



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**Atualização dos compostos para remineralização do esmalte e da
dentina**

Trabalho submetido por:

Djamel Daf

para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

julho de 2024



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**Atualização dos compostos para remineralização do esmalte e da
dentina**

Trabalho submetido por:

Djamel Daf

para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por:

Prof. Carlos Monteiro

julho de 2024

RESUMO

Esta tese explora o processo de remineralização do esmalte e da dentina, essencial para prevenir e tratar cáries dentárias. Ela aborda a composição e a estrutura desses tecidos dentários, bem como os mecanismos de sua desmineralização, como erosão e cárie dentária.

A tese então se aprofunda em diferentes moléculas de remineralização, incluindo flúor, fosfopeptídeo de caseína-fosfato de cálcio amorfo (CPP-ACP), fosfato tricálcico (TCP), CSPS silicato de cálcio e fosfato de sódio (CSPS) e nanopartículas de hidroxiapatite (nHA). Os mecanismos de ação, aplicações comerciais e vantagens e desvantagens de cada molécula são detalhados.

Uma revisão da literatura compara a eficácia dessas moléculas, destacando os seus pontos fortes e fracos. A tese enfatiza a importância de escolher o produto de remineralização apropriado com base nas necessidades específicas do indivíduo e no contexto clínico do paciente, abrindo assim novas perspectivas para a remineralização do esmalte dentário e oferecendo esperança para uma melhor prevenção e tratamento mais eficaz da cárie dentária.

Palavras-chave: Remineralização; Desmineralização; CPP-ACP; Flúor.

ABSTRACT

This thesis explores the process of enamel and dentin remineralization, which is essential for preventing and treating dental caries. It discusses the composition and structure of these dental tissues, as well as the mechanisms of their demineralization, such as erosion and dental caries.

The thesis then delves into different remineralization molecules, including fluoride, casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP), tricalcium phosphate (TCP), calcium silicate and sodium phosphate (CSPS), and hydroxyapatite nanoparticles (nHA). The mechanisms of action, commercial applications, and advantages and disadvantages of each molecule are detailed.

A literature review compares the effectiveness of these molecules, highlighting their respective strengths and weaknesses. The thesis emphasizes the importance of choosing the appropriate remineralization product based on the patient's specific needs and clinical context, thus opening new perspectives for enamel remineralization and offering hope for better prevention and more effective treatment of dental caries.

Key-words: Remineralization; Demineralization; CPP-ACP; Flúor.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	11
II. DESENVOLVIMENTO	13
1. Generalidades	13
1.1 O esmalte.....	13
1.1.1 Composição do esmalte.....	13
1.1.2 Estrutura do esmalte.....	15
1.2 A dentina.....	20
1.2.1 Composição da dentina.....	20
1.2.2 Diferentes tipos de dentina.....	23
1.3 Desmineralização.....	26
1.3.1 Erosão.....	26
1.3.2 A cárie.....	28
1.4 A Remineralização.....	35
2. As moléculas de remineralização	37
2.1 Os fluoretos.....	37
2.1.1 Mecanismo de Ação.....	37
2.1.2 Toxicidade do flúor.....	40
2.2 O Complexo CPP-ACP: Caseína Fosfopeptídeo - Fosfato de Cálcio Amorfo.....	41
2.2.1 Mecanismo de Ação.....	41
2.3 Fosfato Tricálcico (TCP).....	42
2.3.1 Mecanismo de Ação.....	43
2.4 Silicatos de Cálcio e Fosfato de Sódio (CSPS).....	43
2.4.1 NR-5.....	43
2.4.2 NovaMin.....	44
2.4.3 Mecanismo de Ação.....	44
2.5 Nanopartículas de Hidroxiapatite (nHA).....	45
2.5.1 Mecanismo de Ação.....	45
3. Estudo da Literatura - Comparação da Eficácia das Moléculas	46
3.1 Avaliar a capacidade de remineralização.....	47
3.2 Associação de moléculas com o flúor.....	55
3.3 Os estudos sobre a comparação da eficácia das moléculas.....	58
3.4 Quadro de síntese sobre a eficácia das moléculas de remineralização.....	63

III. CONCLUSÃO.....	67
IV. BIBLIOGRAFIA.....	69

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Análise da Microestrutura de Diferentes Tipos de Esmalte por Microscopia Eletrônica ondulado (adaptado de ref, (6)).....	17
FIGURA 2. Aparência de Bandas de Hunter-Schreger ondulado (adaptado de ref, (13)).....	18
FIGURA 3. Corte longitudinal mostrando a disposição das estrias de Retzius usando microscopia de luz polarizada. ondulado (adaptado de ref, (14)).....	19
FIGURA 4. Microscopia Eletrônica da Junção Amelodentinária em Secção Transversal do Esmalte (adaptado de ref, (14)).....	20
FIGURA 5. Microestrutura da dentina (adaptado de ref, (17)).....	25
FIGURA 6. Desgaste oclusal erosivo severo (adaptado de ref, (19)).....	26
FIGURA 7. Diagrama de Keyes modificado por Newbrun	29
FIGURA 8. Aspecto da lesão cariiosa na superfície proximal.....	31
FIGURA 9. Ilustração da camada superficial do esmalte que recobre a cárie de mancha branca.....	33
FIGURA 10. Mecanismos dos efeitos antimicrobianos do flúor e locais potenciais envolvidos nos mecanismos de resistência ao flúor ondulado (adaptado de ref, (37))..	40

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Critérios de classificação da erosão do índice BEWE	28
Tabela 2. Classificação das lesões cariosas segundo o ICDAS.....	34
Tabela 3. Classificação histológica das lesões cariosas	35
Tabela 4. Resumo das pesquisas sobre a capacidade de remineralização do esmalte por diferentes moléculas, modos de avaliação e medidas de eficácia.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

Å - angströms

ADP - Adenosina difosfato

ATP - Adenosina trifosfato

Col. - colaboradores

CPP-ACP - Caseína Fosfopeptídeo-Fosfato de Cálcio Amorfo

CPP-ACPf - Caseína Fosfopeptídeo - fosfato de fluoreto de cálcio amorfo

CSH - do inglês: *Cross-Sectional Hardness*

CSPS - Silicatos de Cálcio e Fosfato de Sódio

ECC - Cárie Dentária da Primeira Infância (do inglês: *Early Childhood Caries*)

fTCP - Fosfato Tricálcico funcionalizado

HAp - Hidroxiapatite

ICCMS - Sistema Internacional de Classificação e Manejo da Cárie (do inglês: *International Caries Classification and Management System*)

ICDAS - Sistema Internacional de Detecção e Avaliação da Cárie (do inglês: *International Caries Detection and Assessment System*)

JAD - junção amelodentinária

KHN - Número de Dureza Knoop (do inglês: *Knoop Hardness Number*)

Klk4 - Calicreína-4

MFP - Monofluorofosfato de sódio

Mmp20 - Metaloproteinase-20

nHA - Nano-Hidroxiapatites

OMS - Organização Mundial da Saúde

ppm - Partes por milhão

RGE - Refluxo gastroesofágico

SH - Dureza Superficial (do inglês: *Surface Hardness*)

SIBLINGS - Pequenas Glicoproteínas Ligadas à Integrina (do inglês, *Small integrin-binding linked glycoproteins*)

TCP - Fosfato Tricálcico

I. INTRODUÇÃO

Um dos principais desafios enfrentados pelos governos e sistemas de saúde pública reside na necessidade de prevenir eficazmente a cárie dentária. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), esta doença afeta cerca de 40% da população mundial. Uma análise mais aprofundada revela uma prevalência média de aproximadamente 43% nos dentes decíduos e aproximadamente 29% nos dentes permanentes. Estes números alarmantes traduzem-se numa incidência superior a 2 mil milhões de casos a nível mundial (1).

Esta situação realça a importância crucial de implementar estratégias de prevenção e educação em saúde oral. Os impactos socioeconómicos da cárie dentária são significativos, variando desde custos crescentes de cuidados de saúde até dias de trabalho perdidos devido a problemas dentários. Assim, a sensibilização e a promoção da higiene oral tornam-se elementos-chave para atenuar esta elevada prevalência e melhorar a saúde dentária global.

Entre os meios utilizados para prevenir a doença cárie, destaca-se a presença de uma variedade considerável de produtos dedicados à remineralização do esmalte e da dentina. Apesar da validação da sua eficácia, a utilização destes produtos permanece complexa devido à dificuldade na escolha entre a diversidade de opções disponíveis. Essa complexidade decorre não apenas da multiplicidade de produtos presentes no mercado, mas também das diferentes formas de acondicionamento sob as quais se apresentam. Essa abundância de opções torna tanto os profissionais como os consumidores hesitantes e incertos quanto à seleção do produto mais adequado. Diante dessa profusão de soluções, os profissionais de saúde dentária e os indivíduos deparam-se com uma tomada de decisão árdua. A ampla gama de produtos de remineralização, quer se apresentem sob a forma de cremes dentais, géis ou outros formatos, exige uma compreensão aprofundada das especificidades de cada produto. Consequentemente, o processo de seleção pode revelar-se laborioso, exigindo um conhecimento aprofundado para a escolha do produto mais adequado às necessidades individuais

O objetivo deste trabalho é definir e comparar a capacidade de remineralização dos diferentes produtos disponíveis no mercado, capazes de depositar uma camada de remineralização nas superfícies do esmalte e da dentina. Este estudo visa orientar de

forma mais informada os profissionais na escolha de produtos mais eficazes no combate à doença cárie e fornecer recomendações mais precisas aos indivíduos.

Na primeira parte deste estudo, será apresentada uma descrição detalhada do complexo amelo-dentário e da sua desmineralização. Na segunda parte, serão examinadas em detalhe as diferentes moléculas de remineralização, como o flúor, os fosfopeptídeos de caseína, o fosfato de cálcio amorfo, o silicato de cálcio, o fosfato de sódio, o fosfato de tricálcicos e as nanopartículas de hidroxiapatite. Finalmente, será realizada uma comparação dos diferentes tipos de produtos de remineralização com o objetivo de determinar a molécula mais eficaz, com base numa revisão aprofundada da literatura científica.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Generalidades

1.1 O esmalte

O esmalte dentário é considerado o tecido mais duro do corpo humano. É avascular, acelular e não inervado, de cor branco acinzentado e translúcido, cobrindo a coroa dentária na sua parte mais externa, protegendo assim o dente das forças físicas, químicas e térmicas. Sua espessura varia, sendo mais fina na junção esmalte-cimento e podendo atingir 2,5 mm na região oclusal (2).

O esmalte dentário, formado durante a amelogênese pelos ameloblastos, mineraliza-se para adquirir sua estrutura prismática característica, conferindo-lhe suas propriedades de resistência excepcionais (3).

1.1.1 Composição do esmalte

- Fase mineral

O esmalte de um dente maduro apresenta características distintas, destacando-se por uma matriz totalmente acelular, extremamente mineralizada em aproximadamente 97%, ocupando um volume de aproximadamente 87% para um peso de aproximadamente 96%. Sua composição complexa o diferencia nitidamente da estrutura colagenosa robusta impregnada de cristais de apatite encontrada em outros tecidos mineralizados, como osso, dentina e cimento

A unidade fundamental constitutiva do esmalte é o cristal de apatite, cuja fórmula química é $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$. De maneira geral, esta fórmula é frequentemente expressa como $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ para melhor refletir a composição real da malha cristalina elementar. A apatite possui a capacidade de sofrer várias substituições iônicas, incluindo a substituição de íon cálcio (Ca^{2+}) por íon estrôncio (Sr^{2+}) e de íon fosfato (PO_4^{3-}) por íon carbonato (CO_3^{2-}) ou íon fluoreto (F^-), o que reforça consideravelmente sua estabilidade

química diante das constantes agressões ácidas provenientes do ambiente bucal e de sua microbiota (4).

- Fase Orgânica

Representa um peso de aproximadamente 0,6% a 1% em um volume total de aproximadamente 2% do esmalte. O estudo das proteínas constituintes da matriz do esmalte em diferentes estádios do seu desenvolvimento é uma área de pesquisa fundamental em medicina dentária. Entre as proteínas cruciais para a formação de um esmalte saudável estão a amelogenina, a ameloblastina e a enamelinina (5).

Além disso, a metaloproteinase-20 (Mmp20) e a calicreína-4 (Klk4) são duas enzimas cruciais para o bom desenvolvimento do esmalte. Essas enzimas desempenham um papel importante na proteólise sequencial das proteínas do esmalte, um processo bem estudado (6).

As enzimas Mmp20 e Klk4 contribuem para a eliminação gradual das proteínas matriciais, criando o espaço necessário para o crescimento dos cristais de apatite e a formação de uma camada de esmalte mais resistente e menos porosa. A Mmp20 atua desde o estágio secretor até o estágio de maturação, e a sua ação sobre a amelogenina é crucial para evitar depósitos minerais inadequados durante o estágio secretor. A Klk4, secretada pelos ameloblastos durante a transição do estágio secretor para o estágio de maturação, desempenha um papel vital na clivagem das proteínas matriciais previamente processadas por Mmp20, indispensável para a finalização da mineralização do esmalte e para obter uma dureza ótima embora a Mmp20 e a Klk4 operem independentemente, a ativação da Klk4 é regulada pela Mmp20 e, reciprocamente, a inativação da Mmp20 é influenciada pela Klk4. A ausência da Klk4 não influencia significativamente a espessura ou a estrutura básica do esmalte, ou seja, o arranjo dos feixes cristalinos (7).

