recentemente polimerizados, comparados com o controlo que não continha compósito.

Ainda assim, houve similaridade da atividade celular nos compósitos pré incubados (monómeros residuais extraídos) antes de serem exposto às células. Não houve diferença estatística entre os compósitos com diferentes concentrações de BAG61 e de BAG65.

Os resultados mostraram que compósitos expostos a menos radiação (menos tempo de polimerização ou menos irradiância) são mais citotóxicos ao longo dos dias, comparando com amostras totalmente polimerizadas (20 segundos).

O FTIR revelou que o grau de conversão é mais elevado para os compósitos com BAG irradiados por 20 segundos e o mesmo para o grupo controlo. Quanto à quantidade total de monómeros residuais extraídos, quando menor a exposição (3 segundos), maior a quantidade de lixiviáveis.

Os resultados da libertação de monómeros residuais (massa perdida) vs. viabilidade celular mostraram que há uma correlação inversa entre estes (ou seja, quanto maior a massa perdida, maior a citotoxicidade). Efetivamente, os autores detetaram uma

proporção maior de Bis-GMA libertado nas amostras de maior tempo de exposição celular.

Os autores confirmaram que há componentes dos compósitos experimentais que são tóxicos para as células, observando a correlação entre a quantidade de massa perdida e ou grau de conversão e a viabilidade celular (maior grau de conversão, menor massa perdida, menor citotoxicidade), no entanto, esta citotoxicidade de compósitos com e sem BAG tem de ser atribuída primeiramente à perda de monómeros residuais.

**Tabela 3-** *Detalhes dos estudos in vitro incluídos (n=6)*

Estudo in vitro	Grupo experimental	Grupo de controlo	Teste	Propriedades biológicas avaliadas	Follow-up	Resultados
Khvostenko et al., 2016	Compósito com 15% BAG <sup>(1)</sup>	Compósito com 0% BAG	CSLM <sup>(2)</sup>	Penetração de <i>S. mutans</i> em <i>gaps</i> marginais	Duas semanas	Infiltração bacteriana com 15BAG foi 65% do gap e 100% com o 0BAG
Korkut et al., 2016	Compósito com 5, 10 e 30% BAG	Compósito com 0% BAG	Técnica de contagem de placas (cfu/mL) <sup>(3)</sup>	Capacidade antimicrobiana	90 min na solução aquosa de <i>E.coli</i> , <i>S.aureus</i> e <i>S.mutans</i>	Redução de <i>E.coli</i> - 20% (BAG5); 34% (BAG10) e 78% (BAG30); Redução de <i>S. aureus</i> -15% a 57% <i>S. mutans</i> -17% a 50%
					2 dias no biofilme de <i>S. mutans</i>	BAG10- de 0.8 log cfu/mL,e BAG30- 1.4 log cfu/mL BAG5- sem diferença significativa
Nam et al., 2019	Adesivo Transbond XT Low Flow com BAG com 2.5% de Flúor em rácios de 1,3,5% (FBAG1; FBAG3; FBAG5)	LV <sup>(4)</sup> sem BAG	SEM <sup>(5)</sup> e XRD <sup>(6)</sup> ; micro-CT <sup>(7)</sup> para avaliar a remineralização	Atividade antibacteriana	24 e 48 horas	Propriedades antibacterianas: Grupo LV em 48h= (78.1 ± 10.5%) FBAG5= 46.2 ± 14.9%;
				Viabilidade celular com FBAG	24 e 48 horas	Viabilidade celular: não teve significância estatística
				Potencial de remineralização	14 dias	Distâncias de anti desmineralização: FBAG5= 46.2 ± 14.9µm; LV= 14.7 ± 3.4µm <sup>(8)</sup>

