

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 31/07/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

PEDRO CAIO ALVES BARROS

**ANÁLISE DO PERFIL DE LIBERAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO
PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO POR DIFERENTES GÉIS
CLAREADORES DENTAIS**

2023

PEDRO CAIO ALVES BARROS

**ANÁLISE DO PERFIL DE LIBERAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO PERÓXIDO DE
HIDROGÊNIO POR DIFERENTES GÉIS CLAREADORES DENTAIS**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Dentística. Linha de pesquisa: Diagnóstico, prevenção e tratamento de alterações dos tecidos dentais.

Orientador: Prof. Assoc. Carlos Rocha Gomes Torres

São José dos Campos

2023

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2023]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Barros, Pedro Caio Alves

Análise do perfil de liberação do princípio ativo peróxido de hidrogênio por diferentes géis clareadores dentais / Pedro Caio Alves Barros. - São José dos Campos : [s.n.], 2023.

68 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2023.

Orientador: Carlos Rocha Gomes Torres.

1. Célula de Franz. 2. Clareamento dental. 3. Peróxido de hidrogênio. 4. Princípio ativo. I. Torres, Carlos Rocha Gomes, orient. II. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. IV. Universidade Estadual Paulista (Unesp). V. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A presente pesquisa propõe entender melhor os mecanismos de difusão do principal agente clareador empregado nos consultórios. A compreensão da cinética química e dos mecanismos de ação do peróxido de hidrogênio irá permitir a otimização de agentes clareadores potencializando sua eficácia e segurança, e diminuindo os efeitos adversos aos pacientes submetidos à essa modalidade de tratamento.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This research proposes to better understand the diffusion mechanisms of the main bleaching agent used in dental offices. Understanding the chemical kinetics and mechanisms of action of hydrogen peroxide will allow the optimization of bleaching agents, enhancing their efficacy and safety, and reducing adverse effects for patients undergoing this treatment modality.

BANCA EXAMINADORA

Prof Dr. Carlos Rocha Gomes Torres (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa Dra. Natália Cortez Gutierrez

Universidade Braz Cubas (UBC)

Centro Universitário Braz Cubas

Campus de Mogi das Cruzes

Profa Dra. Alessandra Buhler Borges

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 31 de julho de 2023.

DEDICATÓRIA

À Deus pelo dom da vida concedido, pelas pessoas maravilhosas que colocou em meio a essa longa jornada terrena e por sempre estar junto nos momentos de maior dificuldade iluminando minhas decisões e escolhas.

Aos meus pais, **Alessandra Aparecida Alves Barros** e **Enos da Silva Barros**, por todo seu amor e dedicação, sempre acreditando em mim e nos meus sonhos, apoiando cada uma de minhas escolhas.

Às minhas avós **Ana Alves** e **Catarina Barros** pelo carinho e cuidado que sempre tiveram.

À minha querida amiga e eterna duplinha, **Ana Carolina Ferreira Bonafé**, e ao grande amigo, **Jefferson Pires da Silva Júnior**, por todo carinho e apoio incondicional, indispensáveis nos inúmeros desafios para a conclusão de mais essa etapa na minha vida.

Aos queridos alunos das Turmas 66 do curso Integral e T3 do curso Vespertino de Odontologia, por darem propósito à minha formação e a oportunidade de aprendermos e crescermos juntos em cada dia de nosso convívio.

Ao companheirinho Liu por seu amor sempre incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Unesp, na pessoa da diretora do Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos, Profa Assoc. Rebeca Di Nicoló e do vice-diretor Prof. Assoc. Cláudio Antônio Talge Carvalho.

Ao programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal, coordenado pelo Prof. Adj Alexandre Luiz Souto Borges.

Ao meu orientador, Prof. Assoc. Carlos Rocha Gomes Torres, pela dedicação do seu tempo e paciência ao longo desses 6 anos de trabalho, desde a graduação até o encerramento desse ciclo que foi o mestrado acadêmico.

À banca examinadora, Profa. Assoc. Alessandra Buhler Borges e Profa. Dra. Natália Cortez Gutierrez, por terem aceitado de maneira solícita o convite para minha defesa.

Aos professores do Departamento de Odontologia Restauradora - Dentística, Maria Filomena Rocha Lima Huhtala, Taciana Marco Ferraz Canepelle e César Rogério Pucci pelos ensinamentos e toda contribuição no meu aprendizado. Em especial aos professores Sérgio Eduardo de Paiva Gonçalves, por seu apoio incondicional ao longo de minha formação, servindo sempre como inspiração docente e de desenvolvimento pessoal; e Eduardo Bresciani, pelas inúmeras oportunidades de aprendizado clínico e crescimento profissional, sem esquecer da humildade e empatia pelo próximo.

Às técnicas do Departamento de Odontologia Restauradora, Evelyn Requena e Josiana Maria, pela amizade, confiança e convívio diário, sempre dispostas a ajudar e a conversar sobre os mais diversos assuntos que tangenciam o curso de mestrado.

Às secretárias dos Departamentos de Odontologia Restauradora, e de Materiais Odontológicos e Prótese, respectivamente Liliane Franchitto e Juliane Damasceno, pela receptividade e boa vontade na resolução de problemas burocráticos e de aquisição de materiais de pesquisa.

À Secretaria de Pós-Graduação, em especial a Sandra Cordeiro, por sua ajuda em todas as etapas ao longo do curso, sempre se empenhando para solucionar dúvidas, atuando de modo a facilitar nossa jornada.