A composição da matriz orgânica do esmalte sofre uma redução considerável durante o seu desenvolvimento. Inicialmente, ela representa aproximadamente 20% no esmalte transitório não desidratado. Esse percentual diminui então para aproximadamente 1,8% durante a fase de maturação do esmalte e reduz-se ainda mais no esmalte maduro, onde já não constitui mais do que aproximadamente 0,6% da matriz (6).

- Fase aquosa

Constituída por água livre e água ligada, esta fase representa um peso total de aproximadamente 3,4% a 4% e ocupa um volume entre aproximadamente 7% e 11%. No esmalte dos dentes permanentes, o teor de água livre, que se encontra nos espaços entre os cristais e pode ser facilmente removida, varia entre aproximadamente 0,56% e 1,48% e permanece estável até uma temperatura de 200 °C. Para os dentes temporários, esse teor de água livre é de aproximadamente 3%. A água ligada, que está fortemente associada aos cristais e à matriz orgânica, contribui para a formação de uma camada proteica e evapora quando aquecida a temperaturas entre 200 e 400 °C (6).

1.1.2 Estrutura do esmalte

A menor unidade do esmalte dentário é o monocristal de hidroxiapatite, uma nanoestrutura com dimensões da ordem de angströms (Å). A união de milhares desses monocristais forma um cristalito, a microestrutura básica do esmalte, com formato hexagonal e dimensões da ordem de centenas de Å (6).

Esses cristalitos, orientados de forma quase idêntica, constituem os prismas do esmalte. Os cristalitos orientados de maneira diferente compõem a matriz interprismática, localizada entre os prismas e suas fronteiras. Essa matriz garante uma separação parcial entre os prismas e é frequentemente referida como esmalte interprismático (Figura 1) (8,9).

- Zona Aprismática

O esmalte aprismático distingue-se por uma estrutura menos organizada que o esmalte prismático. Caracteriza-se por uma disposição aleatória dos cristalitos. Esta forma de esmalte desempenha um papel crucial na transição e proteção das áreas do dente onde a organização prismática não é necessária ou menos importante. É frequentemente encontrado na superfície do esmalte e na junção amelocementária (6).

- Zona prismática

Os prismas, constituem as unidades estruturais essenciais do esmalte. Os elementos fundamentais que os compõem incluem os monocristais de hidroxiapatite (nanoestrutura) e os cristalitos (microestrutura). Esses prismas são componentes cruciais do esmalte, caracterizados por uma trajetória oblíqua e ondulante que se estende da junção amelodentinária (JDE) até a superfície do dente. O comprimento desses prismas é maior do que a espessura do esmalte devido às suas orientações e arranjos específicos. Esse comprimento varia conforme a região da coroa dentária: mais longo nas áreas espessas (região cuspídea) e mais curto nas áreas finas (região cervical) (10).

Os estudos ao microscópio electrónico revelam que os prismas de esmalte têm a forma de uma fechadura, com uma cabeça arredondada e uma cauda estreita. A cabeça arredondada de cada prisma encaixa-se estreitamente nas concavidades entre as cabeças e as caudas dos prismas de cada lado. A região localizada entre os dois prismas de esmalte de uma fileira, considerada como a substância interprismática, na verdade representa a cauda do prisma de esmalte da fileira anterior (6,10).

A substância interprismática, localizada entre os prismas do esmalte, é caracterizada por uma mineralização inferior e uma maior concentração de matéria orgânica em comparação com os prismas em si. Nessa zona, os cristalinos são menores e dispostos de forma oblíqua, formando um ângulo de 60° em relação ao eixo longitudinal dos prismas (6,10,11).

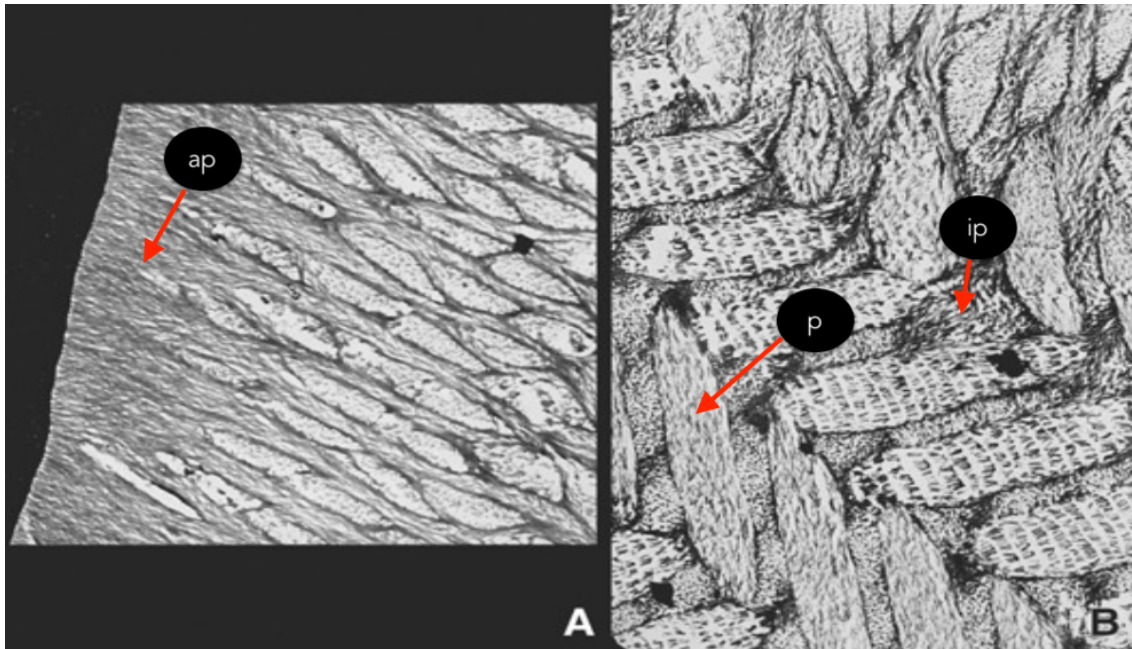


Figura 1. Análise da Microestrutura de Diferentes Tipos de Esmalte por Microscopia Eletrônica. A. Esmalte não prismático externo. ap: aprismático. B. Esmalte prismático. p: prisma; ip: interprisma (adaptado de ref, (6)).

- Análise da Microestrutura do Esmalte Dentário por Microscopia de Luz Polarizada: Visualização das Bandas de Hunter-Schreger e Estrias de Retzius e da JAD por microscópio eletrônico

- Bandas de Hunter-Schreger

As bandas de Hunter-Schreger no esmalte são padrões formados pela orientação variável dos prismas de esmalte e da matriz circundante. Essas bandas começam na junção amelodentinária (JAD) e estendem-se até a superfície externa do esmalte (Figura 2). Seu papel principal é fortalecer a estrutura do esmalte, tornando-o mais resistente às tensões mecânicas, como a mastigação. Os prismas de esmalte das bandas de Hunter-Schreger estão dispostos de maneira especial em áreas curvas, como cúspides ou bordas livres dos dentes anteriores. Essa disposição dos cristais gera uma curvatura, visível em uma secção longitudinal do esmalte, conferindo-lhe uma aparência de "esmalte torcido" ou "esmalte nodoso". Isso reforça o esmalte em áreas de alta tensão (10,12).

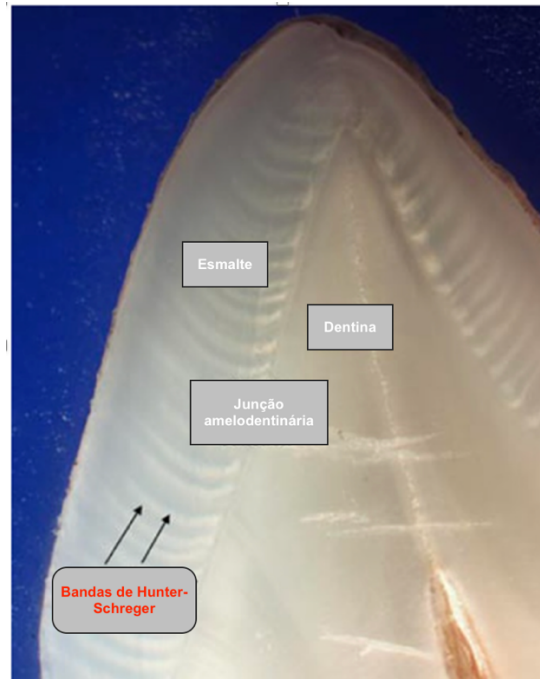


FIGURA 2. Aparência das bandas de Hunter-Schreger (bandas alternadas escuras e claras) vista em uma seção buco-palatina feita através da cúspide bucal de um primeiro pré-molar maxilar (adaptado de ref, (13)).

- Estrias de Retzius

As estrias de Retzius correspondem à deposição de camadas sucessivas de esmalte, formando linhas de crescimento durante a amelogênese. Em cortes longitudinais, elas aparecem como linhas de deposição sucessivas, espaçadas por 4 μm , e são paralelas à superfície do esmalte, bem como à JAD (Figura 3).

Em cortes transversais, essas estrias são dispostas de forma concêntrica ao redor da dentina e paralelas ao contorno externo do esmalte (14).



FIGURA 3. Secção longitudinal mostrando a disposição das estrias de Retzius usando microscopia de luz polarizada. A estria mais larga corresponde à linha neonatal (adaptado de ref, (14)).

- A JAD

A JAD marca a transição entre o esmalte e a dentina, sendo caracterizada por elevações arredondadas, semelhantes a pequenos domos, dispostas de forma densa. Essas estruturas encaixam-se precisamente nos sulcos correspondentes da dentina (Figura 4), criando um ajuste perfeito que otimiza a adesão entre esses dois tecidos dentários.

Numa imagem ao microscópio da secção transversal dessa JAD, ela não se revela como uma linha reta, mas sim como uma série de curvas ou ondulações. Cada convexidade dessa linha ondulada aponta em direção à dentina, aumentando a área de contato entre o esmalte e a dentina e reforçando sua adesão.

Essa configuração desempenha um papel crucial na biomecânica dentária, pois aumenta a resistência mecânica da junção, distribuindo mais uniformemente as forças mastigatórias sobre uma área maior, o que reduz o risco de fratura ou descolamento do esmalte sob a influência das cargas mastigatórias (10).

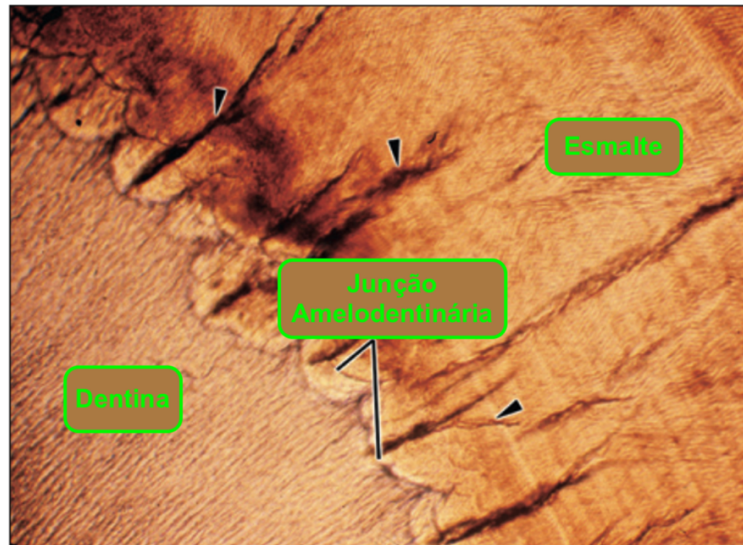


FIGURA 4. Microscopia Eletrônica da Junção Amelodentinária em Secção Transversal do Esmalte. As cristas do esmalte são as estruturas ramificadas que se estendem da junção amelodentinária para dentro do esmalte (setas). A junção é vista como um perfil ondulado (adaptado de ref, (14)).

1.2 A dentina

A dentina é o segundo tecido mais duro do corpo humano. Assim como o esmalte, é mineralizada e calcificada, mas difere na sua composição. A sua presença tanto nas partes coronárias quanto radiculares a torna o componente principal do dente. Produzida pelos odontoblastos localizados na periferia da polpa dentária, a dentina encontra sua origem embrionária nas células da crista neural (15).

1.2.1 Composição da dentina

- Fase mineral

A fase mineral da dentina é principalmente composta por cristais de hidroxiapatite (HAP), que podem ser carbonatados ou com pequenas quantidades de magnésio. Esta composição mineral representa aproximadamente 68 a 70% do peso total da dentina, enquanto ocupa cerca de 50% de seu volume total.