<sup>(1)</sup> BAG- *Bioactive Glass*

<sup>(2)</sup> CSLM- *Confocal laser scanning system*

<sup>(3)</sup> cfu/mL- *Colony-forming unit* por mililitro de solução

<sup>(4)</sup> LV- Adesivo Transbond XT Low Flow

<sup>(5)</sup> SEM- *Scanning electron microscopy*

<sup>(6)</sup> XRD- *X-ray diffraction*

<sup>(7)</sup> micro-CT

<sup>(8)</sup> µm- micrómetros

**Tabela 3-** *Detalhes dos estudos in vitro incluídos (n=6) (continuação)*

Estudo in vitro	Grupo experimental	Grupo de controlo	Teste	Propriedades biológicas avaliadas	Follow-up	Resultados
Abbassy et al., 2021	Pasta de BAG 4S45 em esmalte desmineralizado	Superfícies de esmalte intacto	SEM/EDS <sup>(1)</sup> ; FT-IR/ATR <sup>(2)</sup> ; XRD; TMR <sup>(3)</sup>	Potencial de remineralização de esmalte em WSL <sup>(4)</sup>	24 horas	Lesão de profundidade do grupo BAG=70.19 ± 29.21 <sup>(5)</sup> µm e perda mineral (ΔZ) <sup>(6)</sup> = 732.15 ± 210.16 vol% µm  Para o esmalte desmineralizado: profundidade= 115.75 ± 19.98 µm e ΔZ= 3472.69 ± 738.38 vol% µm
Par et al., 2022	Compósitos com BAG 45S5 a 10 e 20% e BAG com baixo teor de sódio e flúor a 10 e 20% (F-10 e F-20)	Compósito com fillers de vidro de bário inerte e sílica	SEM e FTIR <sup>(7)</sup>	Libertação de Ca, PO <sub>4</sub> e F <sup>(8)</sup> dos grupos experimentais  Alterações de pH após imersão em soluções com diferentes pHs	32 dias	Libertação de F em F-10 e F-20 foi dependente da dose, mas inferior aos materiais comerciais.  Compósitos BAG aumentaram o pH na solução de ácido láctico.  BAG levou à formação de cristais de apatite e os materiais comerciais não.
Salehi et al., 2015	Compósito com 0, 5, 10 e 15% de dois <i>Bioactive glasses</i> : BAG65 (65 mole% SiO <sub>2</sub> , 31 mole% CaO, 4 mole% P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ) e BAG61 (3 mole% F).	Compósito com 5% silano OX50 e 67,5% de um vidro de estrôncio silanado	FTIR e Fluorescência Alamar Blue	Citocompatibilidade de compósitos resinosos que possuem <i>fillers</i> de BAG	3,5 e 7 dias para testar o grau de conversão e 2 dias para avaliar a proliferação das células quando expostas aos compósitos pré incubados.	Citotoxicidade dos compósitos com e sem BAG65 reduziram a viabilidade celular com poucas diluições.  Compósitos expostos a menos radiação são mais citotóxicos ao longo dos dias.  Grau de conversão é mais elevado para os compósitos com BAG irradiados por 20s.  Quanto mais massa perdida maior a citotoxicidade

<sup>(1)</sup> SEM/EDS- *Scanning electron microscopy/ Electron-Dispersive-Spectroscopy*

<sup>(2)</sup> FT-IR/ATR- *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy/ Attenuated Total Reflectance*

<sup>(3)</sup> TMR- *Trans Microradiography Analysis*

<sup>(4)</sup> WSL- *White Spot Lesion*

<sup>(5)</sup> (70.19 ± 29.21) - média ± desvio padrão da profundidade da lesão

<sup>(6)</sup> ΔZ- intervalo de perda de mineral

<sup>(7)</sup> FTIR- *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy*

<sup>(8)</sup> Ca, PO<sub>4</sub> e F- Cálcio, Fosfato e Flúor, respetivamente

### 3.3 Avaliação da qualidade dos estudos analisados

A apreciação detalhada da qualidade metodológica dos estudos está apresentada na tabela 4. Os seis estudos *in vitro* tiveram médio risco de viés. Todos os 6 estudos analisados apresentaram objetivos e propósitos claramente definidos (critério 1), assim como, os detalhes do grupo de comparação (grupo de controlo positivos, negativo ou standart) (critério 4) e a explicação detalhada da técnica de amostragem (critério 3). A maior parte dos estudos foi adequadamente específico quanto à explicação detalhada da metodologia (critério 5) e na clareza do procedimento de medição dos resultados (critério 8), enquanto, nestes critérios Salehi et al. (2015) demonstrou um resultado inadequadamente especificado. Os detalhes em relação à análise estatística (critério 11) não foram especificados em Khvostenko et al. (2016), no entanto o mesmo não aconteceu para os restantes estudos. Nenhum dos estudos explicaram ou apresentaram detalhes sobre o cálculo do tamanho da amostra (critério 2), número de operadores e detalhes sobre estes (critério 6), nem sobre os detalhes do avaliador de resultados (critério 9). Ainda assim, não foram especificados pormenores sobre o *blinding* do avaliador (critério 10) nem métodos de randomização (critério 7).

**Tabela 4-** Resultados da qualidade dos resultados dos estudos *in vitro* de acordo com a ferramenta de avaliação QUIN.

Estudos	1. Pontos/objetivos claramente declarados	2. Explicação detalhada do cálculo do tamanho da amostra	3. Explicação detalhada da técnica de amostragem	4. Detalhes do grupo de comparação	5. Explicação detalhada da metodologia	6. Detalhes do operador	7. Randomização	8. Método de medição do resultado	9. Detalhes do avaliador de resultados	10. Blinding do avaliador	11. Análise Estatística	12. Apresentação de resultados	Risco de viés
Khvostenko et al., 2016	2	0	2	2	2	0	0	2	0	0	0	2	Médio
Korkut et al., 2016	2	0	2	2	2	0	0	2	0	0	2	2	Médio
Nam et al., 2019	2	0	2	2	2	0	0	2	0	0	2	2	Médio
Abbassy et al., 2021	2	0	2	2	2	0	0	2	0	0	2	2	Médio
Par et al., 2022	2	0	2	2	2	0	0	2	0	0	2	2	Médio
Salehi et al., 2015	2	0	2	2	1	0	0	1	0	0	2	2	Médio

Pontuação: Adequadamente Especificado=2; Inadequadamente Especificado =1; Não especificado (NS)=0; Não Aplicável (NA).