Aos meus colegas e amigos de pós-graduação da dentística, Jefferson Júnior, Maria Holanda, Roseli Freitas, Amanda Matuda, Sabrina Moecke, Taiana Paola Prado Wrzesinski, Gabriela Chagas, Victor Bottesini, Rafael Mendonça, Luís Felipe, Matheus

Costa, Marcella Batista, Juliana Benace, Letícia Nazario, Luana Souza, Ítalo Cardoso, Adrielle Andrade, Vanessa Faria e Ana Paula Mafetano. Agradeço imensamente pelo nosso intenso convívio diário, criando e fortalecendo laços, sempre estimulando uns aos outros nas dificuldades, compartilhando os bons momentos e confraternizando cada uma de nossas conquistas.

Aos meus amigos que também são minha família e como irmãos para mim. Ao Diogo Dias, Paulo Gabriel, Mateus Santos, Ana Bonafé, Brenda Soares, Maria Gabriela Martins, Gabriel Cirone, Beatriz Simões, Maiara Mello, Maria Júlia, Victor Brigatto, Keila Ferrari, Davi Sanches. Por sempre estarem presentes quando mais precisei, me apoiando em cada fase da minha vida.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da Bolsa de Mestrado no período de 01/02/2023 a 09/08/2023.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (Capes) – Código de Financiamento 001.

"Quando você se dedica em voar mais alto, você terá que esperar que os tempos difíceis superem a diversão. Chega ao ponto em que você começa a acreditar que se não for difícil, se não for árduo, você não está dando tudo de si. No entanto, sem qualquer rima ou razão, de vez em quando, algo divertido simplesmente acontece. É essa diversão que continua nos movendo para frente." Tooru Oikawa

RESUMO

Barros PCA. Análise do perfil de liberação do princípio ativo peróxido de hidrogênio por diferentes géis clareadores dentais [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2023

O objetivo desse estudo foi analisar o perfil de liberação do princípio ativo peróxido de hidrogênio por diferentes géis clareadores no decorrer do período de aplicação. Para tal diferentes géis clareadores à base de peróxido de hidrogênio para uso na técnica em consultório foram levados à câmara doadora de uma célula de difusão vertical (célula Franz). Foi empregado como meio de difusão uma membrana de éster de celulose com porosidade de 100-500 Daltons. A câmara receptora foi preenchida com água ultrapura. Os seguintes géis foram testados: Whiteness HP (FGM), Whiteness HP Blue (FGM), Whiteness HP Automix (FGM), Potenza Bianco (PHS do Brasil), Opalescence Boost (Ultradent), e Pola Office Plus (SDI); solução de peróxido 35% controle. O peróxido de hidrogênio liberado pelo gel se difundiu através da membrana e se misturou com a água na câmara receptora. Uma amostra de 40µl foi coletada da câmara receptora a cada 5 min, durante 45 minutos e foi repostado o mesmo volume de 40 µl em água ultrapura. A concentração de peróxido na amostra (mg/ml) foi determinada em triplicata a cada momento, utilizando um espectrofotômetro leitor de microplacas e reagente enzimático. A normalidade e homoscedasticidade dos dados foram avaliadas pelos testes de Shapiro-Wilk e Levene. Os dados de quantidade acumulada de peróxido foram submetidos ao teste de análise de variância ANOVA a 2 fatores (tipo de gel x tempo) e teste de Tukey. Para todas as análises foi adotado um nível de significância de 5%. Diferenças significativas foram observadas para os fatores agente clareador ($p=0,0001$) e tempo ($p=0,0001$), assim como para a interação entre eles ($p=0,0001$). Os resultados do teste de Tukey para o fator agente clareador quanto à quantidade cumulativa de peróxido foram: WHPB-14,04(6,60)a, WHP-19,51(8,61)b, WHPA-23,20(10,48)c, POP-26,53(11,13)d, PB-28,29(10,99)de, OPB-31,03(11,81)e, Controle-79,12(32,27)f. Para o fator tempo, em minutos, os resultados foram: 5-9,64(6,70)a, 10-17,42(11,60)b, 15-24,03(16,86)c, 20-29,50(20,44)d, 25-33,93(23,00)e, 30-38,41(25,83)f, 35-41,52(27,32)fg, 40-44,11(28,47)gh, 45-46,50(29,72)h. Os resultados do teste ANOVA de medidas repetidas mostraram diferenças significativas ($p=0,00$) em relação a concentração inicial e final de peróxido para os fatores agente clareador, momento de leitura e para a interação entre eles. Agentes clareadores com maior concentração inicial de peróxido de hidrogênio apresentaram maior liberação cumulativa do ingrediente ativo; a liberação de peróxido de hidrogênio de diferentes géis clareadores ocorre de maneira gradual em relação ao tempo de aplicação, porém essa liberação não ocorre de maneira constante.

Palavras-chave: Célula de Franz; clareamento dental; peróxido de hidrogênio; princípio ativo.

ABSTRACT

Barros PCA. Analysis of the release profile of the active ingredient hydrogen peroxide by different tooth whitening gels [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2023