A HAP carbonatada na dentina distingue-se pela incorporação de grupos carbonato na sua estrutura cristalina, o que pode modificar ligeiramente as suas propriedades em comparação com as da HAp pura. A presença de magnésio, embora menos comum, também pode influenciar as características físicas e químicas dos cristais (16).

- Fase orgânica

A fase orgânica da dentina representa aproximadamente 21% do peso total e ocupa 30% do seu volume. É principalmente composta por:

- Proteínas colagenosas

A fase orgânica é composta por aproximadamente 90% de colagénio (principalmente colagénio tipo I, com pequenas quantidades de colagénio tipo III e V (14,16).

- Proteínas não colagenosas

Elas constituem 10% da fase orgânica. Localizadas na periferia dos túbulos dentinários, ocupam os espaços entre as fibras de colagénio, e consistem principalmente em proteínas fosforiladas e não fosforiladas (14).

- i) Proteínas fosforiladas da dentina

Principalmente composto pela família de proteínas SIBLINGs (do inglês *Small Integrin-Binding Ligand, N-linked Glycoproteins*), que desempenham um papel na nucleação mineral e no crescimento cristalino da dentina, mas também como inibidores desse crescimento em alguns casos.

Na família das SIBLINGs, encontramos 5 membros:

- Sialofosfoproteína da dentina (DSPP): a proteína mais importante das SIBLINGs, é clivada imediatamente após a sua secreção em sialoproteína da dentina (DSP), glucoproteína da dentina (DGP) e fosfoproteína da dentina (DPP).
- Proteína da matriz dentinária 1 (DMP1)
- Sialoproteína óssea (BSP)
- Osteopontina (OPN)
- Glucoproteína fosforilada da matriz extracelular (MEPE) (14,16,17).

Estas proteínas são expressas pelos genes q21 do cromossomo 4, e mutações neste gene podem resultar em diferentes formas de dentinogênese imperfeita ou displasia dentária. (17)

SLRPs (do inglês, *Small Leucine-Rich Proteoglycans*): desempenham um papel essencial na matriz extracelular da dentina, especialmente no processo de formação, organização e estabilização das fibrilas de colagénio.

As amelogeninas, como componentes-chave no desenvolvimento do esmalte, também podem influenciar indiretamente a atividade odontoblástica por meio de mecanismos de sinalização.

A ameloblastina é uma molécula de esmalte fosforilada, principalmente associada à formação do esmalte e é expressa pelos ameloblastos. No entanto, também é expressa, em certa medida, pelos odontoblastos. Embora a ameloblastina migre para o esmalte em formação e desempenhe um papel no seu desenvolvimento. A sua produção pelos odontoblastos destaca a complexidade das interações moleculares no desenvolvimento dentário (17).

ii) As proteínas não fosforiladas da dentina

- OC & DGP: proteína gla da dentina (do inglês, *dentin gla-protein*)
- MGP: proteína gla da matriz (do inglês, *matrix gla protein*)
- Osteonectina ou proteína SPARC (do inglês, *secreted protein, acidic and rich in cysteine*)
- Proteínas provenientes do soro sanguíneo:
 - Albumina (transportadora de lipídios).
 - Glicoproteína Alpha2-HS encontrada apenas em tecidos mineralizados (do inglês, *Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein*).
 - Fetuína, implicada na mineralização derivada do soro (nucleador de HAp)
- SLRPs: proteoglicanos ricos em leucina pequena (do inglês, *small leucine-rich proteoglycans*)
- Fatores de crescimento:
 - FGF2: fator de crescimento de fibroblastos 2 (do inglês, *fibroblast growth factor 2*)

- TGF- β 1: fator de crescimento transformador beta 1 (do inglês, *transforming growth factor beta 1*)
- BMPs: proteínas morfogenéticas ósseas (do inglês, *bone morphogenetic proteins*)
- IGF1 e IGF2: fator de crescimento semelhante à insulina 1 e 2 (do inglês, *insulin-like growth factor 1 and 2*)
- PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas (do inglês, *platelet-derived growth factor*)
 - Poliaminas
 - Proteínas ligantes de cálcio: Calmodulina, calbindina, anexinas, nucleobindina.
- Fase aquosa

Ela representa aproximadamente 10% do peso e 20-25% do volume total do dente (14,17).

1.2.2 Diferentes tipos de dentina

A dentina é uma estrutura complexa, composta por diferentes tipos: a pré-dentina, não mineralizada e em formação contínua; a dentina do manto, primeira camada mineralizada; e a dentina circumpulpar, a mais abundante, subdividida em dentina peritubular e intertubular.

- Dentina do manto

Com algumas variações, a maioria das espécies de mamíferos tem uma camada de dentina externa periférica, com uma espessura de 150 a 300 μ m.

Está imediatamente subjacente ao esmalte e ao cimento, havendo uma forte interdigitação do esmalte na dentina na JAD.

A dentina manto é atubular, sendo homogénea. Ela é menos mineralizada. De facto, não contém fosfoproteínas envolvidas na mineralização. Contém colagénos desorganizados ou pouco organizados (17).

- Dentina circumpulpar

A dentina circumpulpar constitui a maior parte da estrutura da dentina. Ela é formada por camadas sucessivas de unidades metabólicas, depositadas pelos odontoblastos. Cada unidade é composta por dentina peritubular (altamente mineralizada, revestindo os túbulos dentinários), dentina intertubular (menos mineralizada, entre os túbulos) e um túbulo dentinário (canal microscópico que se estende da polpa até a junção amelodentinária) como ilustrado na figura 5 (17).

- A dentina peritubular ou dentina pericanalicular

A dentina peritubular (Figura 5) é uma zona de dentina que rodeia a parede dos túbulos dentinários. Sua espessura aumenta à medida que nos afastamos da predentina. A dentina peritubular é formada por cristais de hidroxiapatite. Ela se forma após a dentina intercanalicular e sempre à custa do espaço periodontoblástico (17).

- A dentina intertubular

A dentina intertubular (Figura 5) preenche o espaço entre duas unidades metabólicas dentinárias adjacentes; ela não pertence à unidade funcional propriamente dita. Está localizada entre os canalículos dentinários ou na periferia da dentina peritubular quando esta está presente (17).

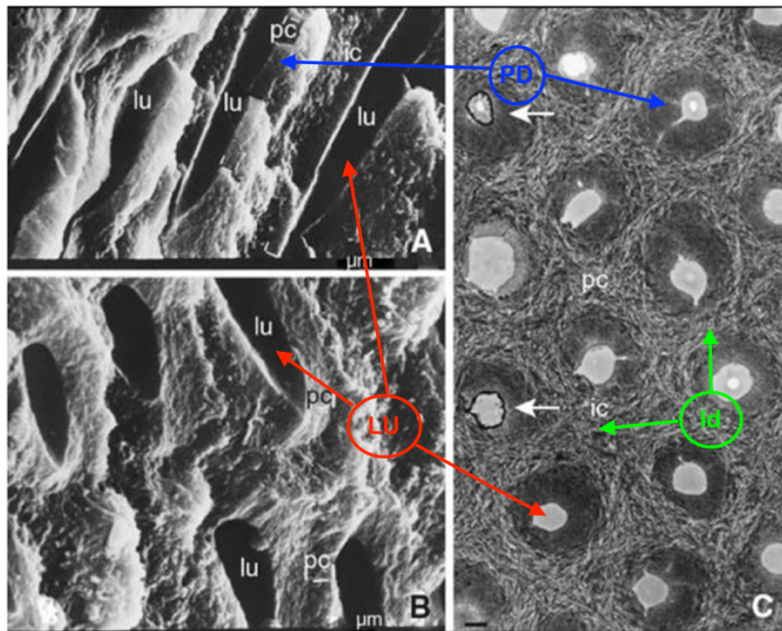


FIGURA 5. Microestrutura da Dentina. A dentina peritubular (PB) forma anéis ao redor do lúmen dos túbulos. A dentina intertubular (Id) forma uma rede rica em colagénio. O lúmen dos túbulos é indicado como (LU) (adaptado de ref, (17)).

- A predentina

A predentina é uma camada fina de 10 a 47 μm . Está interposta entre os corpos celulares dos odontoblastos na periferia da polpa. Sua espessura diminui progressivamente com o envelhecimento do dente. A predentina não é homogênea: em diferentes áreas, pode-se encontrar graus de mineralização diferentes. É secretada pelo polo apical dos odontoblastos, revestindo a parte mais interna da dentina (17).

A predentina é composta de cerca de 97% de colagénio do tipo I e, aproximadamente, 3% do tipo V.

Ela faz a junção entre os corpos celulares dos odontoblastos e a dentina mineralizada.

A predentina é composta por 97% de colagénio do tipo I e 3% do tipo V.

Ela faz a junção entre os corpos celulares dos odontoblastos e a dentina mineralizada.

- Estádios de secreção

- Da zona mais periférica à região mais próxima da polpa, distinguem-se três estádio de secreção:

- A dentina primária que delimita a câmara pulpar. Ela aparece primeiro durante a formação do dente.

- A dentina secundária, de natureza fisiológica, irregular, especialmente no nível do assoalho e do teto da polpa, o que resulta em uma redução progressiva do volume da câmara pulpar.
- Por fim, a dentina terciária, patológica, que é produzida apenas em resposta a uma agressão, como cárie ou abrasão. Ela inclui a dentina reacional, secretada pelos odontoblastos, e a dentina reparadora, produzida por células pulpares chamadas "células-tronco" recrutadas em caso de desaparecimento dos odontoblastos (17).

1.3 Desmineralização

A desmineralização corresponde a uma perda de elementos minerais constituintes dos tecidos dentários mineralizados (cristais de HAP) por dissolução ácida.

Quando o pH cai abaixo de um limiar crítico situado entre 5,3 e 5,7 para o esmalte e em torno de 6,0 para a dentina, ocorre uma desmineralização dos tecidos dentários calcificados e uma decomposição dos diferentes fosfatos de cálcio do esmalte, especialmente da hidroxiapatite, em uma cascata complexa de reações de desmineralização-remineralização.

Enquanto o pH permanecer abaixo do pH crítico, a fase de desmineralização continua resultando no aparecimento de fenômenos cariosos e erosivos (18).

1.3.1 Erosão

A erosão dentária é uma dissolução progressiva das substâncias minerais dentárias (esmalte, dentina e Cimento). Essa perda de tecido é irreversível e pode piorar com o tempo (Figura 6).

A erosão é multifactorial e está relacionada a uma exposição prolongada a ácidos de origem intrínseca ou extrínseca, não relacionados à placa bacteriana.

A erosão é um fenômeno puramente químico na busca por um equilíbrio ácido-base no meio bucal. Deve ser claramente diferenciada das perdas de tecido dentário devido ao desgaste físico, como atrito, abrasão ou abfração.

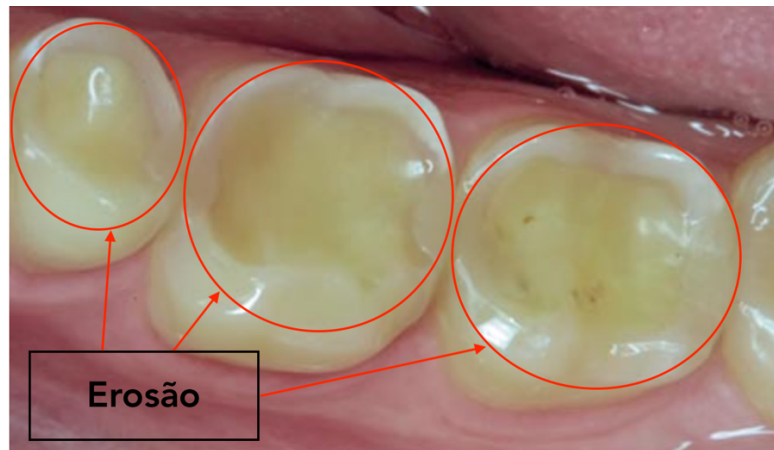


FIGURA 6. Desgaste oclusal erosivo severo. Nenhuma morfologia oclusal está presente. Idade do indivíduo: 29 anos. Fator etiológico conhecido: refluxo gastroesofágico (adaptado de ref, (19)).

- Etiologia

As causas da erosão são multifatoriais, podem ser de origem intrínseca, extrínseca ou uma combinação de ambas.

Os fatores intrínsecos envolvem a introdução de ácidos gástricos na cavidade oral a um ritmo que excede a capacidade tampão da saliva, e isso ocorre nos seguintes casos:

- Refluxo gastroesofágico (RGE),
- Bulimia,
- Alcoolismo crônico,
- Hiperémese gravídica.

Os fatores extrínsecos geralmente estão relacionados a:

- Hábitos alimentares,
- Estilo de vida,
- Riscos ocupacionais,
- Medicamentos ácidos e outras drogas.

- Anatomopatologia

As lesões de erosão dentária podem apresentar vários aspectos, e sua aparência depende de seus estádios de progressão e da gravidade da lesão. Assim, a superfície dos dentes afetados pode apresentar um aspecto opaco devido à perda de seu brilho natural. Eles podem ser cercados por bordas afiadas, e uma sensibilidade dentária aumentada a

diferentes estímulos, como alimentos frios, quentes, doces e ácidos, que aparece em estágios mais avançados (20).

