

O impacto de diferentes agentes dessensibilizantes na permeabilidade dentinária

The impact of different desensitizing agents on dentin permeability

Brennda Lucy Freitas de Paula ¹
Jheniffer da Silva Oliveira ²
Alexandra Melo Pingarilho Carneiro ³
Vanessa Barros Oliveira ⁴
Hilton Tulio Costi ⁵
Cecy Martins Silva ⁶

RESUMO

A exposição dos túbulos dentinários, a permeabilidade da dentina e a hipersensibilidade dentinária possuem estreita relação. Este estudo avaliou a permeabilidade da dentina submetida ao tratamento com dois agentes dessensibilizantes: nano-hidroxiapatita (n-HAP) e cloreto de estrôncio (SrCL₂). Trinta terceiros molares hígidos foram extraídos por razões ortodônticas de pacientes entre 18 e 30 anos. A partir das coroas dos molares obtidos realizou-se a confecção dos espécimes com dimensões de 5x5x1mm, que foram distribuídos aleatoriamente em três grupos de tratamento (n=10): GC: sem tratamento dessensibilizante, armazenado somente em água destilada; GE: aplicação de cloreto de estrôncio a 10% durante 5 min sobre a superfície dentinária; GnHAP: aplicação da n-HAP seguindo o mesmo protocolo utilizado para GE. Foi utilizado um modelo *in vitro* de transporte de fluidos para a medição da condutância hidráulica da dentina, associado à análise qualitativa de Microscopia de Varredura Eletrônica (MEV). Os resultados da vazão (Q) e a condutância hidráulica da dentina (Lp) foram analisados por ANOVA a um fator, com teste post-hoc de Tukey, $\alpha=5\%$. A média de Q e Lp do grupo GC diferiu estatisticamente ($p<0,01$) dos grupos GE e GnHAP, que foram similares entre si ($p>0,05$). As fotomicrografias obtidas dos espécimes do GC mostraram os túbulos dentinários mais abertos, quando comparados ao GE e ao GnHAP. Concluiu-se que tratamentos dessensibilizantes com SrCL₂ e n-HAP foram eficazes na redução da permeabilidade dentinária.

Palavras-chave: Permeabilidade dentinária. Dessensibilizantes dentinários. Sensibilidade dentinária.

¹ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Pará.

² Graduação em Odontologia pela Universidade Federal do Pará.

³ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Pará.

⁴ Mestre em Clínica Odontológica pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Pará.

⁵ Coordenador Institucional do Laboratório de Microscopia Eletrônica de Varredura do Museu Emílio Goeldi, Belém, Pará, Brasil.

⁶ Professora Titular da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Pará.

ABSTRACT

The exposure of dentinal tubules, dentin permeability and dentin hypersensitivity are closely related. This study evaluated the dentin permeability treatment using two desensitizing agents: nano-hydroxyapatite (n-HAP) and strontium chloride (SrCL2). Thirty healthy third molars were extracted for orthodontic reasons from patients aged 18 to 30 years. 5x5x1mm specimens were obtained from the selected molar crowns and were randomly assigned to one of the three treatment groups (n = 10): GC- no desensitizing treatment, stored only in distilled water; GE- application of 10% strontium chloride for 5 min on the dentin surface; GnHAP- application of n-HAP following the same protocol used for GE. An in vitro fluid transport model was used for the measurement of dentin hydraulic conductance, associated with qualitative analysis by Scanning Electron Microscopy (SEM). Results of flow (Q) and hydraulic conductance of dentin (Lp) were analyzed by one-way ANOVA, with Tukey post-hoc test, $\alpha = 5\%$. The mean Q and Lp of the CG group differed statistically ($p < 0.01$) from the GE and GnHAP groups, which were similar to each other ($p > 0.05$). Photomicrographs obtained from the GC specimens showed more open dentinal tubules when compared to GE and GnHAP. It was concluded that desensitizing treatments with SrCL2 and n-HAP were effective in reducing dentin permeability.