Pontuação Final: Pontuação total x 100) / (2 x número de critérios aplicados) → >70%=baixo risco de viés; 50%-70%=médio risco de viés e <50%= alto risco de viés



## 4 DISCUSSÃO

Esta revisão foi registada na base de dados PROSPERO (CRD42024592231), seguindo as *guidelines* do PRISMA e avaliou independentemente a qualidade dos estudos usando a ferramenta QUIN. De 4074 estudos relevantes, apenas 6 se inseriram nos critérios de inclusão e exclusão adotados e apresentaram um risco de viés médio.

Foram colocados padrões elevados para os critérios de inclusão e exclusão de modo a evitar viés nos resultados, por exemplo, foram excluídos artigos em que o objeto de estudo incluía BAG em pastas dentífricas, pois é de conhecimento que outros componentes dos dentífricos como o fluoreto de sódio e o fluoreto de cálcio também estão envolvidos nos processos de remineralização da estrutura dentária e poderiam mascarar os efeitos biológicos que se visavam avaliar com este trabalho de revisão. Assim como, foram descartados estudos que apreciaram as qualidades biológicas do BAG quando adicionado a restaurações temporárias.

Foram analisados e comparados os resultados de 6 estudos *in vitro*, publicados no intervalo de tempo entre 2015 e 2022. Nestas investigações foram testadas e qualificadas as propriedades biológicas do material biocerâmico *Bioactive Glass* quando adicionado aos conjuntos de monómeros constituintes de adesivos dentinários e compósitos resinosos.

Foram realizadas comparações intra e entre os grupos experimentais e de controlo com o objetivo de detetar se as propriedades biológicas dos materiais restauradores da estrutura dentária diferem em compósitos placebo (0% BAG) e em compósitos aditivados com diferentes concentrações de BAG.

A cárie dentária é uma das doenças humanas mais prevalentes, resultando da desmineralização causada por ácidos produzidos por bactérias presentes na placa bacteriana. É um contínuo desafio na prática clínica identificar, intervir e interromper o desenvolvimento da cárie enquanto a estrutura dentária é restaurada (Xu et al., 2023).

A exposição dentária a valores de pH menores ou iguais a 5.5, leva à acidificação do meio e, conseqüentemente, à desmineralização da superfície dentária (Takahashi, 2005). A sua remineralização passa por aumentar a densidade mineral da dentina e do esmalte

preenchendo estas superfícies com precipitados minerais de cálcio (Thongsri et al., 2024), como são exemplos os precipitados de apatite e de brushite.

Quanto a este efeito remineralizador, Sauro et al., (2012) estudou as características terapêuticas de adesivos resinosos que contêm BAG e BAG ao qual foi adicionado zinco, numa dentina desmineralizada após 3 meses de imersão numa solução de fluido corporal simulado (saliva artificial). Os autores observaram que ambas as resinas constituídas por BAG aumentaram a formação de material mineral (apatite) na superfície da dentina. O mesmo se verificou no estudo de Par et al. (2022), os compósitos BAG mostraram uma deposição de apatite quando expostos a uma solução salivar (pH = 6.4) e a uma solução de ácido láctico (pH = 4), provando o potencial de remineralização do BAG em condições acídicas, evitando a progressão da cárie dentária.

Em relação ao estudo de Par et al. (2021a), os autores tiveram como propósito investigar a possibilidade de diferentes tipos de materiais de restauração dentários de protegerem a dentina contra o amolecimento induzido por um pH ácido, através da avaliação da microdureza da dentina. Assim como no estudo de Par et al. (2022), os mesmos autores compararam compósitos BAG com certos materiais restauradores comerciais.

O ChemFil Rock® (Dentsply Sirona, Konstanz, Alemanha) é um material restaurador caracterizado como um ionómero de vidro reforçado com zinco, a sua composição permite a capacidade de libertar iões como flúor, tornando-o num material protetor de cáries (Patil et al., 2020).

Enquanto o giómero (ionómero de vidro ao qual foram adicionados polímeros) Beautifil® (Shofu, Kyoto, Japão) é um material restaurador convencional à base de resina que também proporciona a libertação de flúor comparável com os ionómeros de vidro (Ozer et al., 2021). Roberts et al. (1999) observaram que o mecanismo de libertação de flúor do cimento de ionómero de vidro se devia à reação ácido-base originada entre um vidro de fluoroaluminossilicato e um ácido polialcenoico na presença de água. Os autores são responsáveis pelo desenvolvimento da tecnologia inovadora de um *filler* de ionómero de vidro pré reagido (PRG; *pre reacted glass-ionomer*) que é preparado com a mesma reação ácido-base.

Um material giómero compreende estes mesmos *fillers* de PRG, mas com uma base de resina, sendo comumente utilizado em adesivos dentinários, atuando assim na adesão

do material restaurador à estrutura dentária. O uso destes *fillers* promove uma libertação de flúor imediata, no entanto, é necessário a presença de água para esta troca de iões ocorrer. Além disso, possuem uma capacidade de recarga de iões flúor se estiverem expostos a uma fonte de flúor extrínseca, o que leva a uma intensificação do efeito cariostático. Os iões flúor ajudam na prevenção de cáries secundárias através da troca de iões com a hidroxiapatite constituinte do dente, possibilitando a formação de fluoroapatite e levando à remineralização da dentina (Ikemura et al., 2008).