The aim of this study was to analyze the release profile of the active ingredient hydrogen peroxide by different bleaching gels over the course of the application period. For this purpose, different bleaching gels based on hydrogen peroxide for use in the in-office technique were taken to the donor chamber of a vertical diffusion cell (Franz cell). A cellulose ester membrane with a porosity of 100-500 Daltons was used as diffusion medium. The receiving chamber was filled with ultrapure water. The following gels were tested: Whiteness HP (FGM), Whiteness HP Blue (FGM), Whiteness HP Automix (FGM), Potenza Bianco (PHS do Brasil), Opalescence Boost (Ultradent), and Pola Office Plus (SDI); 35% peroxide control solution. The hydrogen peroxide released by the gel diffused through the membrane and mixed with the water in the receiving chamber. A 40µl sample was collected from the receiving chamber every 5 min for 45 minutes and the same volume of 40 µl was replaced in ultrapure water. The peroxide concentration in the sample (mg/ml) was determined in triplicate at each time point, using a microplate reader spectrophotometer and enzymatic reagent. Data normality and homoscedasticity were evaluated using the Shapiro-Wilk and Levene tests. Accumulated amount of peroxide data was submitted to 2-way ANOVA test of variance (type of gel x time) and Tukey's test. For all analyses, a significance level of 5% was adopted. Significant differences were observed for the factors bleaching agent ($p=0.0001$) and time ($p=0.0001$), as well as for the interaction between them ($p=0.0001$). The results of the Tukey test for the bleaching agent factor regarding the cumulative amount of peroxide were: WHPB-14.04(6.60)a, WHP-19.51(8.61)b, WHPA-23.20(10.48)c, POP-26.53(11.13)d, PB-28.29(10.99)de, OPB-31.03(11.81)e, Control-79.12(32.27) f. For the time factor, in minutes, the results were: 5-9.64(6.70)a, 10-17.42(11.60)b, 15-24.03(16.86)c, 20-29.50(20.44)d, 25-33.93(23.00)e, 30-38.41(25.83)f, 35-41.52(27.32)fg, 40-44, 11(28.47)gh, 45-46.50(29.72)h. The results of the repeated measures ANOVA test showed significant differences ($p=0.00$) in relation to the initial and final peroxide concentration for the factors bleaching agent, reading time and the interaction between them. Bleaching agents with a higher initial concentration of hydrogen peroxide showed a greater cumulative release of the active ingredient; The release of hydrogen peroxide from different whitening gels occurs gradually in relation to the application time, but this release does not occur constantly.

Keywords: Franz cell; dental bleaching; hydrogen peroxide; active ingredient.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Processo de Titulação	36
Figura 2 – Componentes da Célula de difusão de Franz	38
Figura 3 –Coleta das amostras de cada gel clareador.....	42
Figura 4 – Leitura das amostras por espectrofotometria	44
Figura 5 – Médias de quantidade cumulativa de peróxido para todos os grupos nos diferentes intervalos de tempo	48
Figura 6 – Médias de concentração de peróxido de hidrogênio nos agentes clareadores, no início e no final do procedimento	49

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
3 PROPOSIÇÃO	33
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	34
4.1 Delineamento experimental.....	34
4.1.1 Unidade experimental.....	34
4.1.2 Fatores em estudo	34
4.1.3 Variáveis de respostas	34
4.2 Avaliação inicial da concentração de peróxido no gel clareador	35
4.3 Preparo da célula de difusão de Franz.....	37
4.4 Divisão dos grupos experimentais.....	38
4.5 Análise da liberação do princípio ativo pelos géis	41
4.6 Mensuração da concentração final de peróxido no gel.....	42
4.7 Mensuração da concentração de peróxido nas amostras coletadas	43
4.8 Análise estatística.....	45
5 RESULTADOS	46
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS	59

1 INTRODUÇÃO

A busca pela beleza e estética é um aspecto comum da cultura humana, sendo a aparência do sorriso um aspecto chave nesse contexto. Isso explica por que o clareamento dentário é uma das modalidades de tratamento odontológico que tem sido cada vez mais procurada no dia a dia dos consultórios. Ter dentes brancos é considerada uma característica atraente e desejável, podendo ter impactos positivos na autoestima, autoconfiança e bem-estar emocional de uma pessoa (Guth, Bacon, 2010.; Kovacevic Pavicic et al., 2020., 2019.). O clareamento dentário é uma técnica utilizada para modificar a cor dos dentes, reduzindo ou eliminando manchas e descolorações (van der Geld et al., 2007; Lecocq, Truong Tan Trung, 2014.). Ele pode ser realizado pela técnica caseira supervisionada ou em consultório.

O peróxido de hidrogênio é o princípio ativo mais comumente empregado na formulação dos agentes clareadores disponíveis comercialmente para a técnica em consultório. (Marshall et al., 1995; Duque et al., 2014.). Em virtude do pequeno tamanho de sua molécula, é capaz de penetrar nos espaços intercristalinos do esmalte, atingir a dentina e eventualmente podendo alcançar o tecido pulpar (Ying et al., 2004.). Ao entrar em contato com a estrutura dentária se decompõe e resulta na formação de espécie reativas de oxigênio (ROS), também conhecidas como radicais livres. Esses radicais são capazes de promover a oxidação e quebra dos grupamentos cromóforos das moléculas que conferem cor aos dentes, tornando os tecidos mais claros (Bach et al., 1996.; Kawamoto, Tsujimoto, 2004.; Kwon, Wertz, 2015.; McEvoy, 1989.; Rodríguez-Martínez et al., 2019.; Watts, Addy, 2001.). Embora o efeito clareador seja desejável, a ação dos radicais livres sobre o tecido pulpar pode causar irritação e inflamação, ainda que de baixa intensidade e curta duração (Fugaro et al., 2004.). O agente clareador também pode afetar a estrutura cristalina do esmalte dental, resultando em desmineralização que promove queda de dureza e aumento de rugosidade superficial (Cvikl et al., 2016; Magalhães et al., 2012.).

