

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 05/04/2024.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Marlon Ferreira Dias

**Influência de um primer catalisador sobre a eficácia estética, cinética de
degradação e toxicidade de géis clareadores**

Araraquara

2022



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Marlon Ferreira Dias

**Influência de um primer catalisador sobre a eficácia estética, cinética de
degradação e toxicidade de géis clareadores**

Dissertação apresentada ao programa de Odontologia – Área de Reabilitação Oral, da Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia de Araraquara para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na Área de Reabilitação Oral.

Orientador: Dr. Carlos Alberto de Souza Costa

Araraquara

2022

D541i Dias, Marlon Ferreira
 Influência de um primer catalisador sobre a eficácia estética,
 cinética de degradação e toxicidade de géis clareadores / Marlon
 Ferreira Dias. -- Araraquara, 2022
 64 p.

 Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
 Faculdade de Odontologia, Araraquara
 Orientador: Carlos Alberto de Souza Costa

 1. Clareamento Dental. 2. Toxicidade. 3. Odontoblastos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de
Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Marlon Ferreira Dias

**Influência de um primer catalisador sobre a eficácia estética, cinética de
degradação e toxicidade de géis clareadores**

Comissão julgadora

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Odontologia – Área de Reabilitação
Oral**

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Souza Costa

2° Examinador: Prof^a. Dr^a. Janaina Habib Jorge

3° Examinador: Prof^a. Dr^a. Vanessa Cavalli Gobbo

Araraquara, 24 de Março de 2022.

DADOS CURRICULARES

Marlon Ferreira Dias

NASCIMENTO	01/10/1997 – Recife Pernambuco
FILIAÇÃO	Marcos Antônio Domingos Dias Marli Ferreira da Cruz
2013-2014	Intercâmbio High-School pela Somerset Christian School (Kentucky, USA).
2015-2019	Graduação em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Bolsa PIBIC (2018-2019). Presidente da Liga Acadêmica de Dentística (2019).
2021	Estágio de Docência em Patologia Bucal pela Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade Odontologia de Araraquara (FOAr).
2020-2022	Mestrado em andamento em Odontologia – Área de Reabilitação Oral pela Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade Odontologia de Araraquara (FOAr). Bolsa CAPES (Programa de Excelência Acadêmica – Proex); Bolsa FAPESP #2020/08882-6.

Totais de produção

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódico	08
Artigos aceitos para publicação.....	02
Trabalhos publicados em anais de eventos.....	20
Apresentações de trabalhos (Congresso).....	42

Eventos

Participações em evento	23
Organização de evento	06

<u>Prêmios</u>	08
----------------------	----

Outras informações relevantes

Aprovação em 2º lugar no Exame de Seleção do Programa de Pós-Graduação em Reabilitação Oral - Área de Prótese, curso de Mestrado, da Faculdade de Odontologia de Araraquara / UNESP.

Menção Honrosa pelo excelente desempenho escolar nos 3 anos do ensino médio pela Escola Técnica Estadual Professor Agamenon Magalhães (ETEPAM, Recife, Pernambuco)

Aprovação no Programa Ganhe o Mundo (PGM) do Governo do Estado de Pernambuco (PE), sendo contemplado com um Intercâmbio High School (USA) pelo excelente desempenho no ensino médio.

À minha mãe, Marli,

por todo o apoio, amor, carinho e cuidado durante minha vida pessoal e profissional. Mainha, a conclusão desta etapa da minha vida é resultado de todo o seu esforço, garra e determinação em me criar da melhor forma que a senhora poderia. Sem sombra de dúvidas, sem a senhora nada disso seria possível. Lembro de cada sacrifício feito por você e painho para permitir sempre que meu irmão e eu tivéssemos acesso a uma educação de qualidade mesmo sem tantos recursos financeiros. Sou e sempre serei eternamente grato por ter a senhora como Mãe e amiga. Te amo muito, Mainha! Sempre estarei ao seu lado.

Ao meu pai, Marcos,

por todo o apoio, amor, carinho e cuidado durante minha vida pessoal e profissional. Painho, o senhor sempre será exemplo de coragem, garra e força para mim. Agradeço por todo o suporte que o senhor me deu durante toda a minha vida. Por sempre querer o melhor para mim e para ico, nos dando educação, sabedoria e sempre nos ensinando a fazer o bem. O senhor foi essencial para que eu chegasse até aqui. Te amo, painho!

Ao meu irmão, Marcos (ico),

Ico, você sempre foi um exemplo pra mim em tudo. Lembro das vezes que pensei em desistir da graduação e você sempre me incentivou a dar meu máximo e conseguir uma vaga em uma universidade pública. Você me ajudou, e eu consegui! Foi assim em todos os desafios que tive na vida, você sempre confiou no meu potencial, muito obrigado pela força, Ico. Obrigado por todo companheirismo, amizade e união, tenho muito orgulho em ser seu irmão. Te amo.

Agradecimentos

Ao meu orientador, **Dr. Carlos Alberto de Souza Costa**, por ter aceitado me orientar e por me receber no Laboratório de Patologia Experimental e Biomateriais (LPEB). Professor, o senhor é um exemplo de pesquisador para mim, sempre honesto e comprometido em realizar pesquisas de qualidade e relevantes, o senhor é motivo de orgulho para todos da área da Odontologia. Obrigado por todo o apoio, dedicação e esforço dedicados nesse tempo que fui membro do LPEB. Sempre serei grato e orgulhoso por ter tido a honra em ter sido seu orientado. Obrigado, Professor.

À **Profª. Drª. Josimeri Hebling**, por toda a contribuição feita neste trabalho. Professora, não posso deixar de agradecer, também, por todo incentivo dado nas apresentações em congresso, por todas as mensagens de carinho recebidas por mim. Durante a pós-graduação, também tive a honra em ser seu aluno, o que me fez admirar ainda mais a senhora pela excelência do seu material didático e por toda a atenção, cuidado e maestria em ensinar. Aprendi muito com suas aulas e atividades passadas em aula. Muito obrigado por tudo, Professora. A senhora é um exemplo para mim.

À **Profª. Drª. Hilcia Mezzalira Teixeira** por ter despertado em mim o interesse em ingressar na pós-graduação, por todo o apoio durante a graduação nas monitorias de Dentística e Materiais Dentários e por toda confiança depositada em mim quando tentei a seleção de mestrado na UNESP-FOAr. Obrigado por tudo, Professora! sem o seu incentivo para que eu tentasse a seleção de Mestrado, eu não teria vivenciado tantas experiências aqui em Araraquara-SP, as quais me fizeram crescer pessoalmente e profissionalmente. Serei sempre grato à senhora. Muito obrigado.