Relativamente ao Cention® (Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein), este é considerado um compósito resinoso bioativo, uma junção das propriedades mecânicas vantajosas de um compósito, como a estética, com as propriedades químicas de um cimento de ionómero de vidro, especificamente as libertações de iões de flúor (Francois et al., 2020). O Cention® (Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein) é um material composto por uma mistura entre um pó e um líquido. Nesta mistura, o pó é responsável pela libertação de iões alcalinizantes como o flúor e o cálcio, simultaneamente, o líquido aumenta a molhabilidade do material. A quantidade de iões flúor libertados é comparável com a de um CIV tradicional, sendo que, a libertação a longo prazo de iões com capacidade de alcalinizar o meio, contribui para a prevenção da desmineralização do substrato dentário (Meshram et al., 2019).

Posto isto, entre estes 3 materiais com capacidade de libertação de flúor, apenas o Cention® demonstrou um efeito protetor anti-desmineralização no estudo de Par et al. (2022). Sendo que, os autores ainda concluíram que 10% de BAG incorporado num compósito era suficiente para proteger a dentina da desmineralização induzida por uma solução ácida.

Num estudo prévio com a mesma metodologia Par et al. (2021b), foi avaliado o efeito protetor dos materiais BAG no esmalte. Os autores demonstraram que este efeito pode ser obtido mesmo sem alcalização do meio se suficientes concentrações de iões remineralizadores forem libertados. Além disso, estes iões reduziram a solubilidade do esmalte num meio ácido, mantendo a microdureza do esmalte inalterada, durante um período mais extenso. Este efeito foi mais positivo no material BAG 45S5 do que no BAG incorporado de flúor. No entanto, no estudo de Par et al. (2021a), os autores observaram que o efeito protetor de desmineralização da dentina foi dependente da alcalinização do meio, justamente porque a dentina tem uma concentração inferior de material mineral e

maior permeabilidade, tornando-a mais suscetível à desmineralização, necessitando da alcalinização do meio para uma potencial remineralização.

A capacidade de os compósitos constituídos por *Bioactive Glass* libertarem Ca, PO<sub>4</sub> e F e aumentarem o pH, evidencia o aspeto benéfico em prevenir a desmineralização da estrutura dentária e promover a remineralização desta, através da precipitação de apatite e ajudando a selar descontinuidades marginais.

Os estudos *in vitro* de Nam et al. (2019) e Abbassy et al. (2021) focaram-se em avaliar a remineralização da estrutura dentária em situações de desmineralização caracterizadas por lesões de mancha branca (WSL).

Estas lesões são frequentemente sequelas do tratamento ortodôntico, agravadas por má higiene oral. Iniciam-se como lesões incipientes no esmalte, resultando numa descalcificação por baixo de uma camada de esmalte intacto, levando à formação de cárie (Khoroushi & Kachuie, 2017). Os *brackets* aplicados formam áreas extremamente retentivas para a placa bacteriana que levam à desmineralização do esmalte dentário (Lazar et al., 2023). Desta forma, o tratamento e remineralização das WSL é imprescindível para a saúde oral.

Em relação ao estudo de Abbassy et al. (2021), os autores comprovaram, que a aplicação de uma pasta de BAG reduziu significativamente a extensão da lesão de desmineralização e a perda de matéria mineral do esmalte dentário. Ao mesmo tempo, observaram uma camada de cálcio e fósforo na superfície do esmalte, assim como uma libertação de iões cálcio, fosfato e sódio que penetrou a camada de esmalte desmineralizada, caracterizando-se por cristais de brushite.

Nam et al. (2019) comprovaram que a adição do material BAG a um adesivo diminuiu a probabilidade do desenvolvimento de WSL ao redor dos *brackets* ortodônticos. Os autores, utilizando o teste de micro-CT, demonstraram que comparando um adesivo aditado com BAG a um adesivo comercial sem BAG, o primeiro é caracterizado por uma distância (medida do ponto de terminação do adesivo ao ponto de esmalte são) de anti desmineralização superior ao segundo. Neste estudo, o aumento da dose de BAG incorporada no adesivo foi diretamente proporcional ao efeito exponencial de remineralização. No entanto, o material biocerâmico BAG utilizado tinha flúor na sua constituição.

É expectável que os efeitos de remineralização sejam otimizados através desta adição de flúor ao BAG, sendo que em meios mais ácidos causados pela presença de produtos de bactérias cariogénicas, o FBAG provoca uma alcalinização. Efetivamente, este material leva à libertação de iões flúor em meios ácidos, aumentando exponencialmente em tratamentos a longo prazo, pois a libertação inicial não é significativa. Além dos iões flúor, a absorção de cálcio e fosfato por parte do tecido também contribui para esta alcalinização e consequente remineralização, devido à sua maior dissolução quando em contacto com valores de pH reduzidos (Al-eesa et al., 2017).

Comparando o efeito de remineralização do *Bioactive Glass* com um verniz de flúor, ambos os materiais são considerados eficazes no que toca a esta propriedade biológica, no entanto, o verniz de flúor apresenta um potencial de libertação de iões como flúor, cálcio e fósforo inferior ao observado para o BAG (Sleibi et al., 2019). No entanto, de acordo com Gungor et al., (2024), o verniz de flúor é mais eficaz na redução da extensão da lesão de desmineralização, embora tanto o BAG como o verniz de flúor sejam capazes de aumentar a microdureza superficial do esmalte.

