



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

MARIELLE SATO KAWANO

**O USO DO DIAMINO FLUORETO DE PRATA NO
CONTROLE DA CÁRIE PRECOCE SEVERA DA INFÂNCIA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Piracicaba

2017

MARIELLE SATO KAWANO

**O USO DO DIAMINO FLUORETO DE PRATA NO
CONTROLE DA CÁRIE PRECOCE SEVERA DA INFÂNCIA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Odontologia
de Piracicaba da Universidade Estadual de
Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de
Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Marinês Nobre dos Santos Uchôa

Coorientador: Ms. Emerson Tavares de Sousa

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE
CURSO APRESENTADO PELA ALUNA
MARIELLE SATO KAWANO E ORIENTADA PELA
PROF. DR. MARINÊS NOBRE DOS SANTOS
UCHÔA.

Piracicaba

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

K179u Kawano, Marielle Sato, 1993-
O uso do diamino fluoreto de prata no controle da cárie precoce severa da infância : uma revisão de literatura / Marielle Sato Kawano. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Marinês Nobre dos Santos Uchôa.
Coorientador: Emerson Tavares de Sousa.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Pré-escolares. 2. Cárie dentária. 3. Cárie dentária - Prevenção. 4. Cárie dentária - Tratamento. 5. Cariostáticos. I. Nobre dos Santos, Marinês, 1956-. II. Sousa, Emerson Tavares de, 1990-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.

Informações adicionais complementares

Palavras-chave em inglês:

Preschoolers

Dental caries

Dental caries - Prevention

Dental caries - Treatment

Cariostatic agents

Área de concentração: Odontopediatria

Titulação: Cirurgião-Dentista

Data de entrega do trabalho definitivo: 02-10-2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Soraia Raquel Sato Kawano e Roberto Mitsuo Kawano, por sempre me apoiarem e acreditarem nas minhas decisões, além de tornar possível o sonho de realizar este curso.

Ao meu irmão Gabriel Hisao Sato Kawano, que esteve sempre presente em minha vida.

À minha família que sempre me apoiou e incentivou a seguir essa carreira que escolhi.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pois sem Ele nada seria possível.

À minha mãe Soraia Raquel Sato Kawano e meu pai Roberto Mitsuo Kawano, que sempre estiveram presentes mesmo com toda a distância de casa. Obrigada por acreditarem no meu potencial e me incentivarem a atingir os meus objetivos. Muito obrigada por todo apoio, carinho e cuidado. Sem vocês nada seria possível.

Aos meus avôs maternos Mario Sato e Helena Sato e aos meus avôs paternos Hisao Kawano e Tumie Kawano por todo ensinamento, carinho e mimos.

À minha prima Christie Aya Mori que me ajudou com os textos em inglês muito obrigada por toda ajuda.

À toda a minha família que me apoiou e incentivou a seguir minha carreira.

Às minhas amigas e companheiras de república Ana Carolina Vergueiro Miranda, Loreta Rossato, Marília Esteves Vacari, Maite Tikami, Mariana Valerio Pallone, Tainá Queiroz dos Santos e Thais Escobar Fava que foram minha família nesse tempo vivido em Piracicaba. Muito obrigada por todos esses anos de convivência. Que esses 5 anos sejam os primeiros de uma longa amizade.

À todos meus amigos da turma 57 que compartilharam essa caminhada comigo. Muito obrigada pelo companheirismo, saibam que sempre estarão guardados em minha memória com muito carinho.

À minha orientadora Profa. Dra. Marinês Nobre Dos Santos Uchôa, pois sem ela esse trabalho não existiria. E por todo conhecimentos passado nesses anos de ensino e dias de clínica.

Ao meu coorientador Emerson Tavares de Sousa que sem ele esse trabalho jamais sairia. Muito obrigada por todas suas horas de dedicação, paciência e disponibilidade para me ensinar e ajudar.

À todos os demais professores e professoras presentes em minha formação. Muito obrigada por todo ensinamento. Serei eternamente grata.

Por último, à Faculdade de Odontologia de Piracicaba e a Universidade Estadual de Campinas, pelo privilégio e orgulho de estudar nessa instituição.

RESUMO

Dentro da vasta gama de terapêuticas indicadas para o tratamento e prevenção da cárie dentária, o diamino fluoreto de prata emerge como uma forma não convencional e estritamente indicada. Atualmente, seu sucesso clínico e laboratorial tem atraído os olhares de diversos pesquisadores e também de clínicos, que buscam nesse material, uma opção terapêutica adicional para paralisar a doença cárie e reduzir complicações como pulpite e perda dentária. Portanto, o objetivo desse trabalho foi explorar, por meio de uma revisão de literatura, os aspectos relacionados ao uso do diamino fluoreto de prata no tratamento da cárie severa da infância. O diamino fluoreto de prata possui ação bactericida, evita a formação do biofilme, promove a remineralização de lesões de cárie ativas por meio da formação de fluorapatita e de depósitos de fluoreto de cálcio, além de proteger a superfície dentinária da degradação do colágeno. O uso deste produto é indicado para pacientes com alta atividade de cárie, que não respondem bem a outras formas de tratamento. Além disso, o diamino fluoreto de prata possui as vantagens de ser seguro, de baixo custo, efetivo, não-invasivo, e de fácil e rápido uso. Um ponto questionável é o escurecimento da superfície afetada, ou seja, o produto pode causar alguma insatisfação estética. Estudos clínicos recentes têm demonstrado a efetividade do diamino fluoreto de prata em programas de monitoramento e controle de cárie dentária. Dessa forma, considerando os aspectos envolvidos no diagnóstico e manejo clínico dos pacientes com cárie precoce da infância, o diamino fluoreto de prata é um material que tem bastante potencial terapêutico e que deve ser indicado em situações específicas no controle da doença cárie.

Palavras-chave: Pré-escolares. Cárie dentária. Cárie dentária - Prevenção. Cárie dentária - Tratamento. Cariostáticos.