À **Profª. Drª. Renata Pedrosa Guimarães** por ter sido tão presente não só durante a minha graduação através monitorias, projetos de extensão, orientação de pesquisas, como também durante o Mestrado onde pude contribuir em trabalhos

acadêmicos mesmo a distância. Professora, muito obrigado pelos conselhos e oportunidades que a senhora me deu durante toda a minha jornada acadêmica, a senhora é um exemplo pra mim e sempre será lembrada com muito carinho e admiração.

À **Prof^a. Dr^a. Fernanda Gonçalves Basso**, por todas as contribuições prestadas durante o desenvolvimento da minha pesquisa. Obrigado pela disponibilidade e conhecimento compartilhado.

À **Fernanda Ali Kitagawa**, pela amizade construída durante esse período do Mestrado. Fer, você foi uma pessoa essencial para que eu conseguisse levar o Mestrado de forma mais leve, obrigado por todas as risadas, viagens, saídas, conselhos, companheirismo e carinho. Obrigado por ter sido tão amiga nas horas mais difíceis, por ter estendido a mão quando precisei e por ter compartilhado momentos especiais que levarei comigo pra sempre. Amo você!

Aos meus amigos, **Daiviane Mota, Heloísa Tavares, Jefferson Miguel, José Monteiro, Yan Jacinto, Brenda Francisca, Bergson Carvalho, Amanda Cardona e Bianca Teles**, por ter me ajudado com palavras de apoio, incentivo e conselhos mesmo à distância. Muito obrigado pela disponibilidade quando precisei de vocês. Amo todos!

À **Beatriz Ribas e Beatriz Voss** por toda a convivência diária durante o Mestrado, dividir essa etapa da minha vida com vocês com certeza tornou tudo mais leve. Obrigado por todos os momentos bons e ruins, desabafos, apoio e companheirismo durante essa jornada. Carrego vocês no coração.

Aos **membros e amigos do Laboratório de Patologia Experimental e Biomateriais**, Igor Soares, Rafael Ribeiro, Caroline Anselmi, Isabela Souza, Maria Luísa, Uxua Zuta, Laís Cardoso, Taisa Pansani e Larissa Mito. Muito obrigado por toda a disponibilidade e apoio durante todo o Mestrado. Admiro todos vocês, tenho certeza que serão pesquisadores de excelência.

Aos **amigos do Mestrado em Odontologia** da FOAr-UNESP, Amanda Ferro, Hamile Viotto, Nathália Fusco por todas as conversas e momentos alegres ao longo do Mestrado, tornando esse tempo mais leve e feliz. Obrigado pelo apoio e torcida sempre.

À **CAPES**: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

À **FAPESP** – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2020/08882-6) pelo apoio financeiro voltado para realização dessa pesquisa.

DIAS MF. Influência de um primer catalisador sobre a eficácia estética, cinética de degradação e toxicidade de géis clareadores [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

RESUMO

Alguns agentes catalisadores atuam diretamente na degradação do peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o que pode favorecer o resultado estético e reduzir a citotoxicidade causada pelo clareamento dental de consultório (CDC). Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia clareadora (EC), cinética de degradação (CD) e citotoxicidade trans-amelodentinária (CT) de géis clareadores com diferentes concentrações de H_2O_2 , aplicados sobre esmalte previamente revestido ou não com um primer polimérico contendo 10 mg/mL de óxido de manganês (PPC). Para isso, os seguintes grupos foram estabelecidos: G1: Sem tratamento (controle negativo); G2: PPC; G3: 10% H_2O_2 ; G4: PPC+10% H_2O_2 ; G5: 20% H_2O_2 ; G6: PPC+20% H_2O_2 ; G7: 35% H_2O_2 ; G8: PPC+35% H_2O_2 ; G9: 35% H_2O_2 comercial (clareamento convencional de consultório, controle positivo); G10: PPC+35% H_2O_2 comercial. Para determinar a EE (espectrofotômetro de reflexão-UV, sistema CIE $L^*a^*b^*$, ΔE_{00} e ΔWI), discos padronizados de esmalte/dentina (DE/D) foram manchados e as terapias clareadoras realizadas por 1 sessão de 45 minutos. Após esta etapa, foi avaliada a produção de radicais hidroxila (OH^* , sonda fluorescente HORAC). DE/D manchados também foram adaptados em câmaras pulpares artificiais e submetidos aos mesmos procedimentos clareadores. Então, os extratos (meio de cultura + componentes dos géis que se difundiram pelos DE/D) foram coletados e aplicados sobre células odontoblastóides MDPC-23, as quais foram avaliadas quanto a viabilidade (alamarBlue), estresse oxidativo (EOx, sonda carboxy- H_2DCFDA) e morfologia (MEV). O total de H_2O_2 difundido pelos discos também foi quantificado (violeta leuco-cristal/peroxidase). Os dados coletados foram submetidos aos testes Two-Way ANOVA, Tukey e t-student pareado, com nível de significância de 5%. Os maiores valores de ΔE_{00} e ΔWI foram observados em todos os grupos onde o PPC foi usado quando comparados aos grupos sem PPC ($p < 0,05$). Porém, a EC foi estatisticamente semelhante entre G4, G6, G7 e G9 ($p > 0,05$). A maior produção de radicais OH^* ocorreu em todos os grupos onde géis clareadores foram associados ao PPC (G4, G6, G8 e G10), em comparação aos seus respectivos grupos (G3, G5, G7 e G9; $p < 0,05$). PPC aplicado isoladamente sobre o esmalte (G2) não causou qualquer CT. Os maiores valores de viabilidade celular e menores índices de EOx ocorreram nos grupos G4, G6 e G8. Desse modo, conclui-se que a aplicação do gel clareador com 10% de H_2O_2 (G4) por 45 minutos sobre o esmalte recoberto com PPC, além de promover excelente resultado estético, tal como aquele alcançado com o CDC, também minimiza os efeitos citotóxicos causados por esta terapia profissional.

Palavras-Chave: Clareamento Dental. Toxicidade. Odontoblastos.