Keyword: Dentin permeability. Dentin desensitizing agents. Dentin sensitivity.

INTRODUÇÃO

A hipersensibilidade dentinária (HD) apresenta-se como uma queixa clínica comum¹, com prevalência de 3 a 98%². Essa condição é caracterizada por uma dor curta, aguda e de natureza premente, que não pode ser atribuída a qualquer outra patologia dentária³, resultando em efeitos negativos sobre a qualidade de vida do indivíduo, podendo alterar os hábitos de mastigação, deglutição, fala e nutrição⁴.

A teoria hidrodinâmica de Brännström é a teoria mais aceita para explicar a causa da dor por HD³. A mesma afirma que a perda de esmalte ou cemento nas áreas cervicais, com a abertura dos túbulos dentinários cheios de fluido, permite o movimento desse fluido perante a estímulos externos, gerando pressão sobre os odontoblastos e excitação das terminações nervosas das fibras A-delta, que respondem à estimulação mecânica e/ou térmica intensas, causando a sensação de dor⁵.

Algumas evidências sugerem que o tratamento com os agentes, baseados na oclusão tubular, podem fornecer alívio mais rápido da HD do que aqueles baseados na despolarização do nervo⁶, considerando que o aumento do número e largura dos túbulos da dentina exposta, patenteados da polpa para o meio bucal está diretamente relacionado com a gravidade dessa condição dolorosa⁷. Essa estratégia de dessensibilização por meio da oclusão tubular visa impedir o fluxo do fluido pulpar nos túbulos dentinários por meio de sua oclusão mecânica, através de um agente físico ou químico^{8,9}.

Compostos à base de estrôncio, como o cloreto de estrôncio (SrCl₂), foram os primeiros materiais dessensibilizantes incorporados como ingrediente ativo em dentifrícios comerciais¹⁰, e sua eficácia no tratamento da HD tem sido demonstrada em uma série de estudos^{1,7}. Os sais de estrôncio podem substituir o cálcio na rede da hidroxiapatita devido as semelhanças químicas com este elemento¹¹. No entanto, de acordo com a meta-análise de Bae et al.¹⁰, ainda há controvérsias sobre a eficácia desse agente.

Uma alternativa disponível para o tratamento da HD é baseada na nanotecnologia, que fornece nanocristais de hidroxiapatita (n-HAP), causando oclusão tubular¹².

De Melo Alencar et al.¹³ em uma revisão sistemática recente, indicaram que os agentes dessensibilizantes contendo n-HAP são eficazes para o alívio da HD. Porém, as evidências geradas pela meta-análise obtida nessa revisão foram baseadas em um pequeno número de estudos.

Destaca-se que a exposição dos túbulos dentinários, a permeabilidade da dentina e a HD possuem estreita relação¹⁴. Assim, a avaliação da capacidade de oclusão dos dessensibilizantes por meio da condutância hidráulica em fragmentos de dentina tem sido amplamente utilizada, uma vez que demonstra a facilidade do fluxo de fluidos, antes e após o uso de agentes dessensibilizantes. Além disso, a avaliação através de MEV é uma ferramenta significativa para avaliar os detalhes morfológicos da superfície dos fragmentos de dentina, como a oclusão tubular na superfície tratada².

Embora existam evidências sobre a eficácia de cremes dentais dessensibilizantes na redução da permeabilidade dentinária, nenhum é considerado um padrão ouro para o tratamento da HD, uma vez que eles não mantêm a oclusão tubular ao longo do tempo¹⁵. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar a condutância hidráulica da dentina quando submetida ao tratamento com dois agentes dessensibilizantes, n-HAP e SrCl₂. A hipótese nula testada foi a de que não houve diferença significativa na condutância hidráulica da dentina após tratamento com os diferentes agentes dessensibilizantes testados.