ABSTRACT

Among the wide range of indicated therapies for treatment and prevention of dental caries, the silver diamine fluoride is considered an unconventional and strictly indicated form. Nowadays, the clinical and laboratory successes of silver diamine fluoride have attracted the eyes of several researchers and clinicians who seek in this material an additional therapeutic option to paralyze cavities, and to reduce complications such as pulpitis, and tooth loss. Therefore, the objective of this work is to explore by a literature review, aspects related to the use of silver diamine fluoride in the treatment of severe childhood caries. Silver diamine fluoride has a bactericidal action, prevents the biofilm formation, promotes enamel remineralization through the formation of fluorapatite and calcium fluoride deposits, and protects the dentin surface from degradation of collagen. The use of this product is indicated for patients with a high number of cavitated lesions, which do not respond well to other forms of treatment. In addition, the silver diamine fluoride has the advantages of being safe, inexpensive, effective, non-invasive which are all easy and quick to use. A questionable point is the darkening of the affected surface, which may cause some aesthetic dissatisfaction. Recent clinical studies have demonstrated the effectiveness of silver diamine fluoride in dental cavities monitoring and control programs. Thus, considering the aspects involved in the diagnosis and clinical management of patients with early childhood cavities, silver diamine fluoride is a material that has great therapeutic potential and should be indicated in specific situations in the control of caries lesion.

Keywords: Preschoolers. Dental Caries. Dental caries – Prevention. Dental caries – Treatment. Cariostatic agents.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 PROPOSIÇÃO	14
2.1 Objetivo Geral.....	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 Diamino Fluoreto de Prata: Mecanismo de Ação	15
<i>Efeitos do diamino fluoreto de prata na superfície dental mineralizada:</i>	<i>15</i>
<i>Efeitos do diamino fluoreto de prata na superfície orgânica da dentina:</i>	<i>17</i>
<i>Efeitos do diamino fluoreto de prata na superfície bacteriana:</i>	<i>18</i>
3.2 Diamino Fluoreto de Prata: Efetividade Clínica e Indicações	19
3.3 Passos clínicos para uso do diamino fluoreto de prata	21
4 DISCUSSÃO	23
5 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma doença biofilme-açúcar-dependente que provoca destruição progressiva da parte mineral dos dentes, resultante do desequilíbrio entre os processos dinâmicos de desmineralização e remineralização (Sheiellan e James, 2014). Em crianças menores de 6 anos, a doença cárie é denominada cárie precoce na infância, sendo caracterizada pela presença de uma ou mais superfícies afetadas. Tais superfícies podem ser cavitadas ou não, perdidas pela doença cárie ou apenas preenchidas por material restaurador. Em crianças menores de 3 anos qualquer sinal de cárie é indicativo de cárie severa na infância (AAPD, 2008).

Este padrão de cárie representando um problema de saúde pública à medida que pode destruir a dentição primária, culminando em dor, infecção aguda, insuficiências nutricionais e problemas de fala e aprendizagem (Parisotto et al., 2012). Além disso, tem sido evidenciado que existe um aumento na ansiedade, perda de sono, e redução significativa da qualidade de vida dos pacientes acometidos (Arora et al., 2011). Em populações socialmente desfavorecidas e dependentes do Sistema Único de Saúde, a alta prevalência da doença causa um aumento significativo nos custos do tratamento e ainda causam um aumento de demanda por serviços cada vez mais especializados (Casamassimo et al., 2010).

Do ponto de vista epidemiológico, a cárie dentária é a doença crônica mais comum da infância, sendo considerada um dos maiores problemas em saúde bucal no Brasil e no mundo (Pitts et al., 2011). Nas últimas décadas, tem-se notado o declínio da doença cárie, muitas vezes associado ao amplo uso de compostos fluoretados. Entretanto, grupos de indivíduos continuam apresentando alta atividade da doença (Ferreira et al., 2007; Eckert et al., 2010), principalmente na faixa etária de 2-5 anos (Dye et al., 2010). Esse processo, denominado polarização da cárie dentária, pode ser explicado pela extensa variabilidade dos fatores de risco envolvidos no processo de desenvolvimento e progressão da lesão de macha branca até a lesão cavitada (Parisotto et al., 2012).

De forma geral, o risco de cárie é mutável e está condicionado a fatores de ordem biológica, comportamental, social e ambiental. Esses fatores interagem simultaneamente e promovem o desenvolvimento da doença (Pitts et al. 2017). Do ponto de vista biológico, a alteração da homeostase dos tecidos mineralizados dentais pode acontecer devido ao inadequado fluxo salivar e composição inorgânica salivar,

sobreposição de microorganismos cariogênicos, exposição insuficiente ao flúor, alteração de componentes imunológicos. Do ponto de vista comportamental, social e ambiental, o risco de desenvolvimento de novas lesões de cárie é aumentado pela: alta ingestão de alimentos cariogênicos provenientes de dietas ricas em açúcares fermentáveis, escolaridade da mãe, pobreza ou privação social, e higiene oral deficiente (Anil et al. 2017; Kumar et al., 2016). Além disso, é importante salientar que na classificação do risco do paciente, a experiência passada de cárie é um fator preponderante e de grande valor clínico no processo de tomada de decisões (Hall-Scullin et al., 2017).

Na clínica de Odontopediatria, o controle de lesões de cárie deve considerar o indivíduo dentro de um contexto multidimensional, valendo-se da premissa que o procedimento restaurador isolado não paralisa a doença. Portanto, o planejamento do tratamento deve envolver o uso de indicadores de risco para classificar o perfil do paciente em relação a progressão de lesões e até mesmo a longevidade das restaurações dentárias, e também o mapeamento e controle de lesões de cárie (AAPD, 2014).

A avaliação dos fatores de risco do paciente é utilizada para quantificar a susceptibilidade individual a doença. Essa avaliação é importantíssima para promover um tratamento centrado no processo de adoecimento (fator etiológico) e não no resultado dela (lesão de cárie). Portanto, torna-se mais racional a escolha do tratamento, seja ele preventivo ou restaurador (Young e Featherstone, 2013). Atualmente, existem instrumentos que estão disponíveis para facilitar e sistematizar a avaliação de risco de cárie em crianças. Dentre estes, cita-se o instrumento proposto pela Associação Americana de Odontopediatria (AAPD, 2014), direcionado para maiores e menores de 6 anos. Esse instrumento classifica o paciente em baixo, moderado e alto risco, e de forma prática, torna mais fácil a individualização do tratamento.