DIAS MF. Influence of a catalytic primer on the aesthetic effectiveness, degradation kinetics and toxicity of bleaching gels [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

ABSTRACT

Some catalytic agents act directly on the degradation of hydrogen peroxide (H_2O_2), that may improve the aesthetic result and reduce the cytotoxicity caused by in-office tooth bleaching therapy (I-OTBT). Thus, the aim of this study was to assess the bleaching efficacy (BE), degradation kinetics (DK) and trans-amelodentinal cytotoxicity (TC) of bleaching gels with different concentrations of H_2O_2 , applied on enamel previously covered or not with a polymeric primer containing 10 mg/mL of manganese oxide (PPC). For this purpose, the following groups were set: G1: no treatment (negative control); G2: PPC; G3: 10% H_2O_2 ; G4: PPC+10% H_2O_2 ; G5: 20% H_2O_2 ; G6: PPC+20% H_2O_2 ; G7: 35% H_2O_2 ; G8: PPC+35% H_2O_2 ; G9: 35% H_2O_2 commercial (in-office tooth bleaching, positive control); G10: PPC+35% H_2O_2 commercial. To determine the AE (UV reflection spectrophotometer, CIE L * a * b * system, ΔE_{00} and ΔWI), standardized enamel/dentin discs (ED/D) were stained and then bleached for a session of 45 minutes. After this stage, the production of hydroxyl radicals (OH^\bullet , HORAC fluorescent probe) was evaluated. Stained ED/D were also adapted to artificial pulp chambers and the enamel treated or not according to the established groups. The extracts (culture medium + components of the gels that diffused through the ED/D) were collected and applied to odontoblast-like MDPC-23 cells, which were evaluated concerning their viability (alamarBlue), oxidative stress (EOx, carboxy-H2DCFDA probe) and morphology (SEM). The quantity of H_2O_2 diffused through the ED/D was also determined (leuco-crystal violet/peroxidase). The data were submitted to two-way ANOVA, Tukey test and t-student paired at a significance level of 5%. Groups in which enamel was covered with PPC before application of the bleaching gels exhibited higher ΔE_{00} and ΔWI in comparison with those groups in which PPC was not used ($p < 0.05$). However, G4, G6, G7, and G9 presented similar BE ($p > 0.05$). G4, G6, G8 and G10 showed the highest production of OH^\bullet in comparison with those groups in which PPC was not employed (G3, G5, G7, and G9; $p < 0.05$). PPC applied solely on enamel (G2) did not cause TC. The highest cell viability and lowest EOx occurred in G4, G6, and G8. Therefore, one can conclude that the application of a bleaching gel with 10% H_2O_2 for 45 minutes on enamel recovered with PPC (G4) achieves the BE similar to the I-OTBT, as well as reduces the cytotoxic effects caused by this professional therapy.

Keywords: Tooth bleaching. Toxicity. Odontoblasts.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	PROPOSIÇÃO	15
2.1	Objetivos Específicos	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
4	MATERIAL E MÉTODO	22
4.1	Estudo 1: Avaliação da Eficácia Clareadora de Géis com Diferentes Concentrações de H₂O₂ Aplicados Sobre Esmalte Revestido ou Não com Um Primer Polimérico Contendo 10 Mg/mL de Mno (PPC), e Análise da Cinética de Degradação do H₂O₂	22
4.1.1	Formulação dos géis clareadores experimentais	22
4.1.2	Formulação do primer polimérico catalisador (PPC)	22
4.1.3	Obtenção dos discos de esmalte e dentina	23
4.1.4	Padronização da cor inicial dos discos	24
4.1.5	Avaliação da eficácia clareadora	25
4.1.6	Geração de OH[*] a partir da decomposição do H₂O₂ dos géis clareadores	28
4.2	Estudo 2: Avaliação da Citotoxicidade Trans-Amelodentinária das Novas Formulações para Clareamento Dental e da Quantidade de free- H₂O₂ Capaz de Alcançar o Espaço Pulpar	28
4.2.1	Cultura de células Odontoblastóides MDPC-23	28
4.2.2	Obtenção dos espécimes	29
4.2.3	Procedimento experimental	29
4.2.4	Citotoxicidade trans-amelodentinária (viabilidade celular; alamar Blue)	30
4.2.5	Quantificação de free-H₂O₂ presente nos extratos	30
4.2.6	Análise do estresse oxidativo (EOx) celular	31
4.2.7	Avaliação da morfologia das células MDPC-23 (MEV)	31
4.3	Forma de Análise dos Resultados	32

5	RESULTADOS	33
5.1	Eficácia Clareadora	33
5.2	Geração de OH[•] a partir da Decomposição do H₂O₂ dos Géis Clareadores	36
5.3	Citotoxicidade Trans-amelodentinária	38
5.4	Quantidade de H₂O₂ nos Extratos e EOx Celular	39
5.5	Morfologia Celular (MEV)	41
6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	ANEXOS	63

1 INTRODUÇÃO

Dentre os diversos procedimentos estéticos empregados na Odontologia, o clareamento dental destaca-se como uma terapia conservadora que atinge resultados satisfatórios em curtos intervalos de tempo¹. O efeito clareador obtido por este tipo de tratamento acontece como resultado da oxidação de componentes orgânicos coloridos (cromóforos) pelo peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e/ou outras formas reativas de oxigênio presentes nos géis². Assim, o clareamento dental de consultório, no qual são utilizados géis com elevadas concentrações de H_2O_2 , tornou-se uma excelente alternativa para profissionais e pacientes^{3,4}. No entanto, a principal desvantagem deste tipo de terapia profissional é a sensibilidade dentária (SD), a qual tem sido amplamente relatada pela maioria dos pacientes submetidos a este tipo de tratamento⁵⁻⁸.

Já foi demonstrado que ao penetrar nos tecidos duros dos dentes, o H_2O_2 e seus derivados podem atingir rapidamente a câmara pulpar e causar a liberação de mediadores inflamatórios por células pulpares^{9,10}. A elevada concentração destas moléculas reativas tóxicas no espaço pulpar reduz a viabilidade celular¹¹⁻¹⁴ e causa estresse oxidativo associado a lesão da membrana citoplasmática das células^{12,13}. Alguns estudos realizados em dentes humanos demonstraram que géis clareadores com elevadas concentrações de H_2O_2 podem causar intenso dano pulpar, caracterizado por áreas de necrose da porção coronária e de inflamação no tecido adjacente¹⁵⁻¹⁷. Estes efeitos negativos decorrentes do clareamento dental de consultório poderiam explicar, pelo menos em parte, a SD pós-operatória relatada por pacientes submetidos a este tipo de procedimento^{16,18}.