Simultaneamente, Nam et al. (2019) comprovaram que o efeito antibacteriano do FBAG, quando apresentado sob a forma de um adesivo dentinário, é superior à de um adesivo sem FBAG, o que, por consequência, também previne a desmineralização do tecido duro.

A falta de propriedades antibacterianas dos compósitos leva à acumulação de placa bacteriana na superfície dentária e ao desenvolvimento de bactérias cariogénicas como o *Streptococcus mutans*, resultando na deterioração do material restaurador ao mesmo tempo que a população bacteriana se infiltra nos tecidos duros e moles da cavidade oral, comprometendo a longevidade da restauração dentária (Beyth et al., 2017).

Korkut et al. (2016) relataram uma diminuição significativa, proporcional à dose de BAG dos compósitos, nos níveis das bactérias *E. coli*, *S. aureus* e *S. mutans*. Sendo que o efeito antibacteriano do BAG se revelou superior contra a *E. coli* (Gram-negativo) em comparação com outras bactérias gram-positivo. Este fenómeno ocorreu igualmente no estudo de Martins et al. (2011), no qual as bactérias gram-positivas se mostraram mais resistentes ao tipo de BAG Biosilicate® (Vitrovita, São Carlos, São Paulo, Brasil) devido à maior permeabilidade da parede celular destas bactérias.

Os resultados do estudo de Khvostenko et al. (2016) mostraram que a adição de BAG a um compósito minimiza a infiltração de biofilme nos *gaps* marginais da restauração. Este fenômeno, em simultâneo, abranda a propagação de tecido desmineralizado e evita o desenvolvimento de cáries secundárias.

Além do já comprovado potencial antimicrobiano do *Bioactive Glass* 45S5, Leppäranta et al. (2008) concluíram que outros tipos de BAG são igualmente benéficos neste campo. De acordo com os autores, os pós de BAG S53P4, 13-93 e CaPSiO II, inibiram o desenvolvimento de uma grande seleção de organismos patogênicos anaeróbios clinicamente importantes, embora não tenham encontrado distinção na eficácia antimicrobiana entre espécies gram-positivas e gram-negativas.

Distintos tipos BAG levam a resultados biológicos e mecânicos diferentes. No estudo de Bauer et al. (2019), os autores avaliaram os comportamentos do *Bioactive glass* comercial 45S5 e do *Bioactive Glass* experimental NbG (base de niobofosfato) numa dentina, previamente ao uso de adesivos. Os autores concluíram que, para o BAG NbG alcançar propriedades mecânicas vantajosas, foi necessária uma maior concentração deste material quando comparado com BAG 45S5. Por outro lado, independentemente da concentração de BAG NbG, a atividade antimicrobiana contra o *Streptococcus mutans* não foi tão eficaz como a do BAG 45S5.

Quando adicionado 30% do material BAG a um cimento de ionómero de vidro modificado por resina, o material biocerâmico provoca uma atividade antibacteriana contra a *Streptococcus mutans*, sem comprometer as propriedades mecânicas do CIVMR (Taheri et al., 2022). Sendo assim, o BAG pode ser útil para aplicações clínicas como cimentações e restaurações dentárias sem resinas compostas.

Salehi et al. (2015) testaram a citocompatibilidade *in vitro* dos compósitos resinosos que contêm BAG e reportaram que a citotoxicidade dos compósitos com e sem BAG é atribuída à libertação de monómeros residuais e não à presença de BAG.

Ainda assim, no âmbito do tratamento da hipersensibilidade dentinária, Bakry et al. (2011), compararam a citotoxicidade do *Bioactive Glass* com a citotoxicidade de um material temporário (Cavition, GC, Japão), de um CIV (Fuji I; GC, Tóquio, Japão) e de um agente dessensibilizante (SuperSeal; Phoenix Dental, Fenton, MI, EUA). De acordo com os resultados, os autores concluíram que a viabilidade celular indicada pelo BAG

não diferiu significativamente dos outros grupos de comparação, revelando um efeito tóxico mínimo.

#### 4.1 Limitações

Esta revisão centrou-se principalmente nos aspetos biológicos, não abrangendo a análise dos aspetos mecânicos, frequentemente discutidos no que toca ao BAG. O mesmo se verificou quanto às questões estéticas, que são também relevantes para a sua aplicação clínica. Estes elementos estéticos e mecânicos representam aspetos importantes que deverão ser avaliados em análises futuras.

O objetivo principal desta revisão foi enfatizar os aspetos biológicos, uma vez que são considerados fatores preditivos cruciais para o sucesso de um tratamento restaurador e remineralizador da estrutura dentária. Entre as limitações desta revisão, destaca-se a carência de artigos com um acompanhamento a longo prazo. Portanto, recomenda-se que estudos futuros incluam períodos de observação mais longos para também avaliar os efeitos do BAG em períodos de acompanhamento mais extensos.