Em crianças com cárie severa da infância, o tratamento muitas vezes é complexo e envolve modificação de atitudes que perpassam o âmbito escolar e familiar, que muitas vezes é difícil de controlar clinicamente. Portanto, tratar pacientes com cárie severa na infância é um desafio para o clínico, que deve balancear todos os aspectos envolvidos no tratamento para um melhor sucesso clínico (Ramos-Gomez et al., 2010). Em Odontopediatria, pacientes com alta atividade da doença cárie normalmente são incluídos em um ciclo inicial de adequação do meio bucal. Essa fase

objetiva a redução da atividade da doença por meio de uma série de procedimentos clínicos como, por exemplo, aplicação tópica de flúor, instrução de higiene oral, restaurações com cimento de ionômero de vidro, endodontias, exodontias (Garcia et al., 2015).

Em pacientes com dentes cavitados, frequentemente, é comum a remoção inicial de tecido cariado com a posterior inserção de um cimento de ionômero de vidro ou cimento de óxido de zinco e eugenol até que o paciente esteja controlado o suficiente para receber uma restauração definitiva (Frencken et al., 2012). Esse procedimento é simples e de baixo custo. Após a fase de adequação é feita a reabilitação dos dentes que foram afetados pela doença, devolvendo a forma, função e estética. Por outro lado, em casos específicos, o uso desse tipo de terapia não é facilmente exequível. Ressalta-se, por exemplo, casos em que o paciente possui um número significativo de lesões cavitadas em dentina (risco extremo da cárie), comportamento aversivo, pacientes com lesões cariosas em que não é possível tratar em uma visita, e paciente sem acesso a tratamento odontológico (Horst et al., 2016).

Dentro das terapêuticas indicadas para o tratamento e prevenção da cárie dentária, o diamino fluoreto de prata emerge como uma forma não convencional e estritamente indicada. O diamino fluoreto de prata possui ação bactericida, evita a formação do biofilme, promove a remineralização dentária por meio da formação de fluorapatita e protege a superfície dentinária da degradação do colágeno (Rosenblatt et al., 2009; Zhao et al., 2017). O uso do produto é indicado para pacientes com alto risco e atividade de cárie, sem comprometimento pulpar, e que não respondem bem a outras formas de tratamento (Deutsch, 2016). Além disso, o diamino fluoreto de prata possui as vantagens de ser seguro, de baixo custo, efetivo, não-invasivo, e de fácil e rápido uso. Um ponto questionável é o escurecimento da superfície afetada, ou seja, o produto pode causar alguma insatisfação estética.

Estudos clínicos recentes têm demonstrado a efetividade do diamino fluoreto de prata em programas de monitoramento e controle de cárie dentária. Atualmente, seu sucesso clínico tem atraído os olhares de diversos pesquisadores e também de clínicos, que buscam nesse material, uma opção terapêutica adicional para paralisar a doença cárie e reduzir complicações como pulpite e perda dentária. Dessa forma, considerando os aspectos envolvidos no diagnóstico e manejo clínico dos pacientes com cárie precoce na infância, essa revisão de literatura objetivou

abordar aspectos relacionados ao uso do diamino fluoreto de prata no tratamento da cárie precoce na infância.

2 PROPOSIÇÃO

2.1 Objetivo Geral

- ✓ Abordar, por meio de uma revisão de literatura, aspectos relacionados ao uso do diamino fluoreto de prata no tratamento da cárie precoce severa na infância.

2.2 Objetivos Específicos

- ✓ Descrever o mecanismo de ação do material;
- ✓ Discutir sobre a efetividade clínica do material;
- ✓ Abordar as indicações e contraindicações do material em pré-escolares;
- ✓ Descrever os passos clínicos para uso do diamino fluoreto de prata

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Diamino Fluoreto de Prata: Mecanismo de Ação

O diamino fluoreto de prata é um composto químico ($\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$) que contém em sua formulação principal íons prata e o fluoreto. De forma geral, o flúor em altas concentrações pode inibir a formação de biofilme a partir da ligação do fluoreto com componentes celulares bacterianos e dessa forma influenciar no mecanismo enzimático relacionado aos carboidratos e absorção de açúcar (Buzalaf et al, 2011). A prata, por outro lado, possui ação bactericida e evita a formação de biofilme, já o flúor possui a função de remineralizar o dente através da formação de depósitos de fluoreto de cálcio e também de fluorapatita (May et al, 2016).

Atualmente, não existe um consenso a respeito do mecanismo de ação exato do diamino fluoreto de prata. Contudo, resultados de estudos *in vitro* e também *in vivo* tornam possível a suposição do efeito desse material na superfície dentária mineralizada (esmalte e dentina), na superfície orgânica da dentina e na superfície bacteriana (Zhao et al, 2017).

Efeitos do diamino fluoreto de prata na superfície dental mineralizada:

O diamino fluoreto de prata, quando em contato com a superfície dental cariada, reage com a hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) do esmalte e da dentina. Esse processo ocorre em ambiente básico e culmina na formação de produtos como fluoreto de cálcio, fosfato de prata e amoníaco monohidratado (Rosenblatt et al., 2009). Tal reação é mostrada na Figura 1 seguir:



Figura 1: Reação da hidroxiapatita com a solução de diamino fluoreto de prata em meio básico resultando nos produtos como fluoreto de cálcio, fosfato de prata e amoníaco monohidratado.

Fonte: Elaborado por Emerson Tavares de Sousa.

O fluoreto de cálcio, produto da reação anterior, em ambiente ácido é dissociado em íons cálcio e flúor. Como mostrado na Figura 2:

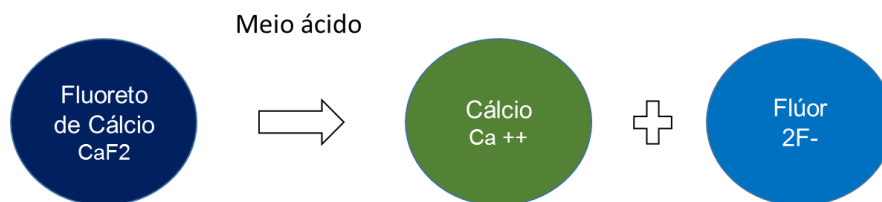


Figura 2: Reação em meio ácido da dissociação do fluoreto de cálcio em íons cálcio e flúor.

Fonte: Elaborado por Emerson Tavares de Sousa.