De Oliveira Duque et al.¹³ (2017) relataram que a difusão trans-amelodentinária de H_2O_2 não reagido com cromóforos presentes nas estruturas dentárias (free- H_2O_2) pode ser influenciada pela concentração dessa molécula adicionada no produto, pela espessura do esmalte/dentina do dente a ser clareado, bem como pelo tempo de aplicação do gel clareador. A partir disso, muitos pesquisadores têm procurado desenvolver e avaliar novas estratégias que possam reduzir a concentração de free- H_2O_2 com o objetivo de direcionar protocolos inovadores de clareamento dental mais seguros e eficazes^{13,19,20}.

Dentre as espécies químicas geradas a partir do contato da molécula de H_2O_2 com o elemento dentário, o radical hidroxila (OH^*) é aquele que apresenta o maior

potencial de oxidação ($E^{\circ} = +2,8V$). Essa característica intrínseca do OH^{\bullet} faz com que ele consiga interagir e degradar rapidamente compostos orgânicos coloridos, os quais determinam a cor dos elementos dentários^{21,22}. Dentro desse contexto, estudos prévios demonstraram que a associação de agentes catalisadores ao gel clareador aumenta a decomposição do H_2O_2 , favorecendo a geração de OH^{\bullet} ^{11,23,24}. Assim, resultados estéticos interessantes passaram a ser obtidos^{11,23,25}, sendo que esta estratégia se tornou uma boa alternativa para otimizar a degradação do H_2O_2 e conseqüentemente diminuir a difusão de elevada concentração dessa molécula tóxica para o tecido pulpar.

Entre os diversos compostos químicos comumente avaliados e usados para realizar a catálise do H_2O_2 , o óxido de manganês (MnO) se destaca pela efetividade e reduzido custo²⁶. Levando em consideração o fato de que o MnO pode ser associado a terapias clareadoras de diversas formas, tornou-se interessante tentar incorporar este óxido metálico num primer. Esse bioproduto catalisador seria usado para revestir o esmalte antes da aplicação do gel clareador. Para preparar esse primer, seria usado o hidroxipropil metilcelulose (HPMC), um polímero semi-sintético derivado da celulose, o qual é biodegradável, biocompatível e atóxico. Já foi demonstrado que o bioproduto preparado com HPMC é hidrófilo, e que ele tem sido amplamente empregado na indústria farmacêutica para liberação controlada de fármacos²⁷⁻²⁹.

Levando em consideração os dados científicos disponíveis na literatura com relação ao uso seguro do HPMC, bem como as diversas possibilidades de empregar o MnO como agente catalisador do H_2O_2 , o objetivo deste estudo foi desenvolver um primer polimérico catalisador (PPC) para ser usado no recobrimento do esmalte previamente à aplicação do gel clareador. Esse PPC poderá atuar como uma barreira protetora semi-permeável com potencial para reduzir a citotoxicidade trans-amelodentinária e aumentar a eficácia estética da terapia clareadora realizada no consultório.

7 CONCLUSÃO

De acordo com a metodologia empregada no presente estudo, foi possível concluir que o tratamento do esmalte com um primer polimérico catalisador (PPC) antes da aplicação, por 45 minutos, de géis clareadores com diferentes concentrações de H₂O₂, otimiza a eficácia estética e reduz a difusão trans-amelodentinária desta molécula tóxica, o que limita os danos causados sobre as células odontoblastóides MDPC-23.

REFERÊNCIAS*

1. Moghadam FV, Majidinia S, Chasteen J, Ghavamnasiri M. The degree of color change, rebound effect and sensitivity of bleached teeth associated with at-home and power bleaching techniques: a randomized clinical trial. *Eur J Dent.* 2013; 7(4): 405-11.
2. Eimar H, Siciliano R, Abdallah MN, Nader SA, Amin WM, Martinez PP et al. Hydrogen peroxide whitens teeth by oxidizing the organic structure. *J Dent.* 2012; 40(Suppl 2): e25–e33.
3. Basting RT, Amaral FL, França FM, Flório FM. Clinical comparative study of the effectiveness of and tooth sensitivity to 10% and 20% carbamide peroxide home-use and 35% and 38% hydrogen peroxide in-office bleaching materials containing desensitizing agents. *Oper Dent.* 2012; 37(5): 464-73.
4. Tay LY, Kose C, Herrera DR, Reis A, Loguercio AD. Long-term efficacy of in-office and at-home bleaching: a 2-year double-blind randomized clinical trial. *Am J Dent.* 2012; 25(4): 199-204.
5. Rezende M, Loguercio AD, Kossatz S, Reis A. Predictive factors on the efficacy and risk/intensity of tooth sensitivity of dental bleaching: a multi regression and logistic analysis. *J Dent.* 2016; 45: 1-6.
6. Martins I, Onofre S, Franco N, Martins LM, Montenegro A, Arana-Gordillo LA et al. Effectiveness of in-office hydrogen peroxide with two different protocols: a two-center randomized clinical trial. *Oper Dent.* 2018; 43(4): 353-61.
7. Mounika A, Mandava J, Roopesh B, Karri G. Clinical evaluation of color change and tooth sensitivity with in-office and home bleaching treatments. *Indian J Dent Res.* 2018; 29(4): 423-7.
8. Martini EC, Parreiras SO, Szesz AL, Coppla FM, Loguercio AD, Reis A. Bleaching-induced tooth sensitivity with application of a desensitizing gel before and after in-office bleaching: a triple-blind randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2020; 24(1): 385-94.
9. Min KS, Lee HJ, Kim SH, Lee SK, Kim HR, Pae HO et al. Hydrogen peroxide induces heme oxygenase-1 and dentin sialophosphoprotein mRNA in human pulp cells. *J Endod.* 2008; 34(8): 983-9.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