Para que possa ser aplicado sobre os dentes, os agentes clareadores são disponibilizados na forma de gel. Isso é importante para evitar que o material escorra ou se espalhe para outras áreas da boca e promova irritações dos tecidos moles, garantindo que fique em contato com os dentes por tempo suficiente para obter o

resultado desejado (Allen, Zanowiak, 2014; Alqahtani, 2014.). A consistência de gel é obtida pela adição de agentes espessantes às soluções de peróxido. Estes podem ser orgânicos e inorgânicos, sendo os mais comuns as moléculas de polímero aniônico sintético com alto peso molecular, derivados do ácido acrílico, como os carbômeros. Quando o pH do meio em que se encontram as cadeias poliméricas é neutralizado, elas se expandem e se entrelaçam, imobilizando os solventes, como a água e o próprio peróxido de hidrogênio, mantendo-os presos dentro de um labirinto tridimensional. Além dos polímeros, são ainda bastante utilizados espessantes inorgânicos como a sílica. Trata-se de diminutas partículas de dióxido de silício sem carga elétrica, mas que se atraem por meio de forças de Van de Waals, formando cadeias em forma de corrente que se entrelaçam e imobilizam os solventes, resultando na consistência de gel. Embora os mecanismos de espessamento variem muito entre os diferentes tipos de espessantes, eles têm em comum o fato de imobilizarem os solventes para promoverem a viscosidade característica de um gel.

Ao se aplicar o gel clareador sobre os dentes, o princípio ativo, que é o peróxido de hidrogênio, precisa deixar a rede formada pelo espessante e se difundir para o interior do esmalte. Ou seja, além de proporcionar a viscosidade necessária para a manipulação clínica, o gel precisa liberar o agente ativo de forma satisfatória e em uma velocidade adequada. Pesquisas recentes mostraram que mesmo ao se utilizar géis contendo concentrações iguais de peróxido, efeitos clareadores diferentes foram observados (Alqahtani et al., 2020; Borges et al., 2015.) . Além do pH do gel, outros fatores que influenciaram esse efeito foi o tipo de espessante e a viscosidade do gel (Torres et al., 2022.). Géis mais viscosos tendem a produzir um efeito clareador menor (Kwon et al., 2018.). A hipótese levantada é que de alguma forma o princípio ativo, embora presente, fique retido dentro do gel, deixando de penetrar no tecido alvo (Torres et al., 2022.).

A quantificação da liberação do princípio ativo é tida como essencial na avaliação da efetividade e controle de qualidade de produtos para aplicação tópica na indústria farmacêutica, como cremes, pomadas e géis, quer seja na pele ou mucosa. A metodologia mais comumente empregada nesse processo utiliza um dispositivo denominado “célula de difusão vertical” ou “célula Franz” (Bolla et al., 2020; Das et al., 2013; Fang et al., 2003; Hamed et al., 2018; Hussain Shah et al., 2013; Javaid et al.,

2008; M. Jelvehgari et al., 2006; el Laithy, El-Shaboury, 2002; Ruiz Martinez et al., 2007; Salamanca et al., 2018^a, 2018b; Singh et al., 2013; Tas et al., 2003.).

Contudo, em odontologia, são muito raras as análises dessa propriedade quando se analisa a efetividade dos agentes clareadores. Até onde foi possível verificar da literatura publicada, somente dois estudos do mesmo grupo de pesquisadores realizou essa análise para géis experimentais (Kaewpinta et al., 2018a., 2018b.). Eles demonstraram que certas formulações apresentavam uma liberação do peróxido mais rápida do que outras, estando essa velocidade diretamente relacionada ao efeito clareador observado. Contudo, pouco se sabe quanto à velocidade da liberação do princípio ativo para os géis comercialmente disponíveis.

Além do espessante, os géis clareadores também possuem outros ingredientes, como substâncias alcalinas para ajuste de pH, corantes, surfactantes, umectantes, dentre outros, que podem interferir na liberação dos princípios ativos. Porém, o efeito de cada substância na liberação dos princípios ativos também é desconhecido. Além disso, ao se adquirir um produto, a formulação exata não é declarada, sendo um segredo da indústria.

Dessa maneira, compreender a dinâmica de liberação do princípio ativo dos géis clareadores pode ajudar a compreender os efeitos observados, além de contribuir para uma análise da previsibilidade de ação do produto.

7 CONCLUSÃO

Perante os resultados obtidos neste estudo, podemos concluir que:

- O tipo de gel clareador testado e a presença de espessante em sua composição impactam na maior ou menor liberação de peróxido de hidrogênio;
- Agentes clareadores com maior concentração inicial de peróxido de hidrogênio apresentaram uma maior liberação cumulativa do ingrediente ativo;
- A liberação de peróxido de hidrogênio de diferentes géis ocorre de maneira gradual em relação ao tempo de aplicação;
- A liberação de peróxido de hidrogênio não ocorre de maneira constante, ou linear, em relação ao tempo.

REFERÊNCIAS*

Acuña ED, Parreiras SO, Favoreto MW, Cruz GP, Gomes A, et al. In-office bleaching with a commercial 40% hydrogen peroxide gel modified to have different pHs: Color change, surface morphology, and penetration of hydrogen peroxide into the pulp chamber. *J Esthet Restor Dent*. 2022 Mar;34(2):322-327. doi: 10.1111/jerd.12453. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30790402.

Alkahtani R, Stone S, German M, Waterhouse P. A review on dental whitening. *J Dent*. 2020 Sep;100:103423. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103423. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32615235

Allen LV, Zanolwiak P. Pharmaceutical Dosage Forms. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* Weinheim: Wiley; 2014. p. 1–45. ISBN 9783527306732. doi: 10.1002/14356007.a19_241.pub2.

Alqahtani MQ. Tooth-bleaching procedures and their controversial effects: A literature review. *Saudi Dent J*. 2014 Apr;26(2):33-46. doi: 10.1016/j.sdentj.2014.02.002. Epub 2014 Mar 12. PMID: 25408594; PMCID: PMC4229680.

Bach RD, Ayala PY, Schlegel HB. A reassessment of the bond dissociation energies of peroxides. an ab initio study. *J Am Chem Soc*. 1996.118(50):12758–65. doi: 10.1021/ja961838i.

Baratieri, L.N. et al. *Odontologia Restauradora - Fundamentos e Técnicas*. Sao Paulo: Livraria e Editora Santos, 2010.