Por fim, a hidroxiapatita presente no esmalte e dentina dental liga-se aos íons flúor disponíveis e formam a fluorapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$). Expressa pela seguinte reação (Figura 3):

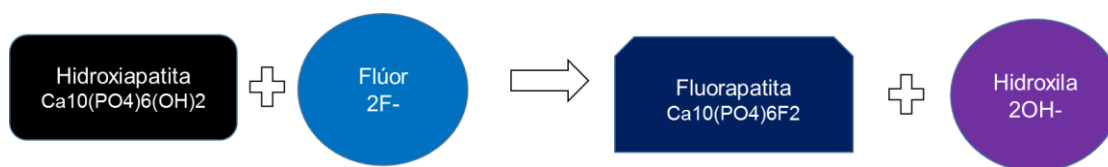


Figura 3: Reação da hidroxiapatita com o fluoreto para formar a fluorapatita.

Fonte: Elaborado por Emerson Tavares de Sousa.

No estudo de Suzuki et al., (1974) foi demonstrado que após a aplicação do diamino fluoreto de prata 38%, o fluoreto penetrou em até 20 μm no esmalte; a prata, por sua vez, foi detectada à 10 μm da superfície do esmalte. Além disso, esse mesmo estudo identificou que o fluoreto de cálcio e o fosfato de prata formado é consumido num período de 10 e uma semana, respectivamente. Modelos experimentais *in vitro* em que o diamino fluoreto de prata 38% é aplicado e os blocos de esmalte são submetidos a desafios cariogênicos demonstram que a profundidade da lesão de cárie formada é menor quando comparada a um controle negativo (Klein et al., 1999; Rosas et al., 2014).

Na superfície da dentina desmineralizada, foi observado que após a aplicação do diamino fluoreto de prata a 29% e subsequente desafio cariogênico (biofilme + sacarose), a dentina tratada apresentava menor perda de cálcio e fósforo, e maior absorção de flúor que o grupo controle (Knight et al., 2009). Utilizando uma concentração maior (diamino fluoreto de prata a 38%), Chu et al., (2012) e Mei et al.,

(2013a) encontraram resultados similares. No estudo de Mei et al. (2013b) blocos de dentina tratados com diamino fluoreto de prata a 38% tiveram a perda mineral de lesões cariosas reduzida após um desafio cariogênico biológico (biofilme) de 7 dias.

Em relação ao poder de penetração do material e sua capacidade de atuar como um agente ativo na prevenção da progressão da lesão de cárie, foi comprovado que blocos de dentina tratados com diamino fluoreto de prata a 38% apresentavam profundidade de lesão reduzida (Mei et al., 2013a) e uma camada altamente mineralizada de cerca de 150 μm (Mei et al., 2014). Além disso, no estudo de Chu e Lo (2008) foi concluído que após a aplicação de diamino fluoreto de prata a 38% em aplicações anuais, a microdureza foi mais alta na dentina superficial (50 μm), porém, em distâncias superiores a 200 μm da superfície da lesão, não houve diferença entre a dentina escurecida (crônica) pelo tratamento e a dentina com cárie ativa. Esses resultados sugerem que a remineralização promovida pelo material ajuda a melhorar as propriedades físicas da dentina até uma certa profundidade (200 μm).

Efeitos do diamino fluoreto de prata na superfície orgânica da dentina:

A dentina é composta por 10% de água, 20% de matriz orgânica e os outros 70% de mineral. Destes, a matriz orgânica equivale a 90% de colágeno do tipo I e os outros 10% equivalem à matriz de origem não colagênica. Estudos recentes tem demonstrado os efeitos do diamino fluoreto de prata na composição orgânica da dentina. Esses estudos foram desenvolvidos por uma equipe Chinesa (Mei et al.) e são focados na inibição da degradação da matriz de colágeno pela ação do diamino fluoreto de prata. Primeiro, os autores demonstraram que a concentração de 38% reduz de forma significativa a degradação do colágeno pelas metaloproteinases (MMPs) quando comparada com as concentrações de 30 e 12% (Mei et al., 2012). Em uma condição experimental diferente, na qual os blocos de dentina eram expostos a desafios cariogênicos (biofilme + sacarose) e tratados com diamino fluoreto de prata a 38%, foi concluído que o grupo tratado apresentava mais colágeno I intacto (Mei et al., 2013a). Além disso, a degradação do colágeno por catepsinas foi menor no grupo tratado com diamino fluoreto de prata que nos demais grupos, tratados com AgNO_3 ou NaF. Esse efeito mediado pelo diamino fluoreto de prata não é concentração dependente.

As metaloproteínas presentes na saliva e na matriz orgânica da dentina, são ativadas em meio ácido na dentina cariada. A MMP-8 (colagenases de neutrófilos) corta os tipos de colágeno intersticial I, II e III e é capaz de digerir outras moléculas de matriz extracelular e de matriz não extracelular. A MMP-2 (gelatinase A) e a MMP-9 (gelatinase B) não só degradam as moléculas de colágeno desnaturado como o colágeno tipo IV, mas também outras proteínas em menor grau. A cathepsina-B se divide nas extensões de coláctos não helicoidais de colágeno, e a Cathepsin-K pode catabolizar o colágeno e degradar a dentina (Mazzoni et al., 2015; Obermajer et al., 2008).

Efeitos do diamino fluoreto de prata na superfície bacteriana:

O fosfato de prata (Ag_3PO_4), produto da reação do diamino fluoreto de prata com a hidroxiapatita, reage com os grupamentos de amino dos aminoácidos bacterianos e nos grupos de tiol dos ácidos nucléicos bacterianos para formar aminoácidos e ácidos nucléicos de prata. Após a reação da prata com o DNA bacteriano (ácido nucléico) e com as proteínas (aminoácidos), ocorre uma modificação no metabolismo bacteriano que culmina na inibição da replicação do DNA bacteriano, da respiração celular procariótica, da síntese da parede celular e da divisão celular bacteriana. Dessa forma, ocorre um processo de morte celular das bactérias cariogênicas, além da inibição da formação do biofilme (Rosenblatt, et al., 2009).