10. Benetti F, Briso ALF, de Araújo Lopes JM, Carminatti M, Conti LC, Gallinari MO et al. In vivo analysis of the presence of heme oxygenase-1, transcription factor Jun-D and CD90+/CD73+/CD105+/CD45-cells in the pulp of bleached teeth. *Int Endod J.* 2019; 52(12): 1723-1737
11. de Oliveira Duque CC, Soares DG, Basso FG, Hebling J, de Souza Costa CA. Bleaching effectiveness, hydrogen peroxide diffusion, and cytotoxicity of a chemically activated bleaching gel. *Clin Oral Investig.* 2014; 18(6): 1631-7.
12. Soares DG, Marcomini N, Basso FG, Pansani TN, Hebling J, de Souza Costa CA. Indirect cytocompatibility of a low-concentration hydrogen peroxide bleaching gel to odontoblast-like cells. *Int Endod J.* 2016; 49(1): 26-36.
13. de Oliveira Duque CC, Soares DG, Basso FG, Hebling J, de Souza Costa CA. Influence of enamel/dentin thickness on the toxic and esthetic effects of experimental in-office bleaching protocols. *Clin Oral Investig.* 2017; 21(8): 2509-20.
14. Ortecho-Zuta U, de Oliveira Duque CC, Leite ML, Bordini E, Basso FG, Hebling J et al. Effects of enzymatic activation of bleaching gels on hydrogen peroxide degradation rates, bleaching effectiveness, and cytotoxicity. *Oper Dent.* 2019; 44(4): 414-23.
15. de Souza Costa CA, Riehl H, Kina JF, Sacono NT, Hebling J. Human pulp responses to in-office tooth bleaching. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 109(4): 59-64.
16. Roderjan DA, Stanislawczuk R, Hebling J, Costa CA, Reis A, Loguercio AD. Response of human pulps to different in-office bleaching techniques: preliminary findings. *Braz Dent J.* 2015; 26(3): 242-8.
17. Vaz MM, Lopes LG, Cardoso PC, Souza JB, Batista AC, Costa NL et al. Inflammatory response of human dental pulp to at-home and in-office tooth bleaching. *J Appl Oral Sci.* 2016; 24(5): 509-17.
18. Markowitz K. Pretty painful: Why does tooth bleaching hurt? *Med Hypotheses.* 2010; 74(5): 835-40.
19. Soares DG, Hebling J, de Souza Costa CA. Human pulpal responses to peroxides. In: Perdigão J. *Tooth Whitening — An evidence-based perspective.* Springer. 2016.
20. Soares DG, Marcomini N, Duque CCO, Bordini EAF, Zuta UO, Basso FG et al. Increased whitening efficacy and reduced cytotoxicity are achieved by the chemical activation of a highly concentrated hydrogen peroxide bleaching gel. *J Appl Oral Sci.* 2019; 27: e20180453.
21. Ubaldini AL, Baesso ML, Medina Neto A, Sato F, Bento AC, Pascotto RC. Hydrogen peroxide diffusion dynamics in dental tissues. *J Dent Res.* 2013; 92(7): 661-5.

22. Carey CM. Tooth whitening: What we now know. *J Evid Based Dent Pr.* 2014; 14: 70-6.
23. Gopinath S, James V, Vidhya S, Karthikeyan K, Kavitha S, Mahalaxmi S. Effect of bleaching with two different concentrations of hydrogen peroxide containing sweet potato extract as an additive on human enamel: an in vitro spectrophotometric and scanning electron microscopy analysis. *J Conserv Dent.* 2013; 16(1): 45-9.
24. Torres CR, Souza CS, Borges AB, Huhtala MF, Caneppele TM. Influence of concentration and activation on hydrogen peroxide diffusion through dental tissues *in vitro*. *Sci World J.* 2013; 2013: 193241.
25. Al-Omiri MK, Al Nazeh AA, Kielbassa AM, Lynch E. Randomized controlled clinical trial on bleaching sensitivity and whitening efficacy of hydrogen peroxide versus combinations of hydrogen peroxide and ozone. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 2407.
26. Sun B, Guan X, Fang J, Tratnyek PG. Activation of manganese oxidants with bisulfite for enhanced oxidation of organic contaminants: the involvement of Mn (III). *Environ Sci Technol.* 2015; 49(20): 12414-21.
27. Lee BJ, Ryu SG, Cui JH. Formulation and release characteristics of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablet containing melatonin. *Drug Dev Ind Pharm.* 1999; 25(4): 493-501.
28. Sako K, Sawada T, Nakashima H, Yokohama S, Sonobe T. Influence of water soluble fillers in hydroxypropylmethylcellulose matrices on in vitro and in vivo drug release. *J Control Release.* 2002; 81(1-2): 165-72.
29. Mamani PL, Ruiz-Caro R, Veiga MD. Matrix tablets: The effect of hydroxypropyl methylcellulose/anhydrous dibasic calcium phosphateratio on the release rate of a water-soluble drug through the gastrointestinal tract I. In vitro tests. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2012; 13(4): 1073-83.
30. Martin JH, Bishop JG, Guentherman RH, Dorman HL. Cellular response of gingiva to prolonged application of dilute hydrogen peroxide. *J Periodontol.* 1968; 39: 208-10.
31. Rees TD, Orth CF. Oral ulcerations with use of hydrogen peroxide. *J Periodontol.* 1986; 57: 689-2.
32. Haywood VB, Heymann HO. Nightguard vital bleaching. *Quintessence Int.* 1989; 20(3): 173-6.
33. Demarco FF, Meireles SS, Masott AS. Over-the-counter whitening agents: A concise review. *Braz Oral Res.* 2009; 23(1): 64-70.
34. Maghaireh GA, Alzraikat H, Taha NA. Satisfaction with dental appearance and attitude toward improving dental esthetics among patients attending a dental teaching center. *J Contemp Dent Pract.* 2016; 17: 16-21.