Barkat Ali Khan. Basics of pharmaceutical emulsions: A review. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2011 Dec; 525(25):2715-2725. doi: 10.5897/AJPP11.698.

Bartlett DW, Walmsley AD. Home bleaching. *Dent Update*. 1992 Sep;19(7):287-8, 290. PMID: 1303364.

Bauminger BB. Micro method for manual analysis of true glucose in plasma without deproteinization. *J Clin Pathol*. 1974 Dec;27(12):1015-7. doi: 10.1136/jcp.27.12.1015. PMID: 4452743; PMCID: PMC475577.

Bolla PK, Clark BA, Juluri A, Cheruvu HS, Renukuntla J. Evaluation of Formulation Parameters on Permeation of Ibuprofen from Topical Formulations Using Strat-M® Membrane. *Pharmaceutics*. 2020 Feb 13;12(2):151. doi: 10.3390/pharmaceutics12020151. PMID: 32069850; PMCID: PMC7076669.

* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [cited 2020 Jan 20]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Borges AB, Zanatta RF, Barros AC, Silva LC, Pucci CR, Torres CR. Effect of hydrogen peroxide concentration on enamel color and microhardness. *Oper Dent*. 2015 Jan-Feb;40(1):96-101. doi: 10.2341/13-371-L. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25136902.

Bowen WR, Welfoot JS. Modelling of membrane nanofiltration—pore size distribution effects. *Chem Eng Sci*. 2002 Apr;57(8):1393–407. doi: 10.1016/S0009-2509(01)00412-2.

Bronaugh RL, Stewart RF. Methods for in vitro percutaneous absorption studies IV: The flow-through diffusion cell. *J Pharm Sci*. 1985 Jan;74(1):64-7. doi: 10.1002/jps.2600740117. PMID: 3981421.

Carvalho FSR, Verde MML, Viana KF, Bezerra TMM, Fonseca SGDC, et al. Pharmacological Characterization and Raman Spectroscopy Evaluation of Oral and Maxillofacial Surgery-Related Carnoy'S Solution Modified by Different Viscosity Agents. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Nov 1;20(11):3335-3339. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.11.3335. PMID: 31759357; PMCID: PMC7063025.

Cavalli V, Silva BGD, Berger SB, Marson FC, Tabchoury CPM, Giannini M. Decomposition Rate, pH, and Enamel Color Alteration of At-Home and In-Office Bleaching Agents. *Braz Dent J*. 2019 Jul 22;30(4):385-396. doi: 10.1590/0103-6440201902484. PMID: 31340230.

Chattaraj SC, Swarbrick J, Kanfer I. A simple diffusion cell to monitor drug release from semi-solid dosage forms. *Int J Pharm*. 1995 Jun; 120(1) 119–124. doi: 10.1016/0378-5173(94)00426-6

Cvikl B, Lussi A, Moritz A, Flury S. Enamel Surface Changes After Exposure to Bleaching Gels Containing Carbamide Peroxide or Hydrogen Peroxide. *Oper Dent*. 2016 Jan-Feb;41(1):E39-47. doi: 10.2341/15-010-L. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26449590.

Das B, Nayak AK, Nanda U. Topical gels of lidocaine HCl using cashew gum and Carbopol 940: preparation and in vitro skin permeation. *Int J Biol Macromol*. 2013 Nov;62:514-7. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.09.049. Epub 2013 Oct 4. PMID: 24099938.

Diamantoglou M, Lemke HD, Vienken J. Cellulose-ester as membrane materials for hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 1994 Jul;17(7):385-91. PMID: 7806425.

Dourado Pinto AV, Carlos NR, Amaral FLBD, França FMG, Turssi CP, Basting RT. At-home, in-office and combined dental bleaching techniques using hydrogen peroxide: Randomized clinical trial evaluation of effectiveness, clinical parameters and enamel mineral content. *Am J Dent*. 2019 Jun;32(3):124-132. PMID: 31295393.

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 Jul;18(6):1631-7. doi: 10.1007/s00784-013-1147-4. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24264642.

Fang JY, Hwang TL, Leu YL. Effect of enhancers and retarders on percutaneous absorption of flurbiprofen from hydrogels. *Int J Pharm*. 2003 Jan 16;250(2):313-25. doi: 10.1016/s0378-5173(02)00540-9. PMID: 12527159.

Frysh H, Goldstein RE, Garber DA. *Complete Dental Bleaching*. 1st ed. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc; 1995. 25–33 p.

Fugaro JO, Nordahl I, Fugaro OJ, Matis BA, Mjör IA. Pulp reaction to vital bleaching. *Oper Dent*. 2004 Jul-Aug;29(4):363-8. PMID: 15279473.

Van der Geld P, Oosterveld P, Van Heck G, Kuijpers-Jagtman AM. Smile attractiveness. Self-perception and influence on personality. *Angle Orthod*. 2007 Sep;77(5):759-65. doi: 10.2319/082606-349. PMID: 17685777.

de Geus JL, Wambier LM, Kossatz S, Loguercio AD, Reis A. At-home vs In-office Bleaching: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oper Dent*. 2016 Jul-Aug;41(4):341-56. doi: 10.2341/15-287-LIT. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27045285.

Gonçalves MLL, Tavares ACDS, Mota ACCD, Penna LAP, Deana AM, Bussadori SK. In-Office Tooth Bleaching for Adolescents Using Hydrogen Peroxide-Based Gels: Clinical Trial. *Braz Dent J*. 2017 Nov-Dec;28(6):720-725. doi: 10.1590/0103-6440201701516. PMID: 29211128.

Guo J-H, Skinner GW, Harcum WW, Barnum PE. Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers. *Pharm Sci Technol Today*. 1998 Sep;1(6):254–61. doi: 10.1016/S1461-5347(98)00072-8.