Em relação aos efeitos do diamino fluoreto de prata na bactéria cariogênica, foi demonstrado que em um biofilme formado com *S. mutans*, o diamino fluoreto de prata mostrou uma excelente ação antibacteriana a uma concentração inibitória mínima de 0,12 $\mu\text{mol/mL}$. Além disso, inibiu completamente a aglutinação de *S. mutans* induzida por dextrano a uma concentração de 0,59 $\mu\text{mol/mL}$ (Suzuki et al., 1976). O diamino fluoreto de prata também promove uma inibição do metabolismo bacteriano do *S. mutans* que pode ser observado nas concentrações de 29% (Knight et al., 2005), 12 e 30% (de Almeida et al., 2011). Resultados de inibição bacteriana em espécies como *S. mutans*, *S. oralis* e *L. casei* nas concentrações de 12%, 16% e 30% demonstram o ampliado espectro do diamino fluoreto de prata. Esses achados evidenciam o potencial antibiótico do material em condições experimentais.

Estudos realizados em dentina humana demonstraram que após o tratamento com diamino fluoreto de prata, espécimes de dentina humana apresentam menor contagens de colônias e também um número maior de bactérias mortas quando comparados ao grupo controle. Esses resultados são significativos em modelos de biofilme composto por *S. mutans* e *A. naeslundii*, *S. mutans* e *L. acidophilus*, (Mei et al., 2013b) além de modelos de biofilme complexo formado por *S. mutans*, *S. sobrinus*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* e *A. naeslundii* (Mei et al., 2013a).

3.2 Diamino Fluoreto de Prata: Efetividade Clínica e Indicações

De forma geral, a atividade de cárie acontece como o produto de um desequilíbrio entre os diversos fatores de risco e protetores inerentes a vida dos indivíduos (Lee et al., 2015). O conhecimento desses fatores é primordial para entender o desenvolvimento da lesão de cárie em nível individual e também para propor a melhor opção terapêutica. Nessa lógica, a decisão terapêutica mais adequada para tratar o paciente infantil, deve ser um movimento racional, individualizado e baseado em evidências (Garcia et al., 2015).

Em crianças com cárie precoce na infância, o diamino fluoreto de prata vem sendo indicado para paralisar o processo de desenvolvimento de cárie, principalmente em caso de lesões de cárie ativa, cavitada e sem comprometimento pulpar. Além disso, a indicação do material envolve casos específicos de alta atividade de cárie, casos em que o tratamento é desafiador do ponto de vista médico ou comportamental, e/ou casos em que as lesões cariosas não podem ser tratadas em uma visita, e em casos em que a criança não tem acesso à serviços odontológicos (Horst, et al., 2016).

O diamino fluoreto de prata possui impacto significativo no tratamento de cárie aguda em crianças, reduzindo de forma significativa a incidência de novas lesões e promovendo a paralisação da lesão de cárie nos dentes decíduos. Esses resultados são demonstrados por ensaios clínicos randomizados realizados em pré-escolares com cárie severa da infância, como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1: Ensaios clínicos randomizados sobre a efetividade clínica do diamino fluoreto de prata em pré-escolares com cárie severa na infância.

Autor, ano	Protocolo	Resultados principais
Chu et al., 2002	Diamino fluoreto de prata a 38% aplicado uma vez ao ano	O diamino fluoreto de prata foi 1,84 vezes mais eficaz na paralização da lesão de cárie em dentina de dentes decíduos que o verniz de fluoreto de sódio.
Llodra et al., 2005	Diamino fluoreto de prata a 38% aplicado duas vezes ao ano	O incremento de cárie no grupo tratado com diamino fluoreto de prata foi 4,93 vezes menor em comparação ao grupo controle (sem tratamento).
Yee et al., 2009	1. Diamino fluoreto de prata a 38% associado ao ácido tânico aplicado uma vez ao ano, 2. Diamino fluoreto de prata a 38% aplicado uma vez ao ano, 3. Diamino fluoreto de prata a 12% aplicado uma vez ao ano.	O diamino fluoreto de prata a 38%, associado ou não ao ácido tânico, foi mais eficaz ($\pm 1,46$ vezes) que o diamino fluoreto de prata a 12% na paralização do processo de cárie em dentes decíduos.
Braga et al., 2009	1. Diamino fluoreto de prata 10% aplicado duas vezes no ano, em um intervalo de 1 semana. 2. Selante ionomérico para fóssulas e fissuras. 3. Escovação dental	O efeito do diamino fluoreto de prata é significativamente maior que a escovação e que o selante ionomérico. Entretanto, essa diferença é insignificante clinicamente após 18 meses.
Milgrom et al., 2017	1. Diamino fluoreto de prata 38% 2. Placebo	A inativação das lesões de cárie após duas semanas foi significativamente maior (Risco relativo: 17,3) no grupo tratado com diamino fluoreto de prata do que no grupo placebo.

A eficácia clínica do diamino fluoreto de prata, quando associada a sua praticidade e baixo custo, torna possível a utilização nas mais variadas situações clínicas, e mesmo em realidades com limitação de recursos e alta demanda de tratamento. Entretanto, ressalvas em relação ao uso e formulações devem ser feitas. Considerando os protocolos testados em ensaios clínicos controlados, o uso do diamino fluoreto de prata a 12% não demonstra efeito significativo na paralisação da

cárie em pré-escolares. Portanto, é recomendado o uso do diamino fluoreto de prata na concentração de 38%, pelo seu efeito cariostático significativo.

Em relação aos efeitos adversos, a evidência científica disponível ressalta o escurecimento dos dentes anteriores, por comprometer de forma significativa a estética do paciente (Crystal e Niederman, 2016). Esse aspecto é relevante quando se considera que percepção estética é um domínio da subjetividade humana que depende de vários fatores sociais, culturais e psicológicos. Na clínica infantil, essa avaliação deve envolver o entendimento do problema no contexto da criança e no contexto dos pais. Um estudo realizado em 431 crianças de quatro a cinco anos, concluiu que crianças têm percepções sociais negativas e auto percepções em relação à sua estética dentária alterada (Soares et al., 2015). No estudo de Crystal et al. (2017) foi demonstrado que 67% dos pais pensam ser esteticamente tolerável esse escurecimento nos dentes posteriores. Nos dentes anteriores, apenas 30% dos pais acharam a situação como esteticamente tolerável. Houve maior aceitação à medida que os tratamentos requeridos fossem mais complexos, por exemplo, se houvesse necessidade de anestesia geral e sedação. No estudo de Clemens et al. (2017) foi constatado que a aceitação dos pais foi positiva desde que houvesse a explicação do porquê da escolha do material. Portanto, os pais normalmente concordam com a terapia ao entenderem que o tratamento pode evitar procedimentos mais invasivos, tem segurança e eficácia clínica, e é indolor.