35. Watts A, Addy M. Tooth discolouration and staining: A review of the literature. *Braz Dent J.* 2001; 190(6): 309-16.
36. Alkahtani R, Stone S, German M, Waterhouse P. A review on dental whitening. *J Dent.* 2020; 100: 103423.
37. Alqahtani MQ. Tooth-bleaching procedures and their controversial effects: A literature review. *Saudi Dent J.* 2014; 26(2): 33-46.
38. Joiner A, Jones NM, Raven SJ. Investigation of factors Influencing stain formation utilizing an in-situ model. *Adv Dent. Res.* 1995; 9(4): 471-6.
39. Li Y. Stain removal and whitening by baking soda dentifrice: A review of literature. *J Am Dent Assoc.* 2017; 148(11S): S20-S26.
40. Kwon SR, Wertz PW, Li Y, Chan DC. Penetration pattern of rhodamine dyes into enamel and dentin: confocal laser microscopy observation. *Int J Cosmet Sci.* 2012; 34(1) :97-101.
41. Kwon SR, Wertz PW. Review of the mechanism of tooth whitening. *J Esthet Restor Dent.* 2015; 27(5): 240-57.
42. Camargo SE, Valera MC, Camargo CH, Gasparoto Mancini MN, Menezes MM. Penetration of 38% hydrogen peroxide into the pulp chamber in bovine and human teeth submitted to office bleach technique. *J Endod.* 2007; 33(9): 1074-7.
43. Pinto MM, Goncalves ML, Mota AC, Deana AM, Olivani SR, Bortoletto C et al. Controlled clinical trial addressing teeth whitening with hydrogen peroxide in adolescents: a 12- month follow-up. *Clinics.* 2017; 72(3): 161-70.
44. American Dental Association (ADA). Tooth whitening/bleaching: Treatment considerations for dentists and their patients. Chicago: ADA Council on ScientificAffairs. 2009.
45. Dawson PF, Sharif MO, Smith AB, Brunton PA. A clinical study comparing the efficacy and sensitivity of home vs combined whitening. *Oper Dent.* 2011; 36(5): 460-6.
46. Briso ALF, Rahal V, Gallinari MO, Soares DG, de Souza Costa CA. Tooth whitening: Complications from the use of peroxides. Switzerland: Springer. 2016; 45-79.
47. Amengual J, Forner L. Dentine hypersensitivity in dental bleaching: case report. *Minerva Stomatol.* 2009; 58(4): 181-5.
48. Bonafé E, Bacovis CL, Iensen S, Loguercio AD, Reis A, Kossatz S. Tooth sensitivity and efficacy of in-office bleaching in restored teeth. *J Dent.* 2013; 41(4): 363-9.

49. de Paula EA, Nava JA, Rosso C, Benazzi CM, Fernandes KT, Kossatz S et al. In-office bleaching with a two- and seven-day intervals between clinical sessions: A randomized clinical trial on tooth sensitivity. *J Dent.* 2015; 43(4): 424-9.
50. Pintado-Palomino K, Peitl Filho O, Zanotto ED, Tirapelli C. A clinical, randomized, controlled study on the use of desensitizing agents during tooth bleaching. *J Dent.* 2015; 43(9): 1099-105.
51. Maran BM, Vochikovski L, de Andrade Hortkoff DR, Stanislawczuk R, Loguercio AD, Reis A. Tooth sensitivity with a desensitizing-containing at-home bleaching gel-a randomized triple-blind clinical trial. *J Dent.* 2018; 72: 64-70.
52. Rezende M, da Silva KL, Miguel TC, Farago PV, Loguercio AD, Martins LD et al. Prior application of 10% potassium nitrate to reduce postbleaching sensitivity: A randomized triple-blind clinical trial. *J Evid Based Dent Pract.* 2020; 20(2): 101406.
53. Silva LMAV, Cintra LTA, Gallinari MO, Benetti F, Rahal V, Ervolino E et al. Influence of pain-relieving therapies on inflammation and the expression of proinflammatory neuropeptides after dental bleaching treatment. *Restor Dent Endod.* 2020; 45(2): e20.
54. Parreiras SO, Favoreto MW, Lenz RE, Serra ME, Borges CPF, Loguercio AD et al. Effect of prior application of desensitizing agent on the teeth submitted to in-office bleaching. *Braz. Dent. J.* 2020; 31(3): 236-43.
55. Soares DG, Ribeiro AP, da Silveira Vargas F, Hebling J, de Souza Costa CA. Efficacy and cytotoxicity of a bleaching gel after short application times on dental enamel. *Clin Oral Investig.* 2013; 17(8): 1901-09.
56. Soares DG, Basso FG, Hebling J, de Souza Costa CA. Concentrations of and application protocols for hydrogen peroxide bleaching gels: Effects on pulp cell viability and whitening efficacy. *J Dent.* 2014; 42:185-98.
57. Soares DG, Basso FG, Hebling J, de Souza Costa CA. Immediate and late analysis of dental pulp stem cells viability after indirect exposition to alternative in-office bleaching strategies. *Clin Oral Investig.* 2015; 19(5): 1013-20.
58. Cooper JS, Bokmeyer TJ, Bowles WH. Penetration of the pulp chamber by carbamide peroxide bleaching agents. *J Endod.* 1992; 18(7): 315-7.
59. Cintra LT, Benetti F, Ferreira LL, Gomes-Filho JE, Ervolino E, Gallinari MO et al. Penetration capacity, color alteration and biological response of two in-office bleaching protocols. *Braz Dent J.* 2016; 27(2): 169-75.
60. Abbasi M, Pordel E, Chiniforush N, Firuzjaee SG, Omrani LR. Hydrogen peroxide penetration into the pulp chamber during conventional in-office bleaching and diode laser-assisted bleaching with three different wavelengths. *Laser Ther.* 2019; 28(4): 285-90.

61. Barbosa JG, Benetti F, de Oliveira Gallinari M, Carminatti M, da Silva ABD, Lopes INI et al. Bleaching gel mixed with MI Paste Plus reduces penetration of H₂O₂ and damage to pulp tissue and maintains bleaching effectiveness. *Clin Oral Investig*. 2020; 24(3): 1299-309.
62. Guan R, Yuan X, Wu Z, Jiang L, Li Y, Zeng G. Principle and application of hydrogen peroxide based advanced oxidation processes in activated sludge treatment: a review. *Chem Eng J*. 2018; 339: 519-530.
63. Baroudi K, Hassan NA. The effect of light-activation sources on tooth bleaching. *Niger Med J*. 2014; 55(5): 363-8.
64. Luk K, Tam L, Hubert M. Effect of light energy on peroxide tooth bleaching. *J Am Dent Assoc*. 2004; 135: 194-201.
65. Eldeniz AU, Usumez A, Usumez S, Ozturk N. Pulpal temperature rise during light-activated bleaching. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005; 72: 254-9.
66. Sulieman M, Addy M, Rees JS. Surface and intra-pulpal temperature rises during tooth bleaching: An in vitro study. *Braz Dent J*. 2005; 199: 37-40.
67. Gonçalves RS, Costa CA, Soares DG, dos Santos PH, Cintra LT, Briso AL. Effect of different light sources and enamel preconditioning on color change, H₂O₂ penetration, and cytotoxicity in bleached teeth. *Oper Dent*. 2016; 41(1): 83- 92.
68. Parlar Oz O, Demirkol N. Effectiveness of in-office bleaching treatment with different activation techniques on tooth color changes and sensitivity: A randomized clinical trial. *Am J Dent*. 2021; 34(1): 23-30.
69. Nam SH, Choi BBR, Kim GC. The whitening effect and histological safety of nonthermal atmospheric plasma Inducing tooth bleaching. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(9): 4714.
70. Lago ADN, Ferreira WDR, Furtado GS. Dental bleaching with the use of violet light only: Reality or Future? *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017; 17: 124-126.
71. Kury M, Resende BA, Silva DP, Wada EE, Antonialli FM, Giannini M et al. Clinical application of violet LED in-office bleaching with or without traditional systems: case series. *Oral Health Dent Stud*. 2019; 2(1): 1.
72. Kury M, Wada EE, Silva DP, Tabchoury CPM, Giannini M, Cavalli V. Effect of violet LED light on in-office bleaching protocols: a randomized controlled clinical trial. *J Appl Oral Sci*. 2020; 28: e20190720.
73. Zanin F. Recent advances in dental bleaching with laser and LEDs. *Photomed Laser Surg*. 2016; 34(4): 135-6.
74. Buchalla W, Attin T. External bleaching therapy with activation by heat, light or laser-a systematic review. *Dent Mater*. 2007; 23(5): 586-96.