Guth É, Bacon W. [Smile in self-representation and self-esteem]. *Orthod Fr*. 2010 Dec;81(4):323-9. French. doi: 10.1051/orthodfr/2010033. Epub 2010 Dec 10. PMID: 21144473.

Hamed R, AbuRezeq A, Tarawneh O. Development of hydrogels, oleogels, and bigels as local drug delivery systems for periodontitis. *Drug Dev Ind Pharm*. 2018 Sep;44(9):1488-1497. doi: 10.1080/03639045.2018.1464021. Epub 2018 May 7. PMID: 29669437.

Hannig C, Willenbücher S, Becker K, Mahony C, Attin T. Recovery of peroxides in saliva during home bleaching--influence of smoking. *J Oral Rehabil*. 2006 Jul;33(7):533-41. doi: 10.1111/j.1365-2842.2005.01579.x. PMID: 16774513.

Hannig C, Zech R, Henze E, Dorr-Tolui R, Attin T. Determination of peroxides in saliva--kinetics of peroxide release into saliva during home-bleaching with

Whitestrips and Vivastyle. *Arch Oral Biol.* 2003 Aug;48(8):559-66. doi: 10.1016/s0003-9969(03)00102-x. PMID: 12828984.

Hannig C, Zech R, Henze E, Dreier S, Attin T. Peroxide release into saliva from five different home bleaching systems in vivo. *Am J Dent.* 2005 Feb;18(1):13-8. PMID: 15810475.

Hassel AJ, Johanning M, Grill S, Schröder J, Wahl HW, Corcodel N, Klotz AL, Rammelsberg P, Zenthöfer A. Changes of tooth color in middle and old age: A longitudinal study over a decade. *J Esthet Restor Dent.* 2017 Nov 12;29(6):459-463. doi: 10.1111/jerd.12334. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28858417.

Hussain Shah SN, Hussain T, Ullah Khan I, Asghar S, Shahzad Y. Formulation study of topically applied lotion: in vitro and in vivo evaluation. *Bioimpacts.* 2013;3(1):11-9. doi: 10.5681/bi.2013.006. Epub 2013 Jan 26. PMID: 23678465; PMCID: PMC3648906.

Ito Y, Otsuki M, Tagami J. Effect of pH conditioners on tooth bleaching. *Clin Exp Dent Res.* 2019 Feb 19;5(3):212-218. doi: 10.1002/cre2.172. PMID: 31249701; PMCID: PMC6585585.

Javaid KA, Al-Shadfan EA, Hussein SA. Evaluation of in Vitro Release of Diclofenac Sodium Formulated Gels through Diffusion Cell. *Journal of Pharmaceutical Research.* 2009 Oct; 8(4): 202. doi: 10.18579/jpcrkc/2009/8/4/79705.

Jelvehgari M, Siahi-Shadbad MR, Azarmi S, Martin GP, Nokhodchi A. The microsp sponge delivery system of benzoyl peroxide: preparation, characterization and release studies. *Int J Pharm.* 2006 Feb 3;308(1-2):124-32. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.11.001. Epub 2005 Dec 15. PMID: 16359833.

Joiner A, Luo W. Tooth colour and whiteness: A review. *J Dent.* 2017 Dec;67S:S3-S10. doi: 10.1016/j.jdent.2017.09.006. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28928097.

Joscelyne SM, Trägårdh G. Membrane emulsification — a literature review. *J Memb Sci.* 2000.169(1):107–17. doi: 10.1016/S0376-7388(99)00334-8.

Kaewpinta A, Khongkhunthian S, Chaijareenont P, Okonogi S. Preparation and characterization of rice gels containing tooth bleaching agent. *Drug Discov Ther.* 2018a;12(5):275-282. doi: 10.5582/ddt.2018.01057. PMID: 30464158.

Kaewpinta A, Khongkhunthian S, Chaijareenont P, Okonogi S. Tooth whitening efficacy of pigmented rice gels containing carbamide peroxide. *Drug Discov Ther.* 2018b;12(3):126-132. doi: 10.5582/ddt.2018.01023. PMID: 29998993.

Kawamoto K, Tsujimoto Y. Effects of the hydroxyl radical and hydrogen peroxide on tooth bleaching. *J Endod.* 2004 Jan;30(1):45-50. doi: 10.1097/00004770-200401000-

00010. PMID: 14760908.

Klang V, Schwarz JC, Matsko N, Rezvani E, El-Hagin N, Wirth M, Valenta C. Semi-solid Sucrose Stearate-Based Emulsions as Dermal Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*. 2011 May 30;3(2):275-306. doi: 10.3390/pharmaceutics3020275. PMID: 24310496; PMCID: PMC3864235.

Kovacevic Pavicic D, Kolceg M, Lajnert V, Pavlic A, Spalj S. Changes in quality of life induced by tooth whitening are not influenced by global self-esteem: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Odontology*. 2020 Jan;108(1):143-151. doi: 10.1007/s10266-019-00442-6. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31289971.

Kovacevic Pavicic D, Pavlic A, Kinkela Devcic M, Lajnert V, Spalj S. Tooth Color as a Predictor of Oral Health-Related Quality of Life in Young Adults. *J Prosthodont*. 2019 Apr;28(4):e886-e892. doi: 10.1111/jopr.12666. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29086473.

Kwon SR. *Tooth Whitening*. Cham: Springer International Publishing; 2016. 21–29 p. ISBN 978-3-319-38847-2. doi: 10.1007/978-3-319-38849-6.

Kwon SR, Pallavi F, Shi Y, Oyoyo U, Mohraz A, Li Y. Effect of Bleaching Gel Viscosity on Tooth Whitening Efficacy and Pulp Chamber Penetration: An In Vitro Study. *Oper Dent*. 2018 May/Jun;43(3):326-334. doi: 10.2341/17-099-L. PMID: 29676980.