Os dentes também podem sofrer alterações na forma, com diminuição do tamanho ou alteração dos seus contornos. A isso pode juntar-se uma modificação na cor, assumindo uma tonalidade amarelada ou acastanhada devido à exposição da dentina.

Nos últimos anos, foram desenvolvidos muitos índices para caracterizar e classificar os fenômenos de erosão dentária. Esta proliferação continua tendo em conta vários parâmetros de avaliação, como a localização, etiologia, tipo de dente, número de superfícies, etc.

No entanto, esta diversidade, influenciada pelas necessidades específicas dos autores (país, tipo de lesão, etc.), torna complexas as comparações internacionais. Em resposta a esta problemática, uma nova ferramenta universal foi introduzida em 2008 por Bartlett e colaboradores (Tabela 1) o BEWE (do inglês, *Basic Erosive Wear Examination*). Trata-se de um sistema de notação simples, reprodutível e validado internacionalmente, que atende a todos os critérios de um índice. Este novo instrumento tem como objetivo facilitar o registo da gravidade das lesões de erosão dentária, bem como determinar a conduta clínica a ser adotada (20,21).

Tabela 1. Critérios de classificação da erosão do índice BEWE (21).

Pontuação	critérios
0	Nenhuma erosão dentária
1	Perda inicial do tecido do esmalte
2*	Defeito distinto, perda de tecido duro <50% da superfície
3*	Perda de tecido duro \geq 50% da superfície

* Nas pontuações 2 e 3, a dentina frequentemente está envolvida

1.3.2 Cárie

Atualmente, a cárie dentária é definida como uma patologia infecciosa resultante da adesão de bactérias às superfícies dentárias, causando a destruição dos tecidos duros do

órgão dentário por meio de desmineralização ácida. Trata-se de uma doença multifatorial envolvendo o hospedeiro, a microflora, a alimentação e o fator tempo (22).

- Etiopatogenia

A iniciação da cárie dentária envolve um processo complexo influenciado por reações físico-químicas específicas. Quando as bactérias aderem à superfície dos dentes, formando um biofilme, o seu metabolismo gera ácidos como subprodutos. Esses ácidos, como o ácido lático, induzem à desmineralização dos tecidos calcificados do dente, especialmente o esmalte, a dentina e o cemento.

A formação da cárie depende principalmente de quatro fatores principais descritos por Keyes em 1962 e modificados por Newbrun em 1978 (Figura 7):

- Os microorganismos cariogênicos (as bactérias do biofilme)
- O hospedeiro (qualidade de mineralização dos tecidos dentários e da saliva)
- O ambiente (alimentação e higiene bucal)
- O tempo (23).

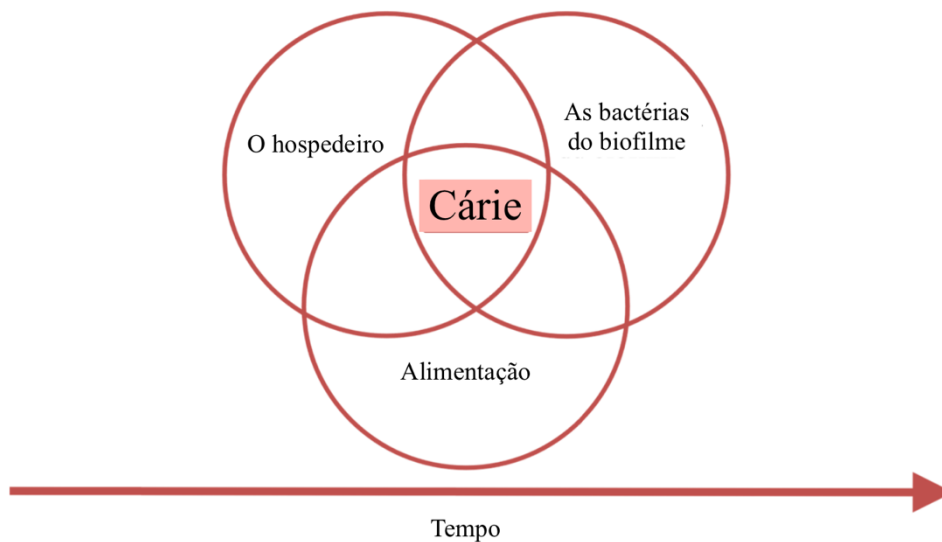


FIGURA 7. Diagrama de Keyes modificado por Newbrun (Autor).

i) Os microorganismos

As bactérias envolvidas no processo de cárie pertencem a três gêneros bacterianos:

- *Streptococcus mutans*

Estão envolvidos na iniciação da lesão de cárie, e seu importante poder cariogénico está relacionado às seguintes propriedades:

- São bactérias envolvidas na fermentação.
- São capazes de sintetizar polissacarídeos.
- São bactérias acidúricas.
- Principalmente presentes nas superfícies lisas e proximais.

- *Lactobacillus*

Implicados na progressão da lesão de cárie. São acidogénicos e acidúricos, e o seu potencial acidogénico manifesta-se principalmente nos sulcos devido à sua baixa capacidade de adesão às superfícies lisas (22).

- *Actinomyces*

Principalmente envolvidos no desenvolvimento de cáries radiculares (18).

ii) Hospedeiro

Este fator destaca a influência das características individuais na predisposição às cáries dentárias. Leva em consideração diversos elementos, como a composição química e a quantidade de saliva secretada, a qualidade e a quantidade da placa bacteriana, a resistência natural dos tecidos dentários (esmalte, dentina, cemento), a forma e a posição dos dentes, a secreção salivar, a presença de anticorpos na saliva, bem como outros fatores genéticos ou individuais.

iii) Ambiente

Este parâmetro inclui vários elementos associados ao ambiente bucal, que podem ser moderados pelo hospedeiro. Considera aspectos como o pH da saliva, a presença de flúor na cavidade bucal, a higiene bucal, bem como os hábitos alimentares. Note-se que o consumo elevado de Hidratos de carbo no aumenta o risco de desenvolvimento de cáries.

iv) Tempo

O tempo é um fator determinante no desenvolvimento da cárie. O processo cariioso não ocorre de forma instantânea, mas sim ao longo de um período, permitindo a progressão da desmineralização (22).

- Anatomopatologia da cárie do esmalte

i) Aspecto macroscópico

O primeiro sinal clinicamente perceptível é o aparecimento da mancha branca (*White spot*), que se torna mais evidente após a secagem da superfície e uma variação no ângulo de iluminação. Esta mancha pode se desenvolver e adquirir uma coloração amarelada ou acastanhada (Figura 8).

Esta mancha desenvolve-se por um processo difuso, localizado imediatamente abaixo e permanece paralelo à superfície do esmalte.

Elas são especificamente detetadas:

- No colo do dente na forma de um crescente que delimita a gengiva.
- Nas faces proximais, assumindo a forma de um triângulo que delimita os dentes adjacentes.
- Nos sulcos oclusais e marginais.

Essas regiões correspondem a locais preferenciais de acumulação de placa bacteriana. E na ausência de intervenção terapêutica adequada, essa lesão progride gradualmente para o estágio de cavitação (Figura 8), caracterizado pelo colapso da camada superficial que não é mais sustentada (24).



FIGURA 8 Aspecto da lesão de cárie na superfície proximal. A Mancha branca; B Cavidade; C Mancha acastanhada (autor)

ii) Aspecto microscópico

Independentemente da localização da lesão inicial de cárie no esmalte. A sua progressão ocorre a partir de uma superfície lisa em forma de triângulo, cuja base está na superfície, a partir de um sulco ou fissura, e o vértice está orientado para a JAD.

São distinguíveis 4 zonas definidas por Darling:

- Zona translúcida: é a frente de progressão da lesão, observada em apenas 50% dos casos; as alterações nesta zona manifestam-se pela formação de espaços ou poros nas junções dos prismas, com uma perda mineral de aproximadamente 1,2%.
- Zona escura ou opaca: a perda de substância mineral é estimada em cerca de 6%, a sua porosidade é mais fina do que a da zona translúcida. Essa redução do tamanho dos poros em uma zona normalmente mais desmineralizada é o resultado de uma remineralização espontânea. Esta zona opaca é particularmente desenvolvida em cáries com progressão lenta, onde os processos de remineralização ocorrem ao longo de um longo período.
- Corpo da lesão: com uma redução de 24% na sua zona mineral, esta é caracterizada pela evidência aumentada das estruturas prismáticas. A perda significativa de material mineral é substituída por água e material orgânico proveniente da saliva.
- Zona de superfície: uma das características da lesão inicial de cárie é a presença de uma camada de superfície aparentemente intacta sobreposta ao corpo da lesão. Esta zona é mais fina em cáries ativas e mais espessa em cáries inativas, e o seu volume poroso é inferior a 5% (22,25,26).

Esta zona de superfície, na cárie inicial do esmalte, é notável pelo fato de que, num ambiente cariogénico caracterizado por flutuações incessantes de pH ao longo do tempo, essas áreas de superfície passam constantemente por processos de dissolução e

remineralização. Isso se traduz na transformação da hidroxiapatite em fluorapatite na superfície do esmalte, o que gradualmente resulta em um aumento no teor de fluoridroxiapatite na zona superficial da lesão de cárie (figura 9). Como resultado, a concentração de flúor no corpo subjacente da lesão de esmalte não aumenta. Enquanto a camada superficial mantiver um teor mineral adequado, o flúor não penetrará no corpo da lesão.

No entanto, uma camada superficial de esmalte que cobre uma lesão de mancha branca contém mais flúor do que o esmalte normal ao redor dela (Figura 9). Portanto, essa camada superficial atua como um mecanismo protetor, prevenindo qualquer dissolução adicional do corpo da lesão, desde que as flutuações de pH permaneçam na faixa de 4,0 a 5,6. A fluorapatite é menos solúvel em ácido do que a hidroxiapatite, o que significa que ela se dissolve mais lentamente em um ambiente ácido. Isso é vantajoso porque o ambiente da cárie é ácido. A faixa de pH de 4,0 a 5,6 é significativa porque é a faixa típica de pH observada durante um ataque de cárie. Dentro dessa faixa, a camada superficial rica em fluorapatite pode se formar e proteger o corpo da lesão (22).

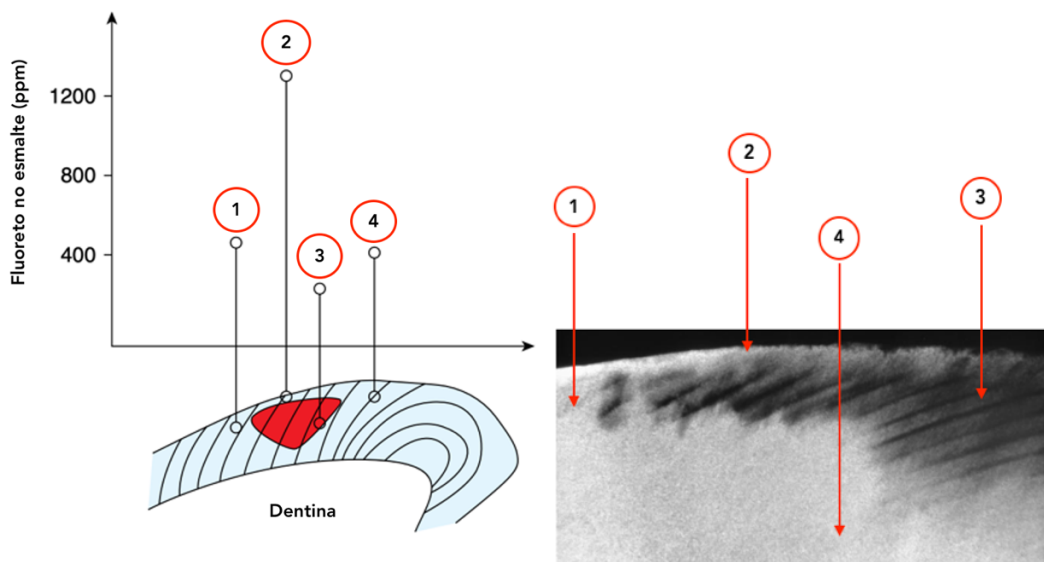


Figure 9. Ilustração da camada superficial do esmalte que recobre a cárie de mancha branca. Quando as seções são examinadas por raios-X (microrradiografia), a perda de cálcio aparece diretamente na forma de zonas mais escuras no esmalte, que, de outra forma, é branco e altamente mineralizado. Note que o teor mineral do esmalte de superfície varia, mas é mais mineralizado do que o corpo da lesão, 1; dentina infetada; 2. camada superficial; 3. corpo da lesão; 4. dentina saudável. (adaptado de ref, (22)).