75. Rastelli ANS, Dias HB, Carrera ET, de Barros ACP, Dos Santos DDL, Panhóca VH et al. Violet LED with low concentration carbamide peroxide for dental bleaching: a case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018; 23: 270-2.
76. Gallinari MO, Cintra LTA, Souza MBA, Barboza ACS, Esteves LMB, Fagundes TC et al. Clinical analysis of color change and tooth sensitivity to violet LED during bleaching treatment: a case series with split-mouth design. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019; 27: 59-65.
77. Gallinari MO, Fagundes TC, da Silva LM, de Almeida Souza MB, Barboza A, Briso A. A new approach for dental bleaching using violet light with or without the use of whitening gel: study of bleaching effectiveness. *Oper Dent.* 2019; 44(5): 521-9.
78. Daltro TWS, Almeida SAG, Dias MF, Lins-Filho PC, Silva CHV, Guimarães RP. The influence of violet LED light on tooth bleaching protocols: in vitro study of bleaching effectiveness. *Photodiagnosis and Photodyn Ther.* 2020; 32: 102052.
79. Barboza ACS, Dos Santos PH, do Vale LR, de Oliveira Gallinari M, Assmann A, Vidal CMP et al. Dental bleaching with violet LED: effects on dentin color change, resin-dentin bond strength, hybrid layer nanohardness and dentinal collagen biostability. *Photodiagnosis and Photodyn Ther.* 2021; 33: 102141.
80. Kobayashi RS, Picolo MZD, Kury M, Resende BA, Esteban Florez FL, Cavalli V. Effects of dental bleaching protocols with violet radiation on the color and chemical composition of stained bovine enamel. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021; 34: 102194.
81. Batista G, Barcellos D, Torres C, Goto E, Pucci C, Borges AB. The influence of chemical activation on tooth bleaching using 10% carbamide peroxide. *Oper Dent.* 2011; 36(2): 162-8.
82. Torres CR, Wiegand A, Sener B, Attin T. Influence of Chemical activation of a 35% hydrogen peroxide bleaching gel on its penetration and efficacy - *in vitro* study. *J Dent.* 2010; 38(10): 838-46.
83. Vandieken V, Pester M, Finke N, Hyun JH, Friedrich MW, Loy A et al. Three manganese oxide rich marine sediments harbor similar communities of acetate-oxidizing manganese reducing bacteria. *ISME J.* 2012; 6(11): 2078-90.
84. Najafpour MM, Abbasi Isaloo M. The mechanism of water oxidation catalyzed by nanolayered manganese oxides: new insights. *J Photochem Photobiol B.* 2015; 152(Pt A): 133-8.
85. Johnson JE, Savalia P, Davis R, Kocar BD, Webb SM, Nealson KH, Fischer WW. Real-time manganese phase dynamics during biological and abiotic manganese oxide reduction. *Environ Sci Technol.* 2016; 50(8): 4248-58.

86. Ribeiro RAO. Eficácia clareadora, citotoxicidade trans-amelodentinária e cinética de degradação de géis clareadores contendo óxido de manganês [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2020.
87. de Oliveira Duque CC, Soares DG, Briso A, Ortecho-Zuta U, de Oliveira Ribeiro RA, Hebling J et al. Influence of tooth pigmentation on H₂O₂ diffusion and its cytotoxicity after in-office tooth bleaching. *Oper Dent*. 2020; 45(6): 632-42.
88. Paravina RD, Ghinea R, Herrera LJ, Bona AD, Igiel C, Linninger M et al. Color difference thresholds in dentistry. *J Esthet Restor Dent*. 2015; 27(Suppl 1): S1-9.
89. Pérez Mdel M, Ghinea R, Rivas MJ, Yebra A, Ionescu AM, Paravina RD et al. Development of a customized whiteness index for dentistry based on CIELAB color space. *Dent Mater*. 2016; 32(3): 461-7.
90. Paravina RD, Pérez MM, Ghinea R. Acceptability and perceptibility thresholds in dentistry: A comprehensive review of clinical and research applications. *J Esthet Restor Dent*. 2019; 31(2): 103-12.
91. Leite MLAS, de Souza Costa CA, Duarte RM, Andrade AKM, Soares DG. Bond strength and cytotoxicity of a universal adhesive according to the hybridization strategies to dentin. *Braz Dent J*. 2018; 29(1) :68-75.
92. Marson FC, Gonçalves RS, Silva CO, Cintra LT, Pascotto RC, Santos PH et al. Penetration of hydrogen peroxide and degradation rate of different bleaching products. *Oper Dent*. 2015; 40(1): 72-9.
93. Llena C, Collado-González M, García-Bernal D, Oñate-Sánchez RE, Martínez CM, Moraleda JM et al. Comparison of diffusion, cytotoxicity and tissue inflammatory reactions of four commercial bleaching products against human dental pulp stem cells. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 7743.
94. Ortecho-Zuta U, De Oliveira Duque CC, Oliveira Ribeiro RA, Leite ML, Soares DG, Hebling J et al. Polymeric biomaterials maintained the esthetic efficacy and reduced the cytotoxicity of in-office dental bleaching. *J Esthet Restor Dent*. 2021; 33(8): 1139-49.
95. Felipe Akabane ST, Danelon M, Nunes GP, Gruba AS, de Souza Costa CA, Caroline de Oliveira Duque C et al. Evaluation of the aesthetic effect, enamel microhardness and trans-amelodentinal cytotoxicity of a new bleaching agent for professional use containing trimetaphosphate and fluoride. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021; 114: 104225.
96. Soares DG, Ribeiro AP, Sacono NT, Coldebella CR, Hebling J, Costa CA. Transenamel and transdentinal cytotoxicity of carbamide peroxide bleaching gels on odontoblast-like MDPC-23 cells. *Int Endod J*. 2011; 44(2): 116-25.
97. Travassos AC, Torres CR, Borges AB, Barcellos DC. In vitro assessment of chemical activation efficiency during in office dental bleaching. *Oper Dent*. 2010; 35: 8.