Kwon SR, Wertz PW. Review of the Mechanism of Tooth Whitening. *J Esthet Restor Dent*. 2015 Sep-Oct;27(5):240-57. doi: 10.1111/jerd.12152. Epub 2015 May 13. PMID: 25969131.

El Laithy HM, El-Shaboury KM. The development of Cutina lipogels and gel microemulsion for topical administration of fluconazole. *AAPS PharmSciTech*. 2002;3(4):E35. doi: 10.1208/pt030435. PMID: 12916929; PMCID: PMC2751344.

Lecocq G, Truong Tan Trung L. Smile esthetics: calculated beauty? *Int Orthod*. 2014 Jun;12(2):149-70. English, French. doi: 10.1016/j.ortho.2014.03.015. Epub 2014 May 14. PMID: 24835014.

Lee CH, Moturi V, Lee Y. Thixotropic property in pharmaceutical formulations. *J Control Release*. 2009 Jun 5;136(2):88-98. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.02.013. Epub 2009 Feb 27. PMID: 19250955.

Magalhães JG, Marimoto AR, Torres CR, Pagani C, Teixeira SC, Barcellos DC. Microhardness change of enamel due to bleaching with in-office bleaching gels of different acidity. *Acta Odontol Scand*. 2012 Mar;70(2):122-6. doi: 10.3109/00016357.2011.600704. Epub 2011 Jul 25. PMID: 21780968.

Marshall MV, Cancro LP, Fischman SL. Hydrogen peroxide: a review of its use in dentistry. *J Periodontol*. 1995 Sep;66(9):786-96. doi: 10.1902/jop.1995.66.9.786. PMID: 7500245.

McEvoy SA. Chemical agents for removing intrinsic stains from vital teeth. II. Current techniques and their clinical application. *Quintessence Int*. 1989 Jun;20(6):379-84. PMID: 2756093.

McKinnon BT, Avis KE. Membrane filtration of pharmaceutical solutions. *Am J Hosp Pharm*. 1993 Sep;50(9):1921-36. PMID: 8135243.

Mondelli J. *Estética E Cosmética Em Clínica Integrada Restauradora*. 2^a. Quintessence; 2018.

Moraru I, Tuculină M, Bătăiosu M, Gheorghiuță L, Diaconu O. Whitening non vital teeth - a case report. *Curr Health Sci J*. 2012 Jul;38(3):132-5. Epub 2012 Sep 19. PMID: 24778849; PMCID: PMC3945272.

Ng SF, Rouse JJ, Sanderson FD, Meidan V, Eccleston GM. Validation of a static Franz diffusion cell system for in vitro permeation studies. *AAPS PharmSciTech*. 2010 Sep;11(3):1432-41. doi: 10.1208/s12249-010-9522-9. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20842539; PMCID: PMC2974154.

Nicoll WD, Smith AF. Stability of Dilute Alkaline Solutions of Hydrogen Peroxide. *Ind Eng Chem*. 1955 Dec;47(12):2548-54. doi: 10.1021/ie50552a051.

Parisio G, Stocchero M, Ferrarini A. Passive Membrane Permeability: Beyond the Standard Solubility-Diffusion Model. *J Chem Theory Comput*. 2013 Dec 10;9(12):5236-46. doi: 10.1021/ct400690t. Epub 2013 Nov 6. PMID: 26592263.

Pereira R, Corado D, Silveira J, Alves R, Mata A, Marques D. Dental prophylaxis influence in tooth color assessment-Clinical study. *J Esthet Restor Dent*. 2020 Sep;32(6):586-592. doi: 10.1111/jerd.12593. Epub 2020 May 12. PMID: 32400106.

do Carmo Públio J, Zeczkowski M, Burga-Sánchez J, Ambrosano GMB, Groppo FC, Aguiar FHB, Lima DANL. Influence of different thickeners in at-home tooth bleaching: a randomized clinical trial study. *Clin Oral Investig*. 2019 May;23(5):2187-2198. doi: 10.1007/s00784-018-2613-9. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30280326.

Pusch W, Walch A. Membrane structure and its correlation with membrane permeability. *J Memb Sci*. 1982 Apr;10(2-3):325-60. doi: 10.1016/S0376-7388(00)81417-9.

Qaiser AA, Hyland MM, Patterson DA. Control of polyaniline deposition on microporous cellulose ester membranes by in situ chemical polymerization. *J Phys Chem B*. 2009 Nov 12;113(45):14986-93. doi: 10.1021/jp9038336. PMID: 19888765.

Remington T. *The Science and Practice of Pharmacy*. 21st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Rezende M, Ferri L, Kossatz S, Loguercio AD, Reis A. Combined Bleaching Technique Using Low and High Hydrogen Peroxide In-Office Bleaching Gel. *Oper Dent*. 2016 Jul-Aug;41(4):388-96. doi: 10.2341/15-266-C. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26919081.

Rodrigues JA, Oliveira GP, Amaral CM. Effect of thickener agents on dental enamel microhardness submitted to at-home bleaching. *Braz Oral Res*. 2007 Apr-Jun;21(2):170-5. doi: 10.1590/s1806-83242007000200013. PMID: 17589654.

Rodríguez-Martínez J, Valiente M, Sánchez-Martín MJ. Tooth whitening: From the established treatments to novel approaches to prevent side effects. *J Esthet Restor Dent*. 2019 Sep;31(5):431-440. doi: 10.1111/jerd.12519. Epub 2019 Aug 25. PMID: 31448534.