MATERIAL E MÉTODOS

Preparação da amostra

Trinta terceiros molares hígidos, extraídos por razões ortodônticas, foram coletados de pacientes entre 18 e 30 anos. Os dentes foram obtidos através da atribuição do termo de doação, em conformidade com a declaração de Helsink¹⁶, após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos, sob o número de parecer 2.458.112. Imediatamente após as exodontias, os molares foram limpos, armazenados em soro fisiológico a 0,09% e timol a 0,1% em estufa de cultura bacteriológica

(Quimis - São Paulo, SP, BR) regulada a 15-18°C até o momento da preparação dos espécimes.

Os dentes foram seccionados com disco diamantado dupla face (KG Sorensen - Cotia, SP, BR) em baixa velocidade, sob irrigação abundante, 2 mm abaixo da junção cimento-esmalte, e perpendicularmente ao longo eixo do dente, separando a porção coronária das raízes, que foram descartadas. O tecido pulpar, da porção coronária, foi cuidadosamente retirado com pequena pinça, evitando tocar as paredes da câmara pulpar, pois poderia triturar a pré-dentina em direção aos túbulos dentinários e alterar a permeabilidade final da dentina.

Um corte paralelo ao longo eixo do dente foi realizado, sobre o sulco oclusal principal, obtendo-se uma porção coronal vestibular e uma palatina. Cada espécime foi obtido a partir de uma das porções coronais e, com o mesmo disco de corte, delimitou-se uma área quadrada de 5x5 mm, descartando-se a junção cimento-esmalte.

A camada de esmalte foi removida com folhas de lixa de polimento, com gramaturas pré-determinadas: # 320, 400, 600 e 1000 grãos (3M - Sumaré, SP, BR), sob irrigação abundante. O processo de remoção da camada de esmalte foi interrompido apenas quando atingia a primeira exposição dentinária, tentando reproduzir fielmente a relação intrabucal, entre o ambiente intraoral e a exposição tubular nos pacientes. Em seguida, foi realizado o polimento da face pulpar, até atingir uma espessura de 1 mm. Os espécimes foram lavados com água destilada em cuba ultrassônica (Cristófoli - Campo Mourão, PR, BR), durante 5 minutos, para remover o esfregão abrasivo de polimento, e abrir os túbulos dentinários. Em seguida, foram imersos em solução trissódica de EDTA a 24% (Asfer - São Paulo, SP, BR), pH 7,4, durante três minutos e foram levados novamente para o tanque ultrassônico, durante 2 min, para a lavagem final com água destilada. Este processo possibilitou a abertura dos túbulos dentinários, simulando um padrão de dentina exposta.

Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado no programa BioEstat[®] 5.0 (Mamirauá - Belém, PA, BR), mediante a

um estudo piloto prévio. Utilizou-se a análise de variância ANOVA a um fator, com teste post-hoc de Tukey, considerou-se um poder estatístico de 80%, erro α de 5% e predição de perda de amostra no final do estudo de 20%. A amostra resultante calculada para este estudo foi de 10 espécimes por grupo.

Terapias dessensibilizantes

Os espécimes foram divididos aleatoriamente em três grupos de tratamento (n=10):

Grupo controle negativo - GC: Os espécimes permaneceram apenas armazenados em água destilada durante todo o experimento e em estufa a 37°C.

Grupo cloreto de estrôncio - GE: O cloreto de estrôncio a 10%, Sensodyne original (GlaxoSmithKline, Rio de Janeiro, RJ, BR) foi aplicado sobre toda a superfície do espécime durante 5 minutos, sendo dois minutos e meio de aplicação passiva, apenas com o microbrusch, e o restante do tempo com aplicação ativa, por meio de escova de Robinson montada em uma peça de mão de baixa velocidade. Para assegurar a remoção de qualquer excesso de produto sobre superfície, realizou-se lavagem abundante com água destilada durante 1 min.

Grupo Nano-Hidroxiapatita - GnHAP: A nano-hidroxiapatita (Nano P-FGM, São Paulo, SP, BR) foi aplicada seguindo o mesmo procedimento utilizado para o grupo GE.