98. Derdilopoulou FV, Zantner C, Neumann K, Kielbassa AM. Evaluation of visual and spectrophotometric shade analyses: a clinical comparison of 3758 teeth. *Int J Prosthodont.* 2007; 20: 414-6.
99. Paul S, Peter A, Pietrobon N, Hammerle CH. Visual and spectrophotometric shade analysis of human teeth. *J Dent Res.* 2002; 81: 578-82.
100. Pontes M, Gomes J, Lemos C, Leão RS, Moraes S, Vasconcelos B et al. Effect of bleaching gel concentration on tooth color and sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Oper Dent.* 2020; 45(3): 265-75.
101. Yao S, Yuan S, Xu J, Wang Y, Luo J, Hu S. A hydrogen peroxide sensor based on colloidal MnO₂/Na-montmorillonite. *Appl Clay Sci.* 2006; 33: 35-42.
102. de Souza Costa CA, Hebling J, Scheffel DL, Soares DG, Basso FG, Ribeiro AP. Methods to evaluate and strategies to improve the biocompatibility of dental materials and operative techniques. *Dent Mater.* 2014; 30(7): 769-84.
103. de Souza Costa CA. Biological aspects of dental material. *J Adhes Dent.* 2020; 22: 540-4.
104. Ruch JV, Lesot H, Bègue-Kirn C. Odontoblast differentiation. *Int J Dev Biol.* 1995; 39(1): 51-68.
105. Hanks CT, Fang D, Sun Z, Edwards CA, Butler WT. Dentin-specific proteins in MDPC-23 cell line. *Eur J Oral Sci.* 1998; 106(Suppl 1): 260-6.
106. Ching HS, Luddin N, Rahman IA, Ponnuraj KT. Expression of odontogenic and osteogenic markers in DPSCs and SHED: A Review. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2017; 12(1): 71-9.
107. Baldi3n PA, Velandia-Romero ML, Castellanos JE. Odontoblast-Like Cells Differentiated from Dental Pulp Stem Cells Retain Their Phenotype after Subcultivation. *Int J Cell Biol.* 2018; 2018: 6853189.
108. de Souza Costa CA, Hebling J, Hanks CT. Effects of light-curing time on the cytotoxicity of a restorative resin composite applied to an immortalized odontoblast-cell line. *Oper Dent.* 2003; 28(4): 365-70.
109. Lanza CR, de Souza Costa CA, Furlan M, Al3cio A, Hebling J. Transdental diffusion and cytotoxicity of self-etching adhesive systems. *Cell Biol Toxicol.* 2009; 25: 533-43.
110. Leite ML, Soares DG, de Oliveira Duque CC, Bordini EAF, Anovazzi G, Basso FG et al. Positive influence of simvastatin used as adjuvant agent for cavity lining. *Clin Oral Investig.* 2019; 23(9): 3457-3469.

111. Zimmer R, Leite ML, de Souza Costa CA, Hebling J, Anovazzi G, Klein-Junior CA et al. 2021. "Effect of time and temperature of air jet on the mechanical and biological behavior of a universal adhesive system". *Oper Dent*. Ahead of print, Accepted Manuscript. <https://doi.org/10.2341/20-038-L>.
112. Page B, Page M, Noel C. A new fluorometric assay for cytotoxicity measurements in-vitro. *Int J Oncol*. 1993; 3(3): 473-6.
113. de Fries R, Mitsuhashi M. Quantification of mitogen induced human lymphocyte proliferation: Comparison of alamarBlue assay to 3H-thymidine incorporation assay. *J Clin Lab Anal*. 1995; 9(2): 89-95.
114. Estay J, Angel P, Bersezio C, Tonetto M, Jorquera G, Peña M et al. The change of teeth color, whiteness variations and its psychosocial and self-perception effects when using low vs. high concentration bleaching gels: a one-year follow-up. *BMC Oral Health*. 2020; 20: 255.
115. Horsophonphong S, Sercia A, França CM, Tahayeri A, Reddy AP, Wilmarth PA et al. Equivalence of human and bovine dentin matrix molecules for dental pulp regeneration: proteomic analysis and biological function. *Arch Oral Biol*. 2020; 119: 104888.
116. Enrich-Essvein T, Benavides-Reyes C, Álvarez-Lloret P, Bolaños-Carmona MV, Rodríguez-Navarro AB, González-López S. Influence of de-mineralization process on chemical, microstructural, and mechanical properties of human and bovine dentin. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(3): 841-9.
117. Schmalz G, Hiller KA, Nunez LJ, Stoll J, Weis K. Permeability characteristics of bovine and human dentin under different pretreatment conditions. *J Endod*. 2001; 27(1): 23-30.
118. Teruel Jde D, Alcolea A, Hernández A, Ruiz AJ. Comparison of chemical composition of enamel and dentine in human, bovine, porcine and ovine teeth. *Arch Oral Biol*. 2015; 60(5): 768-75.
119. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: Structure, composition and mineralization. *Front Biosci*. 2011; 3: 711-35.
120. da Fonseca Roberti Garcia L, Pontes EC, Basso FG, Hebling J, de Souza Costa CA, Soares DG. Transdental cytotoxicity of resin-based luting cements to pulp cells. *Clin Oral Investig*. 2016; 20(7): 1559-66.
121. D'Alpino PHP, Moura GEDD, Barbosa SCA, Marques LA, Eberlin MN, Nascimento FD et al. Differential cytotoxic effects on odontoblastic cells induced by self-adhesive resin cements as a function of the activation protocol. *Dent Mater*. 2017; 33(12): 1402-15.