Ruiz Martinez MA, López-Viota Gallardo J, de Benavides MM, de Dios García López-Duran J, Gallardo Lara V. Rheological behavior of gels and meloxicam release. *Int J Pharm*. 2007 Mar 21;333(1-2):17-23. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.09.045. Epub 2006 Sep 30. PMID: 17056213.

Runge SW, Shelton KR, Melton SA, Moran WM. Maintaining the ionic permeability of a cellulose ester membrane. *J Biochem Biophys Methods*. 2005 Sep 30;64(3):200-6. doi: 10.1016/j.jbbm.2005.07.003. PMID: 16112200.

Salamanca CH, Barrera-Ocampo A, Lasso JC, Camacho N, Yarce CJ. Franz Diffusion Cell Approach for Pre-Formulation Characterisation of Ketoprofen Semi-Solid Dosage Forms. *Pharmaceutics*. 2018 Sep 5;10(3):148. doi: 10.3390/pharmaceutics10030148. PMID: 30189634; PMCID: PMC6161298.

Sesto Cabral ME, Ramos AN, Cabrera CA, Valdez JC, González SN. Equipment and method for in vitro release measurements on topical dosage forms. *Pharm Dev Technol*. 2015;20(5):619-25. doi: 10.3109/10837450.2014.908308. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25318476.

Shafiei M, Balhoff M, Hayman NW. Chemical and microstructural controls on viscoplasticity in carbopol hydrogel. *Polymer (Guildf)*. 2018 Mar;139:44–51. doi: 10.1016/j.polymer.2018.01.080.

Silva BG, Gouveia THN, da Silva MAP, Ambrosano GMB, Aguiar FHB, Lima DANL. Evaluation of home bleaching gel modified by different thickeners on the physical properties of enamel: An in situ study. *Eur J Dent*. 2018 Oct-Dec;12(4):523-527. doi: 10.4103/ejd.ejd_352_17. PMID: 30369797; PMCID: PMC6178682.

Singh MP, Nagori BP, Shaw NR, Tiwari M, Jhanwar B. Formulation Development & Evaluation of Topical Gel Formulations Using Different Gelling Agents and Its

Comparison with Marketed Gel Formulation. *International Journal of Pharmaceutical Erudition*. 2013 Nov;3(3):1–10.

Slaska B, Liebman AI, Kukleris D. Restoration of Fluorosis Stained Teeth: A Case Study. *Dent Clin North Am*. 2015 Jul;59(3):583-91. doi: 10.1016/j.cden.2015.03.003. Epub 2015 May 21. PMID: 26140966.

Tas C, Ozkan Y, Savaser A, Baykara T. In vitro release studies of chlorpheniramine maleate from gels prepared by different cellulose derivatives. *Farmaco*. 2003 Aug;58(8):605-11. doi: 10.1016/S0014-827X(03)00080-6. PMID: 12875891.

Torres C. *Modern Operative Dentistry*. Cham: Springer International Publishing; 2020. ISBN 978-3-030-31771-3. doi: 10.1007/978-3-030-31772-0.

Torres C, Moecke SE, Mafetano A, Cornélio LF, Di Nicoló R, Borgesd AB. Influence of Viscosity and Thickener on the Effects of Bleaching Gels. *Oper Dent*. 2022 May 1;47(3):E119-E130. doi: 10.2341/20-309-L. PMID: 35649221.

Ucko DA. *Química Para as Ciências da Saúde: Uma Introdução à Química Geral, Orgânica*. 2ª. São Paulo - SP - Brasil: Editora Manole LTDA; 1992.

Vieira-Junior WF, Gouveia THN, Silva BG, Bueno VCPS, Aguiar FHB, Lima DANL. Toothpaste Use Protocol with Dental Bleaching for a Conservative Treatment: Case Reports. *Contemp Clin Dent*. 2017 Oct-Dec;8(4):637-641. doi: 10.4103/ccd.ccd_192_17. PMID: 29326518; PMCID: PMC5754988.

Vigata M, Meinert C, Hutmacher DW, Bock N. Hydrogels as Drug Delivery Systems: A Review of Current Characterization and Evaluation Techniques. *Pharmaceutics*. 2020 Dec 7;12(12):1188. doi: 10.3390/pharmaceutics12121188. PMID: 33297493; PMCID: PMC7762425.

Vlachou MD, Rekkas DM, Dallas PP, Choulis NH. Development and in vitro evaluation of griseofulvin gels using Franz diffusion cells. *Int. J. Pharm*. 1992 Apr; 82:47-52. doi: 10.1016/0378-5173(92)90070-I.

Wang Q, Meng Q, Meng J. Minimally invasive esthetic management of dental fluorosis: a case report. *J Int Med Res*. 2020 Oct;48(10):300060520967538. doi: 10.1177/0300060520967538. PMID: 33121307; PMCID: PMC7607159.

Watts A, Addy M. Tooth discolouration and staining: a review of the literature. *Br Dent J*. 2001 Mar 24;190(6):309-16. doi: 10.1038/sj.bdj.4800959. PMID: 11325156.

Wijetunga CL, Otsuki M, Hiraishi N, Luong MN, Tagami J. Effect of pH of bleaching agent on tooth bleaching action in vitro. *Dent Mater J*. 2021 May 29;40(3):566-572. doi: 10.4012/dmj.2020-191. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33456029.

Yang R, Wei T, Goldberg H, Wang W, Cullion K, Kohane DS. Getting Drugs Across Biological Barriers. *Adv Mater*. 2017 Oct;29(37):10.1002/adma.201606596. doi: 10.1002/adma.201606596. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28752600; PMCID: PMC5683089.

Ying D, Chuah GK, Hsu CY. Effect of Er:YAG laser and organic matrix on porosity changes in human enamel. *J Dent*. 2004 Jan;32(1):41-6. doi: 10.1016/s0300-5712(03)00138-6. PMID: 14659717.