Avaliação da permeabilidade dentária

Este estudo utilizou um modelo *in vitro* de transporte de fluidos (Odeme Biotechnology - Joaçaba, SC, BR) para a mensuração da condutância hidráulica da dentina induzida pela pressão hidrostática.

Seguindo a metodologia de Mena-Serrano et al.¹⁷ a avaliação da condutância hidráulica, foi realizada avaliando o deslocamento de uma bolha de ar com um paquímetro digital, essa bolha foi aprisionada em um tubo capilar de vidro de 125 mm de comprimento e 0,75 mm de diâmetro. A pressão foi calibrada a 200 cm de H₂O⁵ e medida durante 5 minutos. Cada medição foi realizada duas vezes para corroboração dos dados e, em caso de divergência, o procedimento foi repetido.

O teste de condutância hidráulica foi realizado antes e 24 h após a aplicação das terapias de dessensibilização. Entre as medições, os espécimes foram armazenados em água destilada e em estufa a 37°C.

O deslocamento linear da bolha de ar foi convertido na taxa de fluxo (Q), usando a seguinte fórmula:

$$Q = \frac{98,17 \times D}{125 \times t}$$

Onde 98,17 é o volume interno do capilar de vidro (µL), D é o deslocamento da bolha durante o teste (mm), 125 mm é o comprimento do capilar de vidro e t é a magnitude do tempo, padronizado em 5 minutos. Os valores gerados de Q foram obtidos em microlitros por minuto (µL • min⁻¹), a vazão foi determinada antes do tratamento dessensibilizante, como a máxima permeabilidade dentinária de cada espécime.

Após a obtenção do valor de Q, outra equação foi utilizada para obter o valor da condutância hidráulica (Lp) na magnitude de µL/min⁻¹ cm² cm H₂O⁻¹. A fórmula é:

$$Lp = \frac{Q}{P \times A}$$

Sendo Q a taxa de fluxo em µL/min⁻¹, P é a pressão hidrostática na dentina em cm H₂O, e A é a área de superfície dentinária exposta em cm². O cálculo deu-se no início como o valor de confiança de permeabilidade e 24 horas após a aplicação do dessensibilizante.

Análise em microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Após o último teste de permeabilidade dentinária, três dos espécimes foram desidratados em uma bateria de álcool com aumento de 60%, 80%, 90% e 100%, e então armazenados em estufa biológica a 37°C (Quimis - São Paulo, SP, BR) por sete dias para completar o processo de secagem. As amostras foram montadas e metalizadas para observação em MEV (LEO-1430 Carl Zeiss, Oberkochen, DE) em voltagem de aceleração de 10kV, e as micrografias foram feitas em diferentes extensões em torno de 2,00 - 20,00 K X. (a 500 e 20000 x ampliação)

O delineamento experimental do estudo está ilustrado na Figura 1.

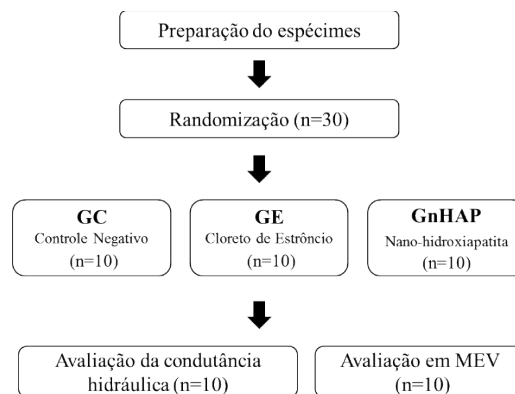


Figura 1. Delineamento experimental do estudo.

Análise estatística

Os dados obtidos a partir do teste de permeabilidade foram tabulados em uma planilha Excel (Microsoft Windows, 2010) e analisados utilizando o BioEstat 5.0®. Após a verificação do padrão de normalidade da amostra por meio do teste de Shapiro-Wilk, os valores de média e desvio padrão de vazão (Q) e a condutância hidráulica da dentina (Lp) foram avaliados por análise de variância ANOVA a um fator, com teste post-hoc de Tukey. Considerou-se um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Permeabilidade dentária

A avaliação das equações para análise da permeabilidade dentinária, média e o desvio padrão do fluxo de fluidos (Q) e a condutividade hidráulica da dentina (Lp) estão descritos na tabela 1. O grupo GC, apresentou diferença estatisticamente significativa (p<0.01) quando comparado aos grupos GE e GnHAP, que não apresentaram diferença significativa entre si (p>0.05).