Em vista disso, o entendimento da autopercepção da criança e dos pais, numa avaliação individualizada, é extremamente importante para prever a expectativa do paciente e dos pais. Além disso, serve para indicar a modalidade de tratamento que melhor se adequa a realidade do paciente.

3.3 Passos clínicos para uso do diamino fluoreto de prata

No mercado brasileiro, três tipos de cariostáticos formulados com o princípio ativo do diamino fluoreto de prata são comumente comercializados. São eles: Cariestop® (Biodinâmica, Ibiporã), Ancarie® (Maquira, Maringá).

O Cariestop® e o Ancarie® foram encontrados disponíveis para venda nas concentrações de 12% e 30%. Tais concentrações são em relação a quantidade de diamino fluoreto de prata a cada 100 mL de produto.

O protocolo de tratamento com o diamino fluoreto de prata é dividido em:

- ✓ Tratamento de Choque: 1 aplicação semanal durante 4 semanas.
- ✓ Tratamento de Manutenção: 1 aplicação a cada 6 ou 12 meses

O protocolo de aplicação do diamino fluoreto de prata, de acordo com o fabricante, é demonstrado passo-a-passo a seguir:

1. Limpar ou fazer profilaxia da superfície dentária com água e pedra pomes;
2. Proteger os tecidos moles com vaselina ou isolamento absoluto;
3. Secar o elemento dentário e aplicar o produto por cerca de 1 a 4 minutos;
4. Lavar.

A duração da aplicação pode variar de 1 a 4 minutos de acordo com o fabricante do Cariestop® e Ancarie®. No entanto, é recomendado a aplicação do material por um período de 1-3 minutos, por ser o suficiente para o material agir na lesão.

É importante ressaltar que o isolamento da gengiva e mucosa é imprescindível durante o tratamento pois o produto causa reações irritantes ao tecido e pode causar manchamento. O isolamento deve ser feito aplicando-se vaselina na gengiva marginal do dente afetado na mucosa jugal, lábios e língua, ou seja, áreas susceptíveis ao contato com o diamino fluoreto de prata, ou por meio do isolamento absoluto. No entanto, se ocorrer contato do produto com a mucosa deve-se neutralizar o efeito do diamino fluoreto de prata com solução salina a 3%. Além disso, quando em contato com a pele e roupas, é recomendado lavar a superfície com água, amônia ou água oxigenada (Horst et al., 2016).

4 DISCUSSÃO

O diamino fluoreto de prata surgiu no mercado como uma proposta inovadora de tratamento para cárie aguda sem comprometimento pulpar. Esse tratamento tem como objetivo para deter o processo de cárie e, simultaneamente, prevenir a formação de novas lesões (Rosenblatt et al., 2009). Nessas circunstâncias, o diamino fluoreto de prata emerge como uma opção terapêutica adicional em Odontopediatria por suprir a necessidade de um grupo particular de pacientes que experimentam alta atividade da doença cárie. No contexto da Saúde Pública, o diamino fluoreto de prata tem potencial para reduzir agravos em saúde bucal a um custo muito baixo. Além disso, essa modalidade de tratamento é simples (sem grandes necessidades de treinamento), acessível (centavos por aplicação), rápida (1-4 minutos clínicos) e não invasiva.

Nos últimos anos, muitos pesquisadores têm investigado os possíveis efeitos do diamino fluoreto de prata nas superfícies do esmalte e dentina. De forma complementar, pesquisas de natureza clínica tem sido realizadas com o objetivo de entender como esse material interfere na dinâmica do processo de cárie e de investigar protocolos clínicos de aplicação que sejam efetivos do ponto de vista terapêutico e preventivo. Nesse contexto, a utilização do produto ainda é alvo de várias controvérsias em relação ao seu mecanismo de ação (como o diamino fluoreto de prata previne cárie?), ao método de uso (qual o método de uso mais eficaz?), assim como suas limitações clínicas (Peng et al., 2012).

Em relação ao seu mecanismo de ação, é possível demonstrar alguns dos efeitos do diamino fluoreto de prata na superfície dentária cariada. De forma geral, esses efeitos são pronunciados na composição inorgânica do esmalte e da dentina pela formação de fluorapatita, na composição orgânica da dentina por reduzir a degradação do colágeno, e na cariogenicidade do biofilme por inibir o metabolismo bacteriano e reduzir a formação do biofilme (Zhao et al., 2017).

Pesquisas *in vitro* tem indicado que o diamino fluoreto de prata interfere de forma significativa na microdinâmica bucal, por promover modificações no perfil mineral e orgânico do elemento dentário numa profundidade de até 200 µm (Chu e Lo, 2008). Essas modificações, que representam a paralização do processo de cárie, tem maior significado quando são medidos os efeitos de desafios cariogênicos na

manutenção da integridade dos tecidos dentais (efeito preventivo). Estudos realizados na superfície do esmalte (Klein et al., 1999; Rosas et al., 2014) e da dentina (Knight et al., 2009; Chu et al., 2012; Mei et al., 2013a, 2013b) demonstraram que o diamino fluoreto de prata fornece uma proteção adicional a essas superfícies após desafios cariogênicos.

Em relação aos efeitos do diamino fluoreto de prata no biofilme cariogênico, de forma geral, é relatado um possível efeito dos produtos da prata na inibição bacteriana. Entretanto, a literatura disponível (Suzuki et al., 1976; Knight et al., 2005; de Almeida et al., 2011; Chu et al., 2012; Mei et al., 2013a; Mei et al., 2013b) não considera situações complexas em que as amostras são inoculadas com biofilmes multiespécie, ou até mesmo situações em que o biofilme é produzido *in situ* (mais próximas da realidade clínica). Portanto, esse tipo de efeito deve ser melhor investigado em relação a sua significância clínica.

Clinicamente, o diamino fluoreto de prata ainda é pouco explorado. Existe um número limitado de trabalhos científicos que tenham investigado esse material de forma metodologicamente controlada e randomizada (Peng et al., 2012). Destes, destacam-se Chu et al. (2002), Llodra et al. (2005), Yee et al. (2009), Braga et al. (2009), e Milgrom et al. (2017) por terem sido realizados em pré-escolares. Todos esses estudos demonstraram que o diamino fluoreto de prata promove a paralização da lesão de cárie e adicionalmente reduz o incremento de cárie após um ano. Em relação aos protocolos de aplicação, é recomendada a concentração de 38%, por ser a única com eficácia clínica e laboratorial comprovadas (Horst et al., 2016).