- Classificação clínica e histológica da lesão cariosa

A abordagem médica das lesões cariosas dentárias requer uma detecção precoce para permitir um tratamento eficaz. O método mais comum de detecção de cáries é o método visual-tátil. Consiste em examinar os dentes um a um, sob luz forte e com a ajuda de uma sonda de ponta romba. O exame é realizado após uma limpeza profilática complementada por uma secagem minuciosa das superfícies dentárias. É complementado por exames complementares, sendo o mais adequado em geral a radiografia retro-coronária e a radiografia *bite-wing*(27).

Outras técnicas não invasivas de auxílio ao diagnóstico de cáries precoces foram desenvolvidas e estudadas, tais como:

- Os auxiliares óticos, como lupas ou microscópios
- A fluorescência quantitativa induzida por luz (QLF),
- DIAGNOdent (DD),
- A transiluminação por fibra ótica (FOTI)
- Condutividade elétrica (EC).

A combinação destes métodos com o método visual-tátil pode revelar-se mais eficaz para a detecção e monitorização de lesões cariosas iniciais. Estas técnicas oferecem a possibilidade de identificar as lesões numa fase precoce, o que permite implementar tratamentos preventivos ou conservadores que visam preservar os tecidos dentários saudáveis tanto quanto possível, ou controlar a evolução de lesões incipientes em caso de vigilância ativa (27).

- Classificação Clínica das Cáries Dentárias

O exame visual das lesões cariosas implica uma observação meticulosa, dente a dente, a fim de detetar os primeiros sinais de alterações na cor do esmalte, translucidez e estrutura dos tecidos dentários.

Além de localizar a lesão, é igualmente importante registar a sua gravidade e atividade. Para este fim, o ICCMS (do inglês *International Caries Classification and Management System*) estabelece a classificação que categoriza a severidade da lesão

cariosa de acordo com a pontuação elaborada pela ICDAS (do inglês International Caries Detection and Assessment System) como ilustrado na tabela 2 (28).

Tabela 2. Classificação das lesões cariosas segundo o ICDAS proposto por Ekstrand (29).

Pontuação ICDAS	Crítérios Clínicos
0	Esmalte translúcido, sem alteração de cor após secagem prolongada (> 5 s)
1	Opacidade ou coloração pouco visível em superfície húmida, distinta após secagem
2	Opacidade ou coloração nitidamente visível após secagem

- A classificação histológica das cáries

O grau de desmineralização, por sua vez, está perfeitamente estabelecido na classificação histológica (Tabela 3). Ao contrário da classificação ICDAS, a classificação histológica baseia-se no exame microscópico da cárie. Descreve as diferentes etapas da progressão da cárie, desde a lesão superficial até à lesão dentinária avançada.

Tabela 3. Classificação histológica das lesões cariosas (29).

ESTADIO	Descrição
Estadio 0	Lesão de superfície: Desmineralização limitada ao esmalte prismático. Estrutura do esmalte preservada.
Estadio 1	Lesão subsuperficial: Desmineralização afetando o esmalte prismático e interprismático. Estrutura do esmalte alterada.
Estadio 2	Opacidade ou coloração nitidamente visível após secagem
Estadio 3	Lesão dentinária: Desmineralização atingindo a dentina. Estrutura da dentina alterada.
Estadio 4	Lesão dentinária avançada: Desmineralização extensa na dentina. Polpa pode ser afetada.

1.4 A Remineralização

A remineralização é definida como um processo natural através do qual os íons cálcio e fosfato são depositados novamente nos espaços cristalinos do esmalte desmineralizado, resultando num ganho mineral (30).

Os produtos de remineralização são indicados para lesões de esmalte (mancha branca) nos estádios 0 e 1 da classificação ICDAS e nas lesões de estágio 0 e 1 da classificação histológica, sendo contraindicada em indivíduos com elevado índice de risco de cárie (29).

Durante o processo de desmineralização, os elementos constituintes das estruturas cristalinas do esmalte dissolvem-se na cavidade oral quando a superfície é atacada pelos ácidos produzidos pela placa bacteriana. Em contrapartida, durante a remineralização, minerais provenientes da saliva ou da placa dentária difundem-se através da matriz orgânica até atingirem as zonas danificadas das estruturas cristalinas. Este processo favorece a reparação destas estruturas cristalinas danificadas, contribuindo assim para fortalecer o dente. É essencial compreender que a remineralização não conduz a uma regeneração completa dos tecidos dentários danificados. Em vez disso, permite a deposição de novas estruturas cristalinas no interior destes tecidos, reforçando assim a sua integridade e resistência à cárie.

Os íons fluoreto presentes na cavidade oral, nomeadamente provenientes da utilização de pastas dentífricas fluoretadas, desempenham um papel crucial na prevenção da desmineralização, ao mesmo tempo que favorecem a remineralização do esmalte. Os íons fluoreto integram-se nos cristais de fosfato de cálcio em processo de remineralização na superfície do esmalte, formando assim fluorapatite, que é mais resistente aos ataques ácidos e contribui para reforçar a estrutura do esmalte.

- Que estratégia adotar?

A seleção das estratégias de remineralização para uma lesão de cárie deve basear-se nas melhores evidências disponíveis, tendo em conta o conhecimento e a experiência do dentista e focando-se no estado de risco de cárie do indivíduo. É igualmente importante considerar as necessidades e desejos do indivíduo.

No entanto, é essencial reconhecer que um indivíduo com cárie inicial ativa enfrenta um risco elevado de progressão da cárie e uma forte probabilidade de as lesões evoluírem para cavitação. Consequentemente, as estratégias e os materiais de remineralização discutidos devem ser adaptados a esta categoria de indivíduos.

A utilização de produtos de remineralização nestas pessoas deve ser sempre acompanhada de medidas preventivas ativas, como uma boa higiene oral, alterações alimentares e a utilização diária de pasta dentífrica ou elixir com elevado teor de fluoreto, associadas a exames frequentes e consultas de acompanhamento.

Antes de iniciar os protocolos de remineralização com recurso aos diversos materiais disponíveis, é imperativo priorizar a implementação de uma estratégia baseada na modificação de comportamentos e em consultas de acompanhamento. Estes elementos desempenham, de facto, um papel crucial na eficácia das estratégias de remineralização (31).

2. As Moléculas de Remineralização

2.1 Os Fluoretos

Integrados na prática dentária há mais de 70 anos, os fluoretos são hoje amplamente reconhecidos como o principal fator que contribui para a diminuição significativa da prevalência de cáries dentárias observada em todo o mundo. No entanto, um excesso de flúor durante a fase de desenvolvimento dentário pode levar a fluoroses dentárias. Para aproveitar plenamente os benefícios do flúor na prevenção da cárie, minimizando os riscos de efeitos secundários, é essencial uma compreensão profunda dos mecanismos pelos quais o flúor favorece o combate à cárie.

O flúor, simbolizado pela letra F de número atómico 9, pertence à família dos halogéneos, um grupo de elementos químicos conhecidos pela sua elevada reatividade. De facto, o flúor distingue-se como o elemento químico mais reativo de todos. Esta reatividade excecional confere ao flúor propriedades únicas que o tornam particularmente interessante no domínio da saúde oral. Os fluoretos inorgânicos mais comuns são:

- O monofluorofosfato de sódio (MFP).
- O fluoreto de estanho (SnF_2),
- O fluoreto de sódio (NaF),
- O fluoreto de cálcio (CaF_2),

O fluoreto é um composto binário do flúor com outro elemento (32).

2.1.1 Mecanismo de Ação

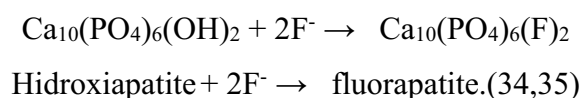
O flúor atua nos dentes com uma tripla ação.

- Ação na remineralização

Os fluoretos desempenham um papel crucial no processo de remineralização, oferecendo proteção contra a desmineralização e promovendo a reconstrução dos tecidos dentários. Quando as lesões cáries são detetadas numa fase precoce, concentrações muito baixas de flúor (inferiores a 0,1 ppm) demonstraram a sua capacidade de travar a sua progressão, oferecendo assim uma oportunidade preciosa de restauro. Durante a fase de remineralização, os íons de flúor integram-se nos cristais em formação na superfície e subsuperfície do esmalte, contribuindo para a criação de cristais enriquecidos em fluorapatite. Este aumento de flúor nos cristalitos reforça a sua estabilidade, conferindo uma maior resistência aos ataques ácidos. Além disso, em concentrações mais elevadas, os íons fluoreto podem precipitar sob a forma de microcristais CaF_2 , depositando-se preferencialmente nas superfícies dentárias desmineralizadas. Estes microcristais atuam como uma reserva de fluoreto, dissociando-se em pH ácido (baixo de 5,5) para libertar íons fluoreto e cálcio, reforçando assim a estrutura dentária e protegendo contra futuras agressões ácidas (33,34).

- Ação na desmineralização

Os íons fluoreto, presentes em diversos produtos dentários, exercem um efeito significativo na limitação da desmineralização. Em concentrações muito baixas, demonstraram a sua capacidade de inibir a progressão das lesões cáries, constituindo assim uma primeira linha de defesa contra a deterioração dos tecidos dentários. Durante a fase de desmineralização, os íons fluoreto podem integrar-se nos cristais dentários em processo de dissolução, aumentando a sua estabilidade e reduzindo a sua solubilidade. Esta ação reforça a resistência dos dentes aos ataques ácidos, limitando assim os danos causados pela desmineralização. A transformação da HAp em fluorapatite ocorre segundo a seguinte reação:



- Perturbação do metabolismo bacteriano

O fluoreto interfere no metabolismo bacteriano, especialmente em pH ácido, quando se torna ácido fluorídrico (HF) e penetra mais facilmente nas células. Dentro das células, o HF se dissocia em prótons (H^+) e íons fluoreto (F^-), impactando o metabolismo de várias maneiras como ilustrado na figura 10:

- Inibição da glicólise

A via glicolítica é essencial para a produção de energia pelas bactérias. O fluoreto inibe a enzima enolase, fundamental nesse processo, reduzindo a produção de energia e de precursores para a síntese de componentes celulares.

- Redução da tolerância a ácidos (acidurancance)

O *Streptococcus mutans* prospera em ambientes ácidos, como a placa dentária após o consumo de açúcar. O fluoreto diminui a capacidade da bactéria de sobreviver a esses ambientes ácidos, prejudicando sua virulência.

- Inibição da produção de álcalis

Algumas bactérias produzem álcalis para neutralizar o ácido e se proteger. O fluoreto inibe esse processo, tornando as bactérias mais vulneráveis aos danos causados pelos ácidos.

- Inibição da adesão ao esmalte

O fluoreto pode interferir na capacidade do *Streptococcus mutans* de aderir ao esmalte dentário, um passo crucial no desenvolvimento da cárie (34,36,37).

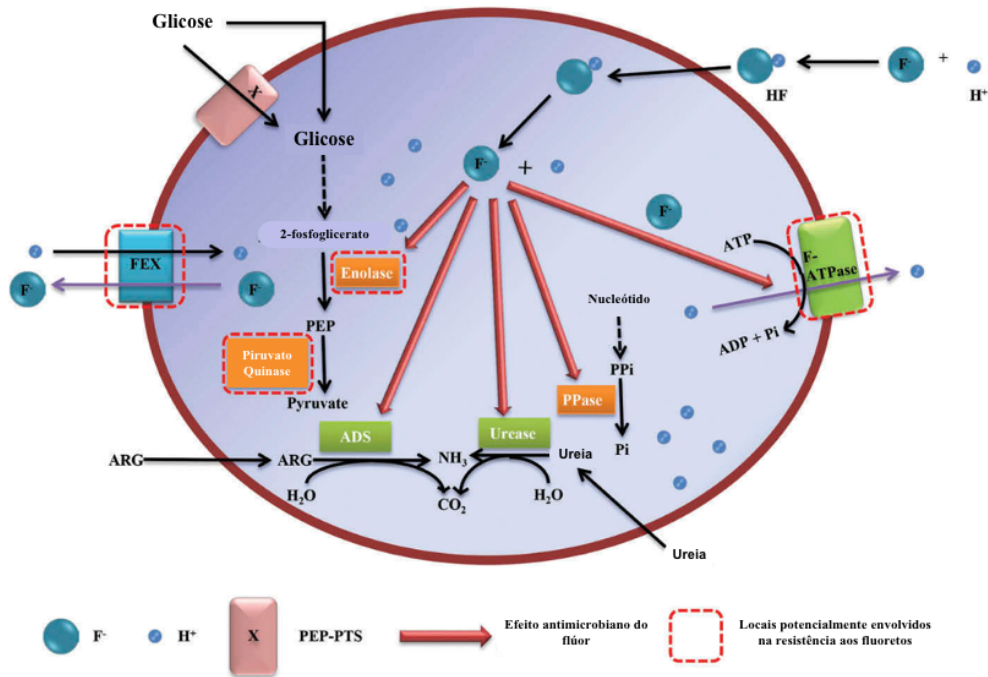


Figura 10. Mecanismos dos efeitos antimicrobianos do fluoreto e locais potenciais envolvidos nos mecanismos de resistência ao fluoreto. FEX, exportadores de fluoreto; ARG, arginina; ADS, sistema arginina desidrolase; PPi, pirofosfato inorgânico; PPase, pirofosfatase; Pi, fosfato inorgânico; PEP, fosfoenolpiruvato. As setas vermelhas indicam o efeito inibidor do fluoreto nas enzimas. As caixas vermelhas tracejadas indicam os locais potencialmente envolvidos na resistência ao fluoreto. A F-ATPase e a enolase estão envolvidas tanto na ação antimicrobiana do fluoreto como nos mecanismos potenciais de resistência ao fluoreto ondulado (adaptado de ref, (37)).