Tabela 1. Média (M) ± desvio padrão (DP) para os valores de Q e Lp nos diferentes grupos.

	Grupos			p
	GC (n=10)	GE (n=10)	GaHAP (n=10)	
	M (± DP)			
Q	0.9393±0.1487 ^A	0.3152±0.1857 ^B	0.2152±0.0980 ^B	<0.01
Lp	0.0016±0.0004 ^A	0.0006±0.0002 ^B	0.0004±0.0002 ^B	<0.01

*Diferentes letras representam estatística significante entre os grupos avaliados; p≤0.05

*† Q: Fluxo de fluido (µl/min)

*†† Lp: Condutância hidráulica da dentina (µl.cmH₂O.cm²)

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As micrografias obtidas dos espécimes do GC (Figura 2 a, b) mostram os túbulos dentinários abertos, quando comparado a GE (Figura 2 c, d) e ao GnHAP (Figura 2 e, f). Túbulos dentinários parcialmente ocluídos podem ser identificados para os grupos GE e GnHAP, indicando a deposição de minerais na dentina intratubular após os tratamentos.

Observou-se nos grupos GE e GnHAP várias estruturas granulares microfinas na superfície da dentina, e a oclusão de alguns túbulos dentinários. Os cristais granulares foram ligeiramente menores nas superfícies tratadas com n-HAP (Figura 2 e, f), quando comparados aos cristais depositados pelo SrCl₂ (Figura 2 c, d). O GC (Figura 2 a, b) mostrou os túbulos dentinários abertos. Ambos os grupos tratados com dessensibilizantes exibiram uma camada de cristal na superfície da dentina, e uma grande parte dos túbulos dentinários foram obliterados com depósitos granulares.

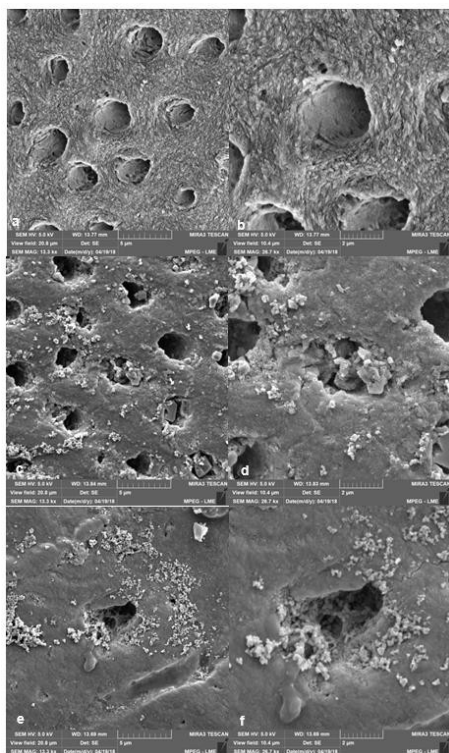


Figura 2. Fotomicrografias da dentina após os diferentes tratamentos: GC (a, b), GE (c, d), GnHAP (e, f), com aumento de 10.000 e 20.000 kv.

DISCUSSÃO

Este estudo laboratorial teve como limitações a perda de alguns espécimes no momento do corte, além disso, os cortes não foram precisos de um espécime para o outro havendo variação entre eles.

Elementos dentais comprometidos pela HD apresentam oito vezes mais túbulos dentinários, e com o dobro de tamanho, quando comparados a dentes assintomáticos¹⁰. A lei de Poiseuille afirma que o movimento do fluido em um túbulo é proporcional à quarta potência do raio tubular, portanto em dentes hipersensíveis o fluxo se torna 15 vezes maior que em dentes não sensíveis¹⁸.