No Brasil, o diamino fluoreto de prata é comercializado nas concentrações de 12% e 30%. É possível que essas concentrações promovam algum efeito na dinâmica do processo de cárie em pré-escolares. Entretanto, considerando que o desenvolvimento científico deve acompanhar a prática clínica, não existe evidência suficiente para propor a aplicação de produtos brasileiros. Frente a essa realidade, são necessários estudos clínicos bem conduzidos e com um número adequado de voluntários para investigar os efeitos de diferentes concentrações do diamino fluoreto de prata na paralização do processo de cárie, assim como o incremento de cárie após um ano.

Outra problemática de importância no contexto do uso clínico do diamino fluoreto de prata é o comprometimento estético causado pelo escurecimento da superfície dental afetada. Tal fato diminui a aceitação dos pais ou responsáveis na

escolha da técnica. Portanto, é importante que o cirurgião-dentista explique detalhadamente o protocolo de tratamento, elencando todos os aspectos positivos e negativos do tratamento.

5 CONCLUSÃO

O diamino fluoreto de prata, dentro de suas especificidades, pode ser considerado uma opção terapêutica para o tratamento da cárie severa na infância. Sua efetividade é comprovada por estudos laboratoriais *in vitro*, que demonstram os efeitos do diamino fluoreto de prata na superfície mineralizada (formação de fluorapatita), na composição orgânica da dentina (redução da degradação do colágeno) e na superfície bacteriana (morte celular e redução da formação do biofilme maduro). Clinicamente, o diamino fluoreto de prata, quando na concentração de 38%, causa redução significativa do incremento de cárie em avaliações longitudinais (após um ano de acompanhamento). O diamino fluoreto de prata é indicado para pacientes com alta atividade de cárie, que não toleram ou que não tem acesso a cuidados convencionais. Portanto, a prescrição desse material envolve um movimento racional de entendimento da realidade do paciente nas mais variadas dimensões (socioeconômicas, psicológicas, comportamentais e biológicas), qualificação do risco de cárie do paciente e expectativas do paciente e dos seus respectivos pais.

REFERÊNCIAS

1. AAPD. Definitions, Oral Health Policies and Clinical Guidelines. Definitions of Early Childhood Caries (ECC). AAPD Ref Man. 2008;36(6):50-52.
2. AAPD. Guideline on Caries-risk Assessment and Management for Infants, Children, and Adolescents. AAPD Ref Man. 2014;37(6):132-139.
3. Anil S, Anand PS. Early Childhood Caries: Prevalence, Risk Factors, and Prevention. *Front Pediatr*. 2017;5:157.
4. Arora A, Scott JA, Bhole S, Do L, Schwarz E, Blinkhorn AS. Early childhood feeding practices and dental caries in preschool children: a multi-centre birth cohort study. *BMC Public Health*. 2011;11:28.
5. Braga MM, Mendes FM, De Benedetto MS, Imparato JC. Effect of silver diamine fluoride on incipient caries lesions in erupting permanent first molars: a pilot study. *Journal of Dentistry for Children* 2009;76(1):28-33.
6. Buzalaf MA, Pessan JP, Honório HM, ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci*. 2011;22:97-114.
7. Casamassimo PS, Thikkurissy S, Edelstein BL, Maiorini E. Beyond the dmft. The human and economic cost of early childhood caries. *J Am Dent Assoc*. 2009;140:650-657.
8. Chu CH, Lo ECM, Lin HC. Effectiveness of Silver Diamine Fluoride and Sodium Fluoride Varnish in Arresting Dentin Caries in Chinese Pre-school Children. *J Dent Res*. 2002;81(11):767-770.
9. Chu CH, Lo ECM. Promoting caries arrest in children with silver diamine fluoride: a review. *Oral Health Prev Dent*. 2008;6(4):315-321.
10. Chu CH, Mei L, Seneviratne CJ, Lo EC. Effects of silver diamine fluoride on dentine carious lesions induced by *Streptococcus mutans* and *Actinomyces naeslundii* biofilms. *Int J Paediatr Dent*. 2012;22(1):2-10.
11. Clemens J, Gold J, Chaffin J. Effect and acceptance of silver diamine fluoride treatment on dental caries in primary teeth. *J Public Health Dent*. 2017;2017.
12. Crystal YO, Janal MN, Hamilton DS, Niederman R. Parental perceptions and acceptance of silver diamine fluoride staining. *J Am Dent Assoc*. 2017;148(7):510-518.

13. Crystal YO, Niederman R. Silver Diamine Fluoride Treatment Considerations in Children's Caries Management. *Pediatr Dent*. 2016;38(7):466-471.
14. de Almeida LF, Cavalcanti YW, Valenca A. In vitro antibacterial activity of silver diamine fluoride in different concentrations. *Acta Odontol Latinoam* 2011;24(2):127-131.
15. Deutsch A. An alternate technique of care using silver fluoride followed by stannous fluoride in the management of root caries in aged care. *Spec Care Dentist*. 2016;36(2):85-92.
16. Dye BA, Arevalo O, Vargas CM. Trends in paediatric dental caries by poverty status in the United States, 1988-1994 and 1999-2004. *Int J Paediatr Dent*. 2010;20(2):132-143.
17. Eckert GJ, Jackson R, Fontana M. Sociodemographic variation of caries risk factors in toddlers and caregivers. *Int J Dent*. 2010;2010.
18. Ferreira SH, Béria JU, Kramer PF, Feldens EG, Feldens CA. Dental caries in 0- to 5-year-old Brazilian children: prevalence, severity, and associated factors. *Int J Paediatr Dent*. 2007;17(4):289-296.
19. Frencken JE, Peters MC, Manton DJ, Leal SC, Gordan VV, Eden E. Minimal intervention dentistry for managing dental caries - a review: report of a FDI task group. *Int Dent J*. 2012;62(5):223-243.
20. Garcia R, Borrelli B, Dhar V, Douglass J, Gomez FR, Hieftje K, et al. Pediatric Dentistry, Progress in Early Childhood Caries and Opportunities in Research, Policy, and Clinical Management. . *Pediatr Dent*. 2015;37(3):294-299.
21. Hall-Scullin E, Whitehead H, Milsom K, Tickle M, Su TL, Walsh T. Longitudinal Study of Caries Development from Childhood to Adolescence. *J Dent Res*. 2017; 96(7):762-767.
22. Horst JA, Ellenikiotis H, Milgrom PL. UCSF Protocol for Caries Arrest Using Silver Diamine Fluoride: Rationale, Indications and Consent. *J Calif Dent Assoc*. 2016;44(1):16-28.
23. Klein U, Kanellis M, Drake D. Effects of four anticaries agents on lesion depth progression in an in vitro caries model. *Pediatr Dent* 1999;21(3):176-180.
24. Knight GM, McIntyre JM, Craig GG, Mulyani, Zilm PS, Gully NJ. An in vitro model to measure the effect of a silver fluoride and potassium iodide treatment on the permeability of demineralized dentine to *Streptococcus mutans*. *Aust Dent J*. 2005;50(4):242-245.