2.1.2 Toxicidade do Flúor

Apesar de todas as vantagens que lhe são atribuídas, o flúor pode provocar efeitos tóxicos no organismo após uma exposição excessiva. É importante notar que a dose tóxica e a dose letal do flúor dependem da forma química ingerida e da pessoa exposta.

A fluorose dentária é o principal efeito nefasto, caracterizada por manchas nos dentes, podendo levar a lesões graves. Uma exposição excessiva pode também causar osteosclerose, aumentando o risco de fraturas, bem como dores articulares associadas à fluorose óssea. O flúor pode perturbar a função da tireoide, levando a hipotireoidismo com sintomas como fadiga e aumento de peso. Outros efeitos incluem perturbações gastrointestinais, neurológicas e renais, sobretudo em crianças e em pessoas com problemas renais ou de tireoide. É crucial monitorizar a exposição ao flúor e tomar medidas para evitar os efeitos tóxicos, especialmente em populações sensíveis (38).

2.2 O Complexo CPP-ACP

O CPP-ACP é um composto natural derivado da caseína, que é a principal proteína presente no leite. É composto por dois elementos principais:

- Caseína fosfopeptídeos (CPP): São fragmentos de proteínas de caseína com uma afinidade particular pelo cálcio e pelo fosfato.
- Fosfato de cálcio amorfo (ACP): É uma forma não cristalina de fosfato de cálcio, facilmente solúvel e bio disponível.

O CPP-ACP está presente naturalmente no leite e nos produtos lácteos, mas também pode ser sintetizado artificialmente.

- Propriedades do CPP-ACP

As propriedades chave do CPP-ACP contribuem para a remineralização do esmalte dentário, incluindo:

- Estabilização dos íons cálcio e fosfato: O CPP permite estabilizar os íons cálcio e fosfato na forma amorfa, tornando-os mais solúveis e biodisponíveis para a remineralização.
- Afinidade com o esmalte dentário: O CPP possui uma afinidade natural pelo esmalte dentário, permitindo-lhe fixar-se facilmente à sua superfície e libertar progressivamente os íons cálcio e fosfato.
- Biocompatibilidade: O CPP é um composto natural presente no leite, o que o torna geralmente seguro e bem tolerado pela maioria das pessoas (39).

2.2.1 Mecanismo de Ação

Um dos aspetos chave do mecanismo de ação do CPP-ACP é a sua capacidade de estabilizar os íons de cálcio e fosfato na forma amorfa à sua superfície. Esta estabilização ocorre graças à ligação dos fosfopeptídeos de caseína aos íons minerais, formando assim complexos CPP-ACP. Estes complexos atuam como reservatórios de minerais, fornecendo uma fonte controlada e estável de íons cálcio e fosfato, essenciais à remineralização do esmalte.

Outro aspecto importante é a liberação progressiva dos íons minerais pelos complexos CPP-ACP em resposta às flutuações do pH na boca. Quando o pH bucal diminui, os complexos CPP-ACP libertam progressivamente os íons cálcio e fosfato, favorecendo assim uma saturação em minerais que ajuda a reduzir a desmineralização do esmalte e a estimular a sua remineralização. Esta capacidade de regular dinamicamente a disponibilidade dos minerais em função do pH bucal contribui para manter um equilíbrio ideal para a saúde dentária (40).

Além disso, os complexos CPP-ACP têm a capacidade de se fixar à superfície do esmalte dentário, bem como à placa e aos tecidos moles, permitindo-lhes permanecer ativos no ambiente bucal. Esta interação favorece uma liberação contínua de íons minerais, reforçando assim a ação remineralizante do CPP-ACP no esmalte dentário (39).

2.3 TCP

O TCP, de fórmula química $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ apesar de possuir uma composição química diferente da hidroxiapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), principal componente mineral do esmalte dentário, apresenta uma estrutura cristalina similar, o que facilita sua integração ao esmalte. Essa semelhança estrutural permite que o TCP atue como um reservatório de cálcio e fosfato, liberando esses íons de forma direcionada na superfície dos dentes. Além disso, o cálcio contido no TCP é protegido de interações indesejáveis com o fluoreto durante o armazenamento dos produtos dentários, garantindo que ambos os elementos mantenham suas propriedades e atuem em sinergia para uma proteção ideal contra a cárie.

Existe também sob outra forma, o fosfato tricálcico funcionalizado (fTCP), um produto obtido pela mistura de -TCP com compostos orgânicos e/ou inorgânicos, como ácidos carboxílicos e tensoativos. Os ácidos carboxílicos são moléculas orgânicas que contêm um grupo carboxilo, o que lhes confere propriedades ácidas. Eles podem interagir com o fosfato tricálcico para melhorar a sua solubilidade e biodisponibilidade. Os tensoativos, por sua vez, são moléculas anfifílicas. Podem ajudar a dispersar o fosfato tricálcico em meio aquoso e a melhorar a sua adesão à superfície dos dentes (30).

2.3.1 Mecanismo de Ação

Os produtos à base de TCP distinguem-se pelos seus modos de ação inovadores, que se baseiam na sinergia entre o fluoreto e o TCP funcionalizado. O TCP atua como um precursor da HAp, libertando cálcio e fosfato para promover a remineralização dos dentes. Esta libertação controlada de minerais é ativada pelo contacto com a saliva durante a sua aplicação.

Concebido para transportar o fluoreto, o TCP é triturado com materiais orgânicos simples para criar um ingrediente TCPf. Este processo garante que os locais ativos do cálcio são protegidos de interações prematuras com o fluoreto, o que poderia tornar o cálcio e o fluoreto inativos (41).

2.4 Silicatos de Cálcio e Fosfato de Sódio (CSPS)

O CSPS, uma variedade de bio vidro inicialmente concebido como um material de implante para estimular a regeneração óssea, foi recentemente adaptado para utilização em produtos destinados à remineralização das superfícies dentárias. Com uma composição rica em cálcio e fosfato, elementos essenciais na estrutura do esmalte dental, o CSPS revela-se um material promissor para a remineralização de lesões iniciais do esmalte.

Os CSPS são desenvolvidos principalmente em 2 tecnologias na medicina dentária: a NovaMin, encontrada na pasta dentífrica Sensodyne, e o NR-5, encontrado na pasta dentífrica Regenerate.

2.4.1 NR-5

A tecnologia Regenerate NR-5 contém silicato de cálcio e sais de fosfato de sódio, sendo indicada para indivíduos que sofrem de hipersensibilidade dentária, bem como lesões iniciais do esmalte de origem cáries ou erosiva. A sua tecnologia patenteada, que associa silicato de cálcio e fosfato de sódio, estimula a formação de hidroxiapatite na superfície dos dentes (42).

2.4.2 NovaMin

O CSPS, conhecido como NovaMin, é um material originalmente desenvolvido para implantes ósseos, com o objetivo de promover a regeneração do tecido. Graças à sua estrutura cristalina única, rica em cálcio e fosfato, o CSPS possui notáveis propriedades bioativas que facilitam sua interação com os tecidos bucais. Essa interação promove a remineralização do esmalte dentário, contribuindo para a saúde bucal e permitindo sua adaptação para uso em produtos de higiene oral.

Este material demonstrou a sua capacidade de favorecer a remineralização do esmalte dentário, essencial para restaurar a estrutura e a resistência dos dentes. Esta capacidade torna-o uma ferramenta valiosa no tratamento de diversas afeções dentárias, como a hipersensibilidade dentinária, as lesões cariosas ou não cariosas.

Em particular, o CSPS demonstrou uma eficácia significativa na obstrução dos túbulos dentinários para reduzir a sensibilidade dentária. Além disso, as suas propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas contribuem para a gestão de problemas gengivais e para a prevenção da cárie (43).

2.4.3 Mecanismo de Ação

A Novamin, ao entrar em contato com a saliva ou outro meio aquoso, libera rapidamente íons sódio. Essa libertação inicial desencadeia uma troca iônica, onde os íons de sódio são substituídos por íons de hidrogénio, resultando em um aumento do pH local. Esse ambiente alcalino é crucial para as etapas subsequentes da remineralização.

O aumento do pH, juntamente com a presença de íons cálcio e fosfato na saliva e na própria Novamin, leva à formação de um complexo de fosfato de cálcio amorfo. Esse complexo atua como um reservatório, liberando gradualmente íons cálcio e fosfato ao longo do tempo. Essa liberação sustentada é essencial para a formação de cristais de HAp, o mineral natural que compõe o esmalte dentário.

Assim, a Novamin não apenas fornece os minerais necessários para a remineralização, mas também cria um ambiente químico favorável para a precipitação e cristalização desses minerais na superfície do dente, restaurando o esmalte danificado e protegendo-o contra a cárie (43).

A NovaMin, presente em produtos como a pasta de dente Sensodyne, é um tratamento para a hipersensibilidade dentinária. Ao se conectar à dentina, forma complexos que armazenam cálcio e fosfato, auxiliando na remineralização do esmalte. Sua ligação às fibras de colagénio ajuda a bloquear os túbulos dentinários, diminuindo a sensibilidade (44).

2.5 Nanopartículas de Hidroxiapatite (nHA)

As nHA apresentam um enorme potencial devido à sua biocompatibilidade e semelhança com o principal componente mineral do esmalte. A elevada área de superfície específica das nHA, resultado do seu tamanho reduzido, facilita a sua interação com os tecidos, promovendo a remineralização. A sua capacidade de penetrar em áreas de difícil acesso, como fissuras e lesões iniciais do esmalte, torna as nHA um material promissor para a prevenção e tratamento. As propriedades físico-químicas únicas das nHA, associadas à sua biocompatibilidade, abrem um leque de possibilidades para o desenvolvimento de novas terapias e produtos na área da saúde (45).

2.5.1 Modo de Ação

O seu principal modo de ação reside na sua capacidade de remineralizar o esmalte dentário, favorecendo a remineralização das estruturas danificadas e reforçando a superfície dos dentes, substituindo diretamente os minerais perdidos nas lesões iniciais do dente. Ao penetrar nos túbulos dentinários expostos, as nHA podem também reduzir a sensibilidade dentinária, obstruindo estes túbulos e bloqueando a transmissão dos estímulos dolorosos. A sua capacidade de interferir com a adesão bacteriana também contribui para reduzir a formação da placa bacteriana, favorecendo assim uma boa saúde oral em geral (45,46).

3. Estudo da Literatura - Comparação da Eficácia das Moléculas

A fim de identificar e analisar a evidência científica disponível sobre o potencial de remineralização de diferentes moléculas em esmalte e dentina, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. A busca abrangeu as bases de dados PubMed, utilizando a seguinte estratégia de busca:

(remineralization dentin OR remineralization enamel) AND (demineralization OR cavity OR erosion OR caries) AND (novamin OR CPP-ACP OR calcium silicate OR sodium phosphate OR clinpro OR TCP OR TCPf OR hydroxyapatite nanoparticles)

Esta estratégia foi delineada para capturar estudos que investigassem o efeito de diferentes moléculas na remineralização de lesões de cárie, erosão ou outras formas de desmineralização, tanto em dentina quanto em esmalte. Limitei a minha seleção a artigos publicados nos últimos dez anos, a fim de incluir as pesquisas mais recentes e relevantes. No final deste processo, identifiquei e incluí 31 artigos que correspondiam aos meus critérios na minha análise. Avaliar a capacidade de remineralização.

- Critérios de Inclusão
 - Desenho do Estudo: Ensaios clínicos randomizados (*in situ* ou intraorais), estudos *in vitro* com dentes humanos extraídos ou blocos de esmalte/dentina, e estudos *in vivo* em humanos.
 - População: Indivíduos de qualquer idade, com ou sem lesões de cárie, erosão ou desmineralização.
 - Intervenções: Aplicação de produtos contendo CPP-ACP, silicato de cálcio, fosfato de sódio, nanopartículas de hidroxiapatite, TCP ou flúor, isoladamente ou em combinação, em forma de pastas de dente, géis, vernizes ou pastilhas elásticas.
 - Comparadores: Comparação entre diferentes agentes remineralizantes, placebo ou ausência de tratamento.
 - Desfechos: Avaliação da remineralização do esmalte ou dentina (medida por microdureza, microscopia, etc.), redução da desmineralização, prevenção da

erosão dentária, redução da sensibilidade dentinária ou alterações na composição mineral do esmalte e dentina.

- Período de Publicação: Artigos publicados entre 2014 e 2024.