A HD está diretamente ligada à teoria hidrodinâmica, portanto, existe um consenso na literatura que a condição de hipersensibilidade pode ser resolvida pela redução da permeabilidade dentinária^{14,19}. Assim, espera-se que a oclusão total ou parcial dos túbulos da dentina diminua a permeabilidade dentinária, consequentemente diminuindo os sintomas da HD, seja por meio da formação de dentina terciária, ou através da precipitação de proteínas e cristais intratubulares, pelo depósito de cálculo na embocadura do túbulo ou formação de plugues de colágeno¹⁹.

Nesta investigação, a metodologia foi conduzida de forma rigorosa para a obtenção de um grupo controle, que mimetizasse a condição clínica da exposição dos túbulos dentinários. A partir das avaliações empregadas foi possível observar a abertura completa dos túbulos dentinários dos espécimes do grupo controle, refletida na maior taxa de fluxo de fluido, quando comparado com os demais grupos que foram tratados com dessensibilizantes ($p < 0,01$).

A condutância hidráulica detectou diminuição do movimento do fluido hidráulico para GE. Esta eficácia do cloreto de estrôncio foi confirmada nas fotomicrografias a partir da visualização da redução do diâmetro dos túbulos, com vedação parcial. A literatura afirma que o SrCl₂ na concentração de 10% sobre a estrutura dentária favorece o aumento da densidade mineral da dentina²⁰.

O estrôncio é usado como um componente ativo em cremes dentais para o tratamento de HD. Sugere-se que a formação de um complexo de apatita de cálcio e estrôncio na superfície do cristal de apatita inibe a dissolução ácida da hidroxiapatita¹⁸. Foi demonstrado que o cloreto de estrôncio reduz significativamente a hipersensibilidade quando incorporado em dentifrícios, por oclusão física dos túbulos com sílica natural e por um processo de remineralização⁸.

A análise morfológica das fotomicrografias do grupo GE mostrou uma camada de depósitos de cristais de SrCl₂ sobre a superfície de dentina desmineralizada confirmando relatos anteriores⁷. O cloreto de estrôncio é mais reativo que o cálcio, o que facilita a sua penetração no interior da estrutura dentinária, resultando em selamento dos túbulos²¹, além de tornar os dentes mais resistentes aos ataques ácidos²² derivados da dieta ou de distúrbios gástricos que são causas comuns de lesões cervicais não cariosas e hipersensibilidade dentinária²³.

Produtos à base de n-HAP, promovem a remineralização e o tratamento da hiperestesia dentinária. Estes materiais são altamente biocompatíveis e apresentam excelentes propriedades bioativas, como indutor da resposta natural das células e do processo de mineralização, devido à sua notável semelhança com a composição mineral da estrutura dental²⁴. São compostos de cálcio e fosfato, substâncias naturais que compõem cerca de 75% do peso da dentina²⁵. A nano-hidroxiapatita biométrica liga-se às fibras de colágeno presentes na superfície dos túbulos dentinários, ocluindo-os e reduzindo a HD²⁴.

Neste estudo somente uma aplicação de n-HAP foi suficiente para a constatação da diminuição do diâmetro de alguns túbulos e a redução da permeabilidade dentinária, quando comparada ao grupo controle, revelando a efetividade do produto. Yuan et al.²⁶ mostraram a eficácia do dessensibilizante à base de nano-hidroxiapatita, onde a presença de sedimentos obliterantes nos túbulos era de 85%, após sete dias de escovação mecânica com água destilada.

Roveri et al.²⁷ mostraram que após a aplicação do n-HAP por 10 minutos na superfície dentária, uma camada protetora de apatita foi formada, porém no presente

estudo observou-se que apenas 5 minutos de aplicação desse agente ativo foram suficientes para conferir capacidade de obliteração dos túbulos dentinários.