Existe um *gap* transversal nas revisões científicas em relação à metodologia, assim como se sucedeu nesta revisão, uma vez que os testes de avaliação das propriedades biológicas não são iguais entre si. Este fato cria um obstáculo na discussão dos resultados, pois a sua comparação é mais relativa. Por exemplo, quanto ao estudo do potencial de remineralização do *Bioactive Glass*, a *transverse microradiography* (TMR) é um método considerado como o *golden standard* na determinação da densidade mineral dos tecidos duros dentários nos estudos *in vitro* (Hamba et al., 2012), no entanto não foi o método utilizado em três dos estudos analisados nesta revisão que investigaram esta propriedade do BAG.

Para a avaliação das propriedades biológicas do BAG, apenas estudos *in vitro* foram incluídos nesta revisão, no entanto é necessário o estudo desta propriedade em cenários mais clínicos e aplicados à prática clínica dos Médicos Dentistas.

Para culminar, a biocompatibilidade e citotoxicidade do material *Bioactive Glass* não está tão bem comprovada cientificamente como o seu potencial de remineralização da estrutura dentária e o seu efeito antimicrobiano. Daí ser necessário mais estudos sobre os

efeitos tóxicos do BAG em restaurações definitivas e a verificação se de facto estes efeitos são significantes e com potencial para influenciar o seu uso na prática clínica.

A utilização de nanomateriais como o *Bioactive Glass*, melhorou a performance das restaurações dentárias na área da Dentística, devolvendo à estrutura dentária as suas características estéticas, biológicas e mecânicas (Meskher et al., 2024). Por este motivo, acredito que é essencial desenvolver um trabalho científico sobre esta temática, constituindo uma forma de contribuir para o desenvolvimento e para o conhecimento desta área que se encontra em constante evolução.

## 5 CONCLUSÃO

O *Bioactive Glass* é uma alternativa válida a outros materiais bioativos para a obtenção de uma restauração biomimética da estrutura dentária.

O tratamento com *Bioactive Glass* incorporado em resinas compostas e adesivos leva à remineralização tanto do esmalte como da dentina, ao mesmo tempo, inibe o desenvolvimento de bactérias cariogénicas, evitando assim, as cáries secundárias.

De acordo com a análise realizada é possível confirmar que o uso do *Bioactive Glass* tem aplicações clínicas vantajosas, desde a libertação de iões como o flúor, que potencializa o seu efeito antimicrobiano. Por outro lado, o BAG quando agregado a outros iões permite o retorno da calcificação da estrutura e eventual remineralização.

A sua competência de aumento do pH do meio, devido à absorção de açúcares ou produtos das bactérias cariogénicas, leva à neutralização do meio pela dissolução do BAG na estrutura dentária, conseqüentemente reduzindo e prevenindo o dano no esmalte e a sua desmineralização.

A literatura fornece uma indicação clara, no que diz respeito à reação biológica do tecido dentário ao material BAG, tendo este um efeito antibacteriano significativo.

Quanto à citotoxicidade do BAG, não é o próprio material BAG que é considerado tóxico, a toxicidade é atribuída aos monómeros presentes nos próprios materiais restauradores resinosos. Assim conclui-se que este material é biocompatível com o meio onde é aplicado. No entanto, esta biocompatibilidade deve ser efetivamente mais estudada pois existe uma carência de literatura em relação a esta característica do BAG.

Comparando o *Bioactive Glass* com outros materiais como cimentos de ionómero de vidro (reforçados e não reforçados), giómeros e vernizes de flúor, o Cention® é o material com resultados de remineralização dentária mais semelhantes ao BAG. Embora o BAG possua uma grande capacidade de aumentar a microdureza da estrutura dentária, o verniz de flúor é um melhor candidato a diminuir a lesão de desmineralização, não havendo um consenso de qual o material ideal quando o objetivo é a remineralização.

Assim, futuras revisões e estudos comparativos devem ampliar o foco para incluir considerações mecânicas e estéticas, além das reações biológicas, fornecendo uma avaliação mais abrangente e prática da adequação de cada material em diferentes