- Critérios de Exclusão
 - Desenho do Estudo: Estudos de caso, relatos de caso, editoriais, cartas ao editor, revisões narrativas e estudos em animais (exceto para validar métodos *in vitro*).
 - População: Indivíduos com condições sistêmicas que afetam a saúde bucal (como diabetes descontrolada).
 - Intervenções: Estudos que avaliem apenas a eficácia antimicrobiana ou antifúngica dos produtos, sem relação com a remineralização.
 - Desfechos: Estudos que não avaliem desfechos relacionados à remineralização, desmineralização ou erosão dentária.
 - Qualidade: Estudos com alto risco de viés ou com dados insuficientes para análise.

3.1 Avaliar a capacidade de remineralização

- **CPP-ACP**

A capacidade de remineralização do CPP-ACP (tem sido amplamente investigada em diferentes formas de apresentação, como pastas de dente, géis e pastilhas elásticas. Os estudos a seguir exploram a eficácia do CPP-ACP na prevenção da erosão dentária e no tratamento de lesões iniciais de cárie, tanto em crianças quanto em adultos.

Um exemplo é o estudo conduzido por Alancar e col que avaliou o efeito de pastilhas elásticas contendo CPP-ACP na prevenção da perda de esmalte erosivo em um modelo *in situ*. Para tal, oito voluntários participaram em três fases experimentais de sete dias cada, utilizando dispositivos palatinos nos quais blocos de esmalte humano foram fixados. Os participantes foram divididos em três grupos: o grupo GI utilizou uma pastilha elástica sem açúcar com CPP-ACP, o grupo GII utilizou uma pastilha elástica sem açúcar convencional, enquanto o grupo GIII serviu de grupo de controlo sem pastilha elástica. Os blocos de esmalte foram submetidos a desafios erosivos, sendo imersos numa bebida

gaseificada quatro vezes por dia durante cinco minutos fora da boca (extraoral). Após cada teste, os voluntários mastigaram uma unidade de pastilha elástica correspondente durante 30 minutos. Foi realizada uma análise quantitativa da perda de esmalte, revelando que o grupo que utilizou a pastilha elástica contendo CPP-ACP apresentou uma menor perda de esmalte erosivo em comparação com o grupo de controlo. No entanto, não foi observada nenhuma diferença significativa entre o grupo CPP-ACP e o grupo que utilizou a pastilha elástica convencional (sem CPP). Em conclusão, a pastilha elástica com CPP-ACP não demonstrou uma melhoria do efeito anti erosivo em relação à pastilha elástica convencional contra a perda de esmalte (47).

Além do potencial preventivo contra a erosão dentária, o CPP-ACP também tem sido estudado no tratamento de lesões iniciais de cárie. Mendes e col. realizaram um ensaio clínico randomizado com crianças para avaliar a eficácia do CPP-ACP no tratamento de lesões de mancha branca em 80 dentes anteriores. Trinta e seis participantes foram divididos em quatro grupos: grupo G1. controlo (pasta placebo); grupo G2. Gel fluoretado; grupo G3. CPP-ACP; grupo G4: CPP-ACP + flúor. Cada produto foi aplicado duas vezes por um examinador treinado, com uma semana de intervalo entre as aplicações. As lesões foram avaliadas com DIAGNOdent Pen antes da primeira aplicação, antes da segunda aplicação e 1 e 3 meses após a primeira aplicação. Após 90 dias da primeira aplicação, a utilização de CPP-ACP e flúor isoladamente apresentou resultados semelhantes em termos de tratamento de lesões de mancha branca. Os melhores resultados de remineralização foram observados quando o CPP-ACP e o flúor foram combinados. O CPP-ACP é uma opção eficaz para o tratamento de lesões de mancha branca. A sua eficácia pode ser otimizada quando utilizado em combinação com flúor (48).

Outro estudo conduzido por Sitthisettapong e col. investigou o impacto da aplicação diária de pasta CPP-ACP a 10% p/v, em conjunto com a escovação regular com pasta de dentes fluoretada, na remineralização de lesões de cárie em crianças em idade pré-escolar. O estudo envolveu cem crianças tailandesas com idades entre dois anos e meio e três anos e meio, que apresentavam alto risco de cárie e pelo menos uma lesão de cárie nos dentes anteriores superiores.

As crianças foram divididas aleatoriamente em dois grupos: um grupo que recebeu pasta CPP-ACP após a escovação na escola e outro grupo que recebeu um placebo. A

fluorescência induzida por luz quantitativa foi utilizada para medir a remineralização das lesões no início do estudo, após seis meses e após um ano.

Após um ano, os pesquisadores observaram uma redução significativa na perda de fluorescência e no tamanho das lesões em ambos os grupos, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Estes resultados sugerem que a aplicação diária de pasta CPP-ACP durante um ano não conferiu benefícios adicionais na remineralização das lesões de cárie nos dentes anteriores superiores das crianças, quando comparada à escovação regular com pasta de dentes fluoretada (49).

Em um estudo experimental *in vitro*, Oliveira e col. avaliaram o efeito de pastas CPP-ACP, com e sem flúor, na remineralização de lesões iniciais de cárie em esmalte dentário. Para isso, 35 dentes do siso humanos saudáveis foram utilizados para obter 52 blocos de esmalte. Os blocos foram polidos e tiveram sua dureza inicial medida. Em seguida, lesões iniciais de cárie foram induzidas por imersão em soluções desmineralizantes. Os blocos foram divididos em quatro grupos: um grupo controle (saliva artificial) e três grupos experimentais, cada um utilizando uma pasta de dente diferente: MI Paste (CPP-ACP), MI Paste Plus (CPP-ACP + 900 ppm F como NaF) e Crest (1100 ppm F como NaF). Os blocos foram submetidos a ciclos alternados de desmineralização e remineralização durante 10 dias, com as pastas dentífricas aplicadas antes de cada ciclo. A microdureza superficial dos blocos foi avaliada após os ciclos.

Os resultados mostraram que a pasta MI Paste Plus apresentou um efeito protetor mais significativo contra a desmineralização do esmalte em comparação com a pasta MI Paste, resultando em superfícies de esmalte mais lisas após o tratamento. Com a pasta MI Paste e resultou em superfícies de esmalte mais lisas após o tratamento (50).

- **CSPS**

O CSPS surgiu como agentes promissores na área da saúde oral, devido à sua capacidade de promover a remineralização do esmalte. Inúmeras pesquisas científicas demonstraram a eficácia desses compostos em diversas formulações, como géis e pastas de dentes.

Nessa perspectiva, o estudo conduzido por Joiner et col. visa avaliar a eficácia de um novo sistema de gel bifásico contendo silicato de cálcio e fosfato com flúor, associado a um creme dental composto pelos mesmos ingredientes, para fortalecer o esmalte

danificado pelo ácido, em comparação com outros cremes dentais. Este estudo foi concebido de forma cruzada, randomizada e duplo-cega, com quatro períodos de tratamento de 7 dias. Os participantes utilizaram uma prótese parcial contendo quatro amostras de esmalte desmineralizado, expostas a uma solução de ácido cítrico. Eles usaram o regime de teste (gel + creme dental) ou um dos três grupos de controle: gel placebo + creme dental, gel placebo + creme dental comercial ou gel placebo + creme dental placebo. As amostras de esmalte foram coletadas após 1, 2, 3 e 7 dias. O gel foi aplicado uma vez ao dia durante os três primeiros dias, seguido de quatro dias de uso apenas dos cremes dentais, aplicados duas vezes ao dia. A principal medida foi a porcentagem de recuperação da microdureza superficial, avaliada após três e sete dias de tratamento *in situ*. Os resultados mostraram que todos os tratamentos tiveram um efeito significativo de fortalecimento em relação à dureza inicial. O sistema de gel e creme dental à base de silicato de cálcio e fosfato levou a um fortalecimento significativamente superior após três e sete dias, em comparação com os grupos de controle (51).

Da mesma forma, o estudo de Sun e col. explora o efeito de um novo creme dental contendo silicato de cálcio (CaSi) e fosfatos de sódio na formação de HAp (HAP) na superfície do esmalte dentário. Testes em laboratório, bem como ensaios diretamente nos dentes, foram realizados para avaliar a deposição de HAP após a escovação com este creme dental. Blocos de esmalte foram escovados com uma suspensão de creme dental CaSi em laboratório, e as superfícies foram analisadas após uma única escovação e após quatro semanas de escovação simulada. Além disso, blocos de esmalte foram fixados nos dentes de indivíduos saudáveis e escovados duas vezes ao dia durante quatro semanas com este creme dental, antes de serem analisados. Os resultados mostraram que o CaSi se depositava nas superfícies do esmalte desde a primeira escovação e que essa deposição aumentava após quatro semanas de escovação. As análises confirmaram a presença de hidroxiapatite nas superfícies, sugerindo que o silicato de cálcio do creme dental pode favorecer a formação desse mineral protetor no esmalte. Em conclusão, este estudo sugere que o uso de um creme dental contendo CaSi pode contribuir para a remineralização do esmalte dentário, oferecendo assim uma nova abordagem para proteger os dentes contra a desmineralização e os anos (42).

- **nHA**

Estes estudos destacam a importância das novas tecnologias, como a nano-hidroxiapatite biomimética e nanoestruturada, na prevenção e remineralização de cáries dentárias, oferecendo assim novas perspectivas no tratamento de cáries iniciais do esmalte.

Para avaliar a eficácia das novas formulações, o estudo conduzido por Makeeva e col. concentra-se no dentífrico Apadent Total Care, que contém nHA. Esta pesquisa examina o seu impacto na resistência à cárie do esmalte, à sua solubilidade em ácido e à sensibilidade dentária. Dois grupos foram incluídos no estudo: 15 jovens com idades entre 17 e 25 anos e 15 adultos com idades entre 35 e 44 anos. Os participantes utilizaram o dentífrico Apadent Total Care durante 3 meses, seguindo o método de escovação de Bass durante pelo menos 3,5 minutos. Para avaliar a eficácia do dentífrico, foram realizadas medições clínicas da taxa de remineralização do esmalte, da resistência do esmalte aos ácidos e da sensibilidade dentária. A avaliação clínica da taxa de remineralização do esmalte dos dentes antes e após 3 meses de utilização do dentífrico contendo nHA mostrou uma melhoria em todos os indicadores, com uma restauração completa do esmalte observada em todos os participantes em 1 a 3 dias. Uma melhoria no índice de Schiff (É um índice usado para determinar a sensibilidade dos dentes usando um jato de ar. Avalia o limiar de sensibilidade de um dente com base na reação do paciente ao jato de ar.) da sensibilidade dentária também foi constatada (52).

Além disso, nesta pesquisa conduzida por Juntavee e col., examina-se o efeito do gel de nHA (NHG) na remineralização do esmalte dentário em comparação com um dentífrico contendo nano-HA (NHT) e um verniz fluoretado (FV). Duas concentrações de NHG foram avaliadas quanto à sua capacidade de promover a remineralização de lesões cáries artificiais. Utilizando amostras de esmalte com lesões cáries, divididas em cinco grupos de tratamento, o estudo acompanhou as alterações na dureza superficial antes, durante e após a remineralização. Além disso, a profundidade das lesões cáries foi avaliada por microscopia de luz polarizada. Os resultados mostraram que o NHT apresentou melhor capacidade de remineralização em comparação com o NHG, o FV e o grupo não tratado. Não foram observadas diferenças significativas entre as duas concentrações de NHG em termos de recuperação da dureza. As análises também revelaram uma redução na profundidade das lesões cáries após a aplicação de NHT ou NHG, em comparação com o FV. Em conclusão, a nHA, na forma de dentífrico ou

gel, mostrou-se mais eficaz do que o verniz fluoretado na promoção da remineralização de lesões cariosas. Estes resultados sugerem que o NHG pode ser uma opção promissora para a remineralização de dentes cariados, oferecendo uma alternativa potencialmente benéfica para pessoas com dificuldades em manter uma higiene oral ideal (45).

O estudo de Bossù e col. visa analisar uma pasta dentífrica sem flúor contendo hidroxiapatite biomimética para avaliar as suas propriedades de remineralização e reparação do esmalte. Este estudo foi realizado tanto *in vitro* como *in vivo*, comparando a pasta dentífrica com hidroxiapatite com duas outras pastas dentífricas contendo diferentes concentrações de flúor. O efeito de revestimento das nanopartículas de hidroxiapatite microestruturadas reintegra o esmalte com um filme biomimético que reproduz a estrutura e a morfologia da hidroxiapatite biológica do esmalte. Demonstrou que este revestimento se deve à deposição de uma nova camada de apatite, que apresenta menos partículas do que o esmalte natural, ao contrário das alterações químicas e físicas observadas nas pastas dentífricas fluoretadas. Além disso, este revestimento demonstra resistência à escovagem graças às ligações químicas entre os cristais sintéticos e naturais do esmalte. Em conclusão, a utilização de pastas dentífricas à base de hidroxiapatite biomimética revelou-se uma medida preventiva eficaz contra a cárie dentária em crianças pequenas, uma vez que elimina o risco de fluorose (53).