A composição do Nano P empregado neste estudo contém fluoreto de sódio (NaF) a 2%. Em espécimes tratados com a combinação de n-HAP e NaF foi possível observar obliteração dos túbulos dentinários²⁸, assim como no presente estudo. Uma camada protetora espessa e grandes quantidades de precipitados na forma de aglomerados foram observados cobrindo toda a superfície dentinária. A literatura afirma que a n-HAP adicionada a íons fluoreto apresenta baixa solubilidade, alta biocompatibilidade, melhor proliferação e diferenciação de osteoblastos, e estabilidade térmica e química em comparação com a n-HAP pura^{29,30}.

Baseado neste estudo seria correto afirmar que os dois tratamentos (SrCl₂ e n-HAP) se mostraram eficazes na obliteração de túbulos e poderia se inferir que também o seriam na HD, no entanto, em se tratando de um sintoma, apenas estudos clínicos poderiam corroborar os achados laboratoriais.

CONCLUSÃO

Com as limitações deste estudo, foi possível concluir que os dois materiais utilizados em tratamentos dessensibilizantes (SrCl₂ e n-HAP) foram capazes de promover a obliteração e redução da permeabilidade dentinária.

REFERÊNCIAS

1. West NX, Seong J, Davies M. Management of dentine hypersensitivity: Efficacy of professionally and self-administered agents. *J Clin Periodontol.* 2015; 42 (Suppl.16): S256-S302.
2. Ishihata H, Kanehira M, Finger W, Takahashi H, Tomita M, Sasaki K. Effect of two desensitizing agents on dentin permeability in vitro. *J Appl Oral Sci.* 2017; 25(1):34-41.