contextos clínicos. Este enfoque multidimensional pode auxiliar os profissionais de medicina dentária a tomar decisões, que atendam às necessidades biológicas, funcionais, e estéticas dos seus pacientes.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbassy, M. A., Bakry, A. S., Almoabady, E. H., Almusally, S. M., & Hassan, A. H. (2021). Characterization of a novel enamel sealer for bioactive remineralization of white spot lesions. *Journal of Dentistry*, *109*.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2021.103663>
- Al-eesa, N. A., Wong, F. S. L., Johal, A., & Hill, R. G. (2017). Fluoride containing bioactive glass composite for orthodontic adhesives – ion release properties. *Dental Materials*, *33*(11), 1324–1329. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.08.185>
- Almulhim, K. S., Syed, M. R., Alqahtani, N., Alamoudi, M., Khan, M., Ahmed, S. Z., & Khan, A. S. (2022). Bioactive Inorganic Materials for Dental Applications: A Narrative Review. In *Materials* (Vol. 15, Issue 19). MDPI.  
<https://doi.org/10.3390/ma15196864>
- Bakry, A. S., Tamura, Y., Otsuki, M., Kasugai, S., Ohya, K., & Tagami, J. (2011). Cytotoxicity of 45S5 bioglass paste used for dentine hypersensitivity treatment. *Journal of Dentistry*, *39*(9), 599–603. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2011.06.003>
- Bauer, J., Silva e Silva, A., Carvalho, E. M., Ferreira, P. V. C., Carvalho, C. N., Manso, A. P., & Carvalho, R. M. (2019). Dentin pretreatment with 45S5 and niobophosphate bioactive glass: Effects on pH, antibacterial, mechanical properties of the interface and microtensile bond strength. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, *90*, 374–380.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.10.029>
- Beyth, N., Yudovin-Farber, I., Basu, A., Weiss, E. I., & Domb, A. J. (2017). Antimicrobial nanoparticles in restorative composites. In *Emerging Nanotechnologies in Dentistry* (pp. 41–58). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812291-4.00003-0>
- Fernando, D., Attik, N., Pradelle-Plasse, N., Jackson, P., Grosogeat, B., & Colon, P. (2017). Bioactive glass for dentin remineralization: A systematic review. In *Materials Science and Engineering C* (Vol. 76, pp. 1369–1377). Elsevier Ltd.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.083>
- Francois, P., Fouquet, V., Attal, J. P., & Dursun, E. (2020). Commercially available fluoride-releasing restorative materials: A review and a proposal for classification. In *Materials* (Vol. 13, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ma13102313>
- Gungor, A., Dalkiliç, E., Alkan, E., Yulmaz-Atali, P., & Tagtekin, D. (2024). Enamel Matrix Derivate, 58S5 Bioactive Glass, and Fluoride Varnish for Enamel Remineralization: A Multi-analysis Approach. *OperativeDentistry*, *49*(3), 353–363.
- Hamba, H., Nikaido, T., Sadr, A., Nakashima, S., & Tagami, J. (2012). Enamel lesion parameter correlations between polychromatic micro-CT and TMR. *Journal of Dental Research*, *91*(6), 586–591. <https://doi.org/10.1177/0022034512444127>
- Ikemura, K., Tay, F. R., Endo, T., & Pashley, D. H. (2008). A Review of Chemical-approach and Ultramorphological Studies on the Development of Fluoride-releasing Dental Adhesives Comprising New Pre-Reacted Glass Ionomer (PRG) Fillers. In *Dental Materials Journal* (Vol. 27, Issue 3).

- Jafari, N., Habashi, M. S., Hashemi, A., Shirazi, R., Tanideh, N., & Tamadon, A. (2022). Application of bioactive glasses in various dental fields. In *Biomaterials Research* (Vol. 26, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40824-022-00274-6>
- Khan, A. S., & Syed, M. R. (2019). A review of bioceramics-based dental restorative materials. *Dental Materials Journal*, 38(2), 163–176. <https://doi.org/10.4012/dmj.2018-039>
- Khoroushi, M., & Kachuie, M. (2017). Prevention and treatment of white spot lesions in orthodontic patients. In *Contemporary Clinical Dentistry* (Vol. 8, Issue 1, pp. 11–19). Medknow Publications. [https://doi.org/10.4103/ccd.ccd\\_216\\_17](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_216_17)
- Khvostenko, D., Hilton, T. J., Ferracane, J. L., Mitchell, J. C., & Kruzic, J. J. (2016). Bioactive glass fillers reduce bacterial penetration into marginal gaps for composite restorations. *Dental Materials*, 32(1), 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2015.10.007>
- Korkut, E., Torlak, E., & Altunsoy, M. (2016). Antimicrobial and mechanical properties of dental resin composite containing bioactive glass. *Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials*, 14(3), e296–e301. <https://doi.org/10.5301/jabfm.5000271>
- Lazar, L., Vlasa, A., Beresescu, L., Bud, A., Lazar, A. P., Matei, L., & Bud, E. (2023). White Spot Lesions (WSLs)—Post-Orthodontic Occurrence, Management and Treatment Alternatives: A Narrative Review. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm12051908>
- Leppäranta, O., Vaahtio, M., Peltola, T., Zhang, D., Hupa, L., Hupa, M., Ylänen, H., Salonen, J. I., Viljanen, M. K., & Eerola, E. (2008). Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically important anaerobic bacteria in vitro. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19(2), 547–551. <https://doi.org/10.1007/s10856-007-3018-5>
- Lui, J. C.-L., Lam, W. Y.-H., Chu, C.-H., & Yu, O. Y. (2024). Global Research Trends in the Detection and Diagnosis of Dental Caries: A Bibliometric Analysis. *International Dental Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.08.010>
- Marcenes, W., Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Flaxman, A., Naghavi, M., Lopez, A., & Murray, C. J. L. (2013). Global burden of oral conditions in 1990-2010: A systematic analysis. *Journal of Dental Research*, 92(7), 592–597. <https://doi.org/10.1177/0022034513490168>
- Martins, C. H. G., Carvalho, T. C., Souza, M. G. M., Ravagnani, C., Peitl, O., Zanotto, E. D., Panzeri, H., & Casemiro, L. A. (2011). Assessment of antimicrobial effect of Biosilicate® against anaerobic, microaerophilic and facultative anaerobic microorganisms. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 22(6), 1439–1446. <https://doi.org/10.1007/s10856-011-4330-7>
- Meshram, P., Meshram, V., Palve, D., Patil, S., Gade, V., & Raut, A. (2019). Comparative evaluation of microleakage around Class V cavities restored with alkasite restorative material with and without bonding agent and flowable composite resin: An in vitro study. *Indian Journal of Dental Research*, 30(3), 403–407. [https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR\\_767\\_17](https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_767_17)