25. Knight GM, McIntyre JM, Craig GG, Mulyani, Zilm PS, Gully NJ. Inability to form a biofilm of *Streptococcus mutans* on silver fluoride-and potassium iodide-treated demineralized dentin. *Quintessence Int.* 2009;40(2):155-161.
26. Kumar S, Tadakamadla J, Duraiswamy P, Kulkarni S. Dental Caries and its Socio-Behavioral Predictors- An Exploratory Cross-Sectional Study. *J Clin Pediatr Dent.* 2016;40(3):186-192.
27. Lee HJ, Kim JB, Jin BH, Paik DI, Bae KH. Risk factors for dental caries in childhood: a five-year survival analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2015;43(2):163-171.
28. Llodra JC, Rodriguez A, Ferrer B, Menardia V, Ramos T, Morato M. Efficacy of silver diamine fluoride for caries reduction in primary teeth and first permanente molars of schoolchildren: 36-month clinical trial. *J Dent Res.* 2005;84(8):721-724.
29. Mazzoni A, Tjäderhane L, Checchi V, Di Lenarda R, Salo T, Tay FR, Pashley DH, et al. Role of dentin MMPs in caries progression and bond stability. *J Dent Res.* 2015;94(2):241-251.
30. Mei ML, Chu CH, Low KH, Che CM, Lo EC. Caries arresting effect of silver diamine fluoride on dentine carious lesion with *S. mutans* and *L. acidophilus* dual-species cariogenic biofilm. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18(6):e824-e831.
31. Mei ML, Ito L, Cao Y, Li QL, Chu CH, Lo EC. The inhibitory effects of silver diamine fluorides on cysteine cathepsins. *J Dent.* 2014;42(3):329-335.
32. Mei ML, Li QL, Chu CH, Lo EC, Samaranayake LP. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2013;12:4.
33. Mei ML, Li QL, Chu CH, Yiu CK, Lo EC. The inhibitory effects of silver diamine fluoride at different concentrations on matrix metalloproteinases. *Dent Mater.* 2012;28(8):903-908.
34. Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Clinical use of silver diamine fluoride in dental treatment. *Compend Contin Educ Dent* 2016;37(2):93-98.
35. Milgrom P, Horst JA, Ludwig S, Rothen M, Chaffee BW, et al. Topical Silver Diamine Fluoride for Dental Caries Arrest in Preschool Children: A Randomized Controlled Trial and Microbiological Analysis of Caries Associated Microbes and Resistance Gene Expression. *J Dent.* 2017;S0300-5712(17):30212-30219.

36. Obermajer N, Jevnikar Z, Doljak B, Kos J. Role of cysteine cathepsins in matrix degradation and cell signalling. *Connect Tissue Res.* 2008;49(3):193-196.
37. Parisotto TM, Santos MN, Rodrigues LK, Costa LS. Behavior and progression of early carious lesions in early childhood: a 1-year follow-up study. *J Dent Child (Chic).* 2012;79(3):130-135.
38. Peng JJ, Botelho MG, Matinlinna JP. Silver compounds used in dentistry for caries management: a review. *J Dent.* 2012;40(7):531-541.
39. Pitts N, Amaechi B, Niederman R, Acevedo AM, Vianna R, Ganss C, et al. Global oral health inequalities: dental caries task group--research agenda. *Adv Dent Res.* 2011;23(2):211-220.
40. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17030.
41. Ramos-Gomez F, Crystal YO, Ng MW, Tinanoff N, Featherstone JD. Caries risk assessment, prevention, and management in pediatric dental care. *Gen Dent.* 2010;58(6):505-517.
42. Rosas SGP, Tellez MAA, Espinoza EV. In vitro efficiency of fluoride-containing compounds on remineralization of carious enamel lesions under cyclic pH conditions. *Revista Odontológica Mexicana* 2014;18(2):96-104.
43. Rosenblatt A, Stamford TC, Niederman R. Silver diamine fluoride: a caries "silver-fluoride bullet". *J Dent Res.* 2009;88(2):116-125.
44. Sheiham A, James WP. A new understanding of the relationship between sugars, dental caries and fluoride use: implications for limits on sugars consumption. *Public Health Nutr.* 2014;17(10):2176-2184.
45. Soares FC, Cardoso M, Bolan M. Altered Esthetics in Primary Central Incisors: The Child's Perception. *Pediatr Dent.* 2015;37(5):29-34.
46. Suzuki T, Nishida M, Sobue S, Moriwaki Y. Effects of diammine silver fluoride on tooth enamel. *J Osaka Univ Dent Sch.* 1974;14:61-72.
47. Suzuki T, Tsutsum N, Sobue S, et al. Effect of diammine silver fluoride on plaque formation by *Streptococcus mutans* 2. Mode of action of plaque inhibition. *Jpn J Oral Biol* 1976;18:268-278.
48. Yee R, Holmgren C, Mulder J, Lama D, Walker D, van Palenstein Helderman W. Efficacy of silver diamine fluoride for Arresting Caries Treatment. *J Dent Res.* 2009;88(7):644-7.

49. Young DA, Featherstone JD. Caries management by risk assessment. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013;41(1):e53-63.
50. Zhao IS, Gao SS, Hiraishi N, Burrow MF, Duangthip D, Mei ML, et al. Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: a literature review. *Int Dent J.* 2017; 2017.