3. Brännström M. The hydrodynamic theory of dentinal pain: sensation in preparations, caries, and the dentinal crack syndrome. *J Endod.* 1986; 12(10): 453-7.
4. Douglas-de-Oliveira DW, Vitor GP, Silveira JO, Martins CC, Costa FO, Cota LOM. Effect of dentin hypersensitivity treatment on oral health related quality of life - A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2018; 71: 1-8.
5. Solé-Magdalena A, Martínez-Alonso M, Coronado CA, Junquera LM, Cobo J, Vega JA. Molecular basis of dental sensitivity: The odontoblasts are multisensory cells and express multifunctional ion channels. *Ann Anat.* 2018; 215: 20-9.
6. West N, Seong J, Davies M. Dentine hypersensitivity. *Monogr Oral Sci.* 2014; 25:108-22.
7. Arnold WH, Prange M, Naumova EA. Effectiveness of various toothpastes on dentine tubule occlusion. *J Dent.* 2015; 43(4): 440-9.
8. Davies M, Paice EM, Jones SB, Leary S, Curtis AR, West NX. Efficacy of desensitizing dentifrices to occlude dentinal tubules. *Eur J Oral Sci.* 2011; 119(6): 497-503.
9. Medvecký L, Stulajterová R, Giretova M, Mincik J, Vojtko M, Balko J, et al. Effect of tetracalcium phosphate/monetite toothpaste on dentin remineralization and tubule occlusion in vitro. *Dent Mater.* 2018;34 (3): 442-51.
10. Bae JH, Kim YK, Myung SK. Desensitizing toothpaste versus placebo for dentin hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015; 42 (2): 131-41.
11. Gedalia I, Yariv S, Brayer L, Greenbaum M. Strontium uptake by powdered and intact human root dentine. *Arch Oral Biol.* 1976; 21 (7): 413-6.
12. Orsini G, Procaccini M, Manzoli L, Giuliadori F, Lorenzini A, Putignano A. A double-blind randomized-controlled trial comparing the desensitizing efficacy of a new dentifrice containing carbonate/hydroxyapatite nanocrystals and a sodium fluoride/potassium nitrate dentifrice. *J Clin Periodontol.* 2010; 37 (6): 510-7.
13. de Melo Alencar C, de Paula BLF, Guanipa Ortiz MI, Braúna Magno M, Martins Silva C, Cople Maia L. Clinical efficacy of nano-hydroxyapatite in dentin hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2019; 82: 11-21.
14. Kunal R, Jayanti I, Sambashivaiah S, Bilchodmath S. An In-vitro Comparison of nano hydroxyapatite, novamin and proargin desensitizing toothpastes - a SEM study. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10 (10): ZC51-4.
15. Wang Z, Sa Y, Sauro S, Chen H, Xing W, Ma X, et al.. Effect of desensitizing toothpastes on dentinal tubule occlusion: A dentine permeability measurement and SEM in vitro study. *J Dent.* 2010; 38 (5):400-10.
16. General Assembly of the World Medical Association, et al. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent.* 2014.
17. Mena-Serrano A, Costa TR, Patzlaff RT, Loguercio AD, Reis A. Effect of sonic application mode on the resin-dentin bond strength and dentin permeability of self-etching systems. *J Adhes Dent.* 2014; 16 (5):435-40.
18. Zhong Y, Liu J, Li X, Yin W, He T, Hu D, et al. Effect of a novel bioactive glass-ceramic on dentinal tubule occlusion: an in vitro study. *Aust Dent J.* 2015; 60(1): 96-103.
19. Rosa RR, Calazans FK, Nogueira RD, Lancellotti AC, Gonçalves LS, Geraldo-Martins VR. Effects of different desensitizing treatments on root dentin permeability. *Braz Oral Res.* 2016; 30 (1): e111.
20. Alencar CM, Pedrinha VF, Araújo JLN, Esteves RA, Silva da Silveira AD, Silva CM. Effect of 10% strontium chloride and 5% potassium nitrate with fluoride on bleached bovine enamel. *Open Dent J.* 2017; 11: 476-84.
21. Markowitz K. The original desensitizers: Strontium and potassium salts. *J Clin Dent.* 2009; 20(5): 145-51.
22. Riyat M, Sharma DC. An experimental study of the effect of strontium pre-treatment on calcium release from carious and non-carious teeth. *Biol Trace Elem Res.* 2010; 133(3): 251-4.
23. West NX, Lussi A, Seong J, Hellwig E. Dentin hypersensitivity: pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin. *Clin Oral Investig.* 2013; 1: S9-19.
24. Baglar S, Erdem U, Dogan M., Turkoz M. Dentinal tubule occluding capability of nano-hydroxyapatite; The in-vitro evaluation. *Microsc Res Tech.* 2018; 81(8): 843-54.

25. Santos LF, Torres CR, Caneppele TM, Magalhães AC, Borges AB. Effect of home bleaching gels modified by calcium and or fluoride and the application of nano-hydroxyapatite paste on in vitro enamel erosion susceptibility. *Acta Odontol Scand.* 2016; 74 (2): 121-6.
26. Yuan P, Shen X, Liu J, Hou Y, Zhu M, Huang J, et al. Effects of dentifrice containing hydroxyapatite on dentinal tubule occlusion and aqueous hexavalent chromium cations sorption: a preliminary study. *PLoS ONE.* 2012; 7 (12): e45283.
27. Roveri N, Battistella E, Bianchi CL, Foltran I, Foresti E, Iafisco M, et al. Surface enamel remineralization: biomimetic apatite nanocrystals and fluoride ions different effects. *J Nanomater.* 2009; 1-9.
28. Kunam D, Manimaran S, Sampath V, Sekar M. Evaluation of dentinal tubule occlusion and depth of penetration of nano-hydroxyapatite derived from chicken eggshell powder with and without addition of sodium fluoride: An in vitro study. *J Conserv Dent.* 2016; 19 (3): 239-44.
29. Qu H, Wei M. The effect of fluoride contents in fluoridated hydroxyapatite on osteoblast behavior. *Acta Biomater.* 2006; 2 (1): 113-9.
30. Shirkhazadeh, M. Microneedles coated with porous calcium phosphate ceramics: Effective vehicles for transdermal delivery of solid trehalose. *J Mater Sci Mater Med.* 2005; 16 (1): 37-45.