- Meskher, H., Sharifianjazi, F., Tavamaishvili, K., Irandoost, M., Nejadkoorki, D., & Makvandi, P. (2024). Limitations, challenges and prospective solutions for bioactive glasses-based nanocomposites for dental applications: A critical review. In *Journal of Dentistry* (Vol. 150). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2024.105331>
- Nam, H. J., Kim, Y. M., Kwon, Y. H., Yoo, K. H., Yoon, S. Y., Kim, I. R., Park, B. S., Son, W. S., Lee, S. M., & Kim, Y. Il. (2019). Fluorinated bioactive glass nanoparticles: Enamel demineralization prevention and antibacterial effect of orthodontic bonding resin. *Materials*, *12*(11). <https://doi.org/10.3390/ma12111813>
- Ozer, F., Irmak, O., Yakymiv, O., Mohammed, A., Pande, R., Saleh, N., & Blatz, M. (2021). Three-year Clinical Performance of Two Giomer Restorative Materials in Restorations. *Operative Dentistry*, *46*(1), E60–E67. <https://doi.org/10.2341/17-353-C>
- Par, M., Gubler, A., Attin, T., Tarle, Z., Tarle, A., & Tauböck, T. T. (2021). Experimental bioactive glass-containing composites and commercial restorative materials: Anti-demineralizing protection of dentin. *Biomedicines*, *9*(11). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111616> (a)
- Par, M., Gubler, A., Attin, T., Tarle, Z., Tarle, A., & Tauböck, T. T. (2022). Ion release and hydroxyapatite precipitation of resin composites functionalized with two types of bioactive glass. *Journal of Dentistry*, *118*. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2022.103950>
- Par, M., Gubler, A., Attin, T., Tarle, Z., & Tauböck, T. T. (2021). Anti-demineralizing protective effects on enamel identified in experimental and commercial restorative materials with functional fillers. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91279-z> (b)
- Patil, K., Patel, A., Kunte, S., Shah, P., Kaur, B., & Paranna, S. (2020). Comparative evaluation of the mechanical properties of zinc-reinforced glass ionomer cement and glass ionomer type IX cement: An in vitro study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *13*(4), 381–389. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1798>
- Roberts, T., Miyai, K., Ikemura, K., Fuchigami, K., & Kitamura; T. (1999). *Fluoride ion sustained release preformed glass ionomer filler and dental compositions containing the same* .
- Salehi, S., Gwinner, F., Mitchell, J. C., Pfeifer, C., & Ferracane, J. L. (2015). Cytotoxicity of resin composites containing bioactive glass fillers. *Dental Materials*, *31*(2), 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2014.12.004>
- Sauro, S., Osorio, R., Watson, T. F., & Toledano, M. (2012). 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*, *23*(6), 1521–1532. <https://doi.org/10.1007/s10856-012-4606-6>
- Skallevold, H. E., Rokaya, D., Khurshid, Z., & Zafar, M. S. (2019). Bioactive glass applications in dentistry. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 23). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20235960>

- Sleibi, A., Tappuni, A. R., Karpukhina, N. G., Hill, R. G., & Baysan, A. (2019). A comparative evaluation of ion release characteristics of three different dental varnishes containing fluoride either with CPP-ACP or bioactive glass. *Dental Materials*, 35(12), 1695–1705. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.08.113>
- Taheri, Z., Rezvani, M. B., Bassir, M. M., Bakhtiari, R., Norouzi, M., Valizadeh, S., & Ghomsheh, E. T. (2022). Effect Of Nano-Bioactive Glass On Flexural Strength And Antimicrobial Activity Of Resin-Modified Glass Ionomer Cement Containing 58S Nano-Bioactive Glass. *The Open Dentistry Journal*, 16(1). <https://doi.org/10.2174/18742106-v16-e2205231>
- Takahashi, N. (2005). Microbial ecosystem in the oral cavity: Metabolic diversity in an ecological niche and its relationship with oral diseases. *International Congress Series*, 1284, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.ics.2005.06.071>
- Thongsri, O., Thaitalay, P., Srisuwan, S., Khopchai, S., Suksaweang, S., Rojviriyaya, C., Panpisutd, P., Patntirapong, S., Gough, J., & Rattanachan, S. T. (2024). Enhanced remineralisation ability and antibacterial properties of sol-gel glass ionomer cement modified by fluoride containing strontium-based bioactive glass or strontium-containing fluorapatite. *Dental Materials*, 40(4), 716–727. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2024.02.014>
- Xu, Y., You, Y., Yi, L., Wu, X., Zhao, Y., Yu, J., Liu, H., Shen, Y., Guo, J., & Huang, C. (2023). Dental plaque-inspired versatile nanosystem for caries prevention and tooth restoration. *Bioactive Materials*, 20, 418–433. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.06.010>