- **TCP**

Para avaliar a eficácia da remineralização do TCP, Salamara et al. realizaram um estudo sobre o efeito de um verniz contendo 5% de fluoreto de sódio associado a fTCP em lesões de mancha branca que surgiram após tratamento ortodôntico. O estudo foi conduzido em 59 indivíduos com pelo menos duas lesões de mancha branca visíveis nos incisivos, caninos ou primeiros pré-molares superiores após a remoção dos aparelhos fixos. Estes participantes foram selecionados e divididos em dois grupos. O grupo tratado com o verniz (Clinpro White Varnish, 3M Espe) recebeu aplicações no início do estudo e após 8 semanas, enquanto o grupo controle recebeu um produto placebo sem flúor. A evolução das manchas brancas após 16 semanas foi analisada a partir de fotografias, utilizando a pontuação ICDAS modificado (0 a 3) para manchas brancas. Os indivíduos e os clínicos também avaliaram subjetivamente as manchas brancas utilizando uma escala visual analógica. Cinquenta e sete indivíduos completaram o estudo. Após 16 semanas,

62% das manchas brancas no grupo do verniz haviam desaparecido completamente, contra 39% no grupo placebo. Houve uma correlação significativa entre a percepção das melhorias pelos indivíduos e pelos clínicos. Em conclusão, o verniz com 5% de fluoreto de sódio com fTCP mostrou-se clinicamente eficaz na reversão das manchas brancas pós-ortodônticas 16 semanas após a remoção dos aparelhos (54).

- Flúor é Sempre Mais Eficaz?

Após a leitura dos diferentes estudos sobre a avaliação da capacidade de remineralização, Silicato de Cálcio-Fosfato de sódio, CPP-ACP, nHA e TCP surge a questão, será sempre o Flúor a aplicação mais eficaz.

Com este objectivo Meyer-Lueckel e col. realizaram um trabalho em que descreveram uma situação real *in situ*, num estudo duplo-cego e cruzado, a fim de avaliar os efeitos de remineralização provocados pela aplicação de um creme contendo CPP-ACP (sem flúor) após a utilização de pasta dentífrica fluoretada, em comparação com a utilização prolongada de pasta dentífrica fluoretada, em lesões de cárie do esmalte. Durante cada período experimental de 4 semanas, 13 participantes usaram aparelhos dentários com amostras de esmalte bovino pré-desmineralizado, imitando superfícies "fáceis de limpar" ou superfícies "proximais". Os três tratamentos, atribuídos aleatoriamente, foram os seguintes: (1) Aplicação do creme contendo CPP-ACP após a utilização de pasta de dentes fluorada; (2) aplicação prolongada de pasta de dentes fluorada; e (3) aplicação prolongada de pasta dentífrica não fluoretada. Uma das duas superfícies era escovada duas vezes por dia com a pasta dentífrica correspondente. As diferenças na perda mineral integrada, avaliadas por microrradiografia transversal, foram calculadas antes e após cada período de aplicação. Os resultados mostraram que o tratamento com pasta dentífrica fluoretada induziu um ganho mineral significativamente maior em relação aos outros tratamentos. Em conclusão, a utilização prolongada de pasta dentífrica fluoretada parece ser mais eficaz do que a aplicação de creme contendo CPP-ACP na remineralização de lesões de cárie do esmalte (55).

O trabalho de Oliveira e col. realizado em duplo-cego, randomizado, cruzado e *in situ*, visa comparar a remineralização de lesões de esmalte pré-formadas por produtos de pastas dentífricas à base de CPP-ACP e fluoreto. Durante cada período experimental de dez dias, dez participantes usaram aparelhos intraorais removíveis com quatro placas de

esmalte humano com lesões pré-formadas. Uma pasta de tratamento de 0,03 ml foi aplicada extraoralmente nos blocos de esmalte uma vez por dia durante 3 minutos. Os quatro tratamentos atribuídos aleatoriamente foram os seguintes:

- Grupo GI: - Controlo: pasta dentífrica com sílica sem fluoreto;
- Grupo GII: MP: MI Paste;
- Grupo GII: MI Paste Plus;
- Grupo IV: DF: Pasta dentífrica com fluoreto - 1100 ppm de F na forma de NaF.

O teste de dureza superficial de Knoop (SH do inglês: *Surface Hardness*) foi realizado em três etapas (T0 - esmalte saudável, T1 - após a formação da lesão e T2 - após o tratamento) e o teste de dureza em corte (CSH do inglês: *Cross-Sectional Hardness*) foi realizado após o tratamento utilizando uma carga Knoop de 50 gramas durante 15 segundos. O número de dureza Knoop (KHN do inglês: *Knoop Hardness Number*) foi semelhante entre os tratamentos. Um esmalte mais duro foi encontrado nos grupos GII e IV. O tratamento com pasta dentífrica com fluoreto, MI Paste e MI Paste Plus promoveu um aumento da Mudança de Dureza Integral em relação ao grupo GI de controlo. Os agentes de remineralização (MI Paste, MI Paste Plus e Pasta dentífrica com fluoreto) foram capazes de diminuir a desmineralização do esmalte humano submetido a um elevado desafio cariogénico *in situ*. Pasta dentífrica com fluoreto teve o maior potencial preventivo contra a progressão das lesões cariosas (56).

Parkinson e col. conduziram um estudo *in situ* sobre cáries para explorar a possível eficácia de um elixir bucal contendo 220 ppm de flúor. O estudo foi um estudo cruzado randomizado, com quatro tratamentos, conduzido em cego pelo analista, utilizando amostras de esmalte humano parcialmente desmineralizadas e envoltas em gaze, montadas em uma prótese parcial mandibular. Os participantes foram divididos em quatro grupos e cada grupo recebeu um dos quatro regimes de tratamento:

- Pasta de dente com flúor/bochecho com flúor;
- Pasta de dente com flúor/sem bochecho;
- Pasta de dente placebo/bochecho com flúor;
- Pasta de dente placebo/sem bochecho;

Os participantes escovaram os dentes duas vezes ao dia durante 14 dias com uma pasta de dente contendo 1150 ppm de flúor ou uma pasta de dente placebo sem flúor e bochecharam uma vez ao dia com um bochecho bucal contendo 220 ppm de flúor ou não

bochecharam, dependendo do grupo de tratamento ao qual foram designados. Após cada período de tratamento, a recuperação da microdureza superficial e a absorção de flúor pelo esmalte foram avaliadas. Os resultados mostraram que, em comparação com o grupo de tratamento com pasta de dente placebo e sem bochecho, os regimes contendo flúor demonstraram uma melhor remineralização do esmalte e uma maior absorção de flúor (57).

O estudo de Sousa e col. teve como objetivo avaliar a eficácia clínica do verniz fluoretado e do gel de fluoreto neutro na gestão da cárie dentária da primeira infância (ECC do inglês: *Early Childhood Caries*). Foi realizado um ensaio clínico randomizado para comparar duas estratégias de gestão da ECC: a aplicação tópica do gel de fluoreto neutro e de verniz fluoretado a cada quatro meses durante um ano. A amostra era composta por crianças com idades entre os três e os quatro anos, inscritas em infantários públicos. A incidência da ECC entre os grupos foi comparada. Concluíram que o gel de fluoreto neutro e o verniz fluoretado demonstraram eficácia semelhante na gestão da ECC após 12 meses de acompanhamento (58).

3.2 Associação de Moléculas com o Flúor

Diversos estudos têm explorado o potencial de diferentes combinações de substâncias para otimizar a remineralização do esmalte dentário e inibir a desmineralização, nesse contexto, Attiguppe e col. tem como objetivo avaliar e comparar os efeitos inibidores da desmineralização, a libertação de flúor em diferentes momentos e as propriedades antibacterianas dos vernizes MI e Fluor Protetor. Para tal, utilizou vinte e quatro pré-molares humanos extraídos e cortados ao meio no sentido méso-distal. As metades vestibular e lingual dos dentes foram utilizadas respetivamente para avaliar os efeitos inibidores da desmineralização e a libertação de flúor dos vernizes MI e Fluor Protector. Para avaliar o efeito inibidor da desmineralização, foram obtidas secções longitudinais axiais de 150 µm, fotografadas e examinadas sob microscópio de luz polarizada. Para a libertação de flúor, foi utilizado um eletrodo específico. A sensibilidade antibacteriana foi avaliada pelo teste de difusão em disco (método de Kirby-Bauer). Attiguppe e colaboradores concluíram que a associação do CPP-ACP no verniz fluoretado parece melhorar seu potencial preventivo contra a cárie e sua atividade antibacteriana contra *Streptococcus mutans* (59).

O estudo de Al-Batayneh e col. tem como objetivo comparar os efeitos de uma pasta dentífrica com flúor isoladamente, de um creme tópico CPP-ACP utilizado como pasta dentífrica e da combinação dos dois agentes (pasta dentífrica com flúor seguida do creme CPP-ACP) em lesões cariosas precoces nos dentes anteriores decíduos de crianças durante um período de 6 meses. Neste estudo clínico randomizado, em regime de cego simples, as crianças (n = 114, com idades entre os 4 e os 5 anos) com elevado risco de cárie e com pelo menos uma lesão cariosa precoce (ICDAS 2) nos seus dentes anteriores decíduos foram divididas em três grupos. Os indivíduos utilizaram diferentes agentes duas vezes por dia: pasta dentífrica com flúor (500 ppm F, n = 42), creme CPP-ACP (10% p/v = 35), e pasta dentífrica com flúor seguida de creme CPP-ACP (n = 37). As alterações nas lesões foram acompanhadas utilizando a Fluorescência Quantitativa de Luz (QLF do inglês, *Quantitative Light Fluorescence*), comparando a situação inicial e aos 3 e 6 meses de tratamento. Ocorreram alterações na QLF consistentes com um ganho mineral nos três grupos. As diferenças entre os grupos de tratamento não foram estatisticamente significativas. Em conclusão, o creme tópico CPP-ACP utilizado isoladamente produziu efeitos semelhantes aos da pasta dentífrica com flúor; no entanto, a combinação dos dois não proporcionou benefícios adicionais em relação à utilização de cada agente isoladamente (60).

O estudo de Llena e col. visa comparar os efeitos de novas formulações CPP-ACP e de fosfato de fluoreto de cálcio amorfo (CPP-ACPF) em relação a um verniz fluoretado na remineralização de lesões iniciais do esmalte (WSL) durante um período de acompanhamento de 12 semanas. Conduzido em regime de duplo-cego, o estudo incluiu indivíduos com idades entre os 6 e os 14 anos que apresentavam lesões iniciais do esmalte nos seus dentes permanentes, com um total de 786 lesões avaliadas. Os participantes foram divididos aleatoriamente em três grupos: o grupo A e o grupo B receberam instruções para uma aplicação tópica diária de GC Tooth Mousse (CPP-ACP) ou Mi Paste Plus (CPP-ACFP), enquanto o grupo C recebeu uma aplicação profissional mensal de verniz fluoretado Duraphat. As lesões foram classificadas de acordo com o sistema internacional de detecção e avaliação de cáries (ICDAS II; graus 0-3) e avaliadas por fluorescência laser (DIAGNOdent) no início do estudo e após 4, 8 e 12 semanas. Os resultados demonstraram que o CPP-ACFP se revelou mais eficaz do que o verniz fluoretado para a remineralização de cáries em superfícies lisas (61).

O estudo de Mollabashi e col. tem como objetivo avaliar os efeitos combinados do NovaMin num dentífrico com flúor na remineralização de lesões brancas do esmalte. Indivíduos com pelo menos uma lesão branca do esmalte na superfície vestibular dos dentes anteriores e dos primeiros pré-molares de ambas as arcadas foram recrutadas. Foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo de controlo a utilizar uma pasta dentífrica com flúor (Sensodyne® Rapid Relief, Inglaterra) e um grupo de estudo a utilizar uma pasta dentífrica contendo flúor e NovaMin (Sensodyne® Repair and Protect, Inglaterra). Uma caneta DIAGNOdent (KAVO Dental Corporation, Alemanha) foi utilizada para medir as lesões brancas no início do estudo e após 1 e 3 meses de utilização. Os resultados principais foram baseados na diferença da pontuação DIAGNOdent entre os indivíduos que utilizaram a pasta dentífrica com flúor e os que utilizaram a pasta dentífrica com flúor/NovaMin. Os resultados secundários incluíram a comparação da pontuação DIAGNOdent dentro de cada grupo. O estudo concluiu que a pasta dentífrica com flúor/NovaMin mostrou uma ligeira melhoria na remineralização das lesões brancas, mas não de forma significativa em relação à pasta dentífrica com flúor isoladamente (62).

O estudo de Souza e col. visa estudar o efeito de uma pasta experimental contendo nHA e fluoreto na desmineralização dentária *in-situ*. Para tal, treze participantes participaram neste estudo cruzado, randomizado e duplo-cego, que decorreu em quatro fases de 14 dias cada. Durante cada fase, os participantes usaram intraoralmente quatro amostras de esmalte saudável e quatro amostras previamente desmineralizadas. Os tratamentos aplicados foram Nanop Plus (10% HA, 0,2% NaF, nano-HA/fluoreto), MI Paste Plus (fosfopeptídeo de caseína-fosfato de cálcio amorfo, 0,2% NaF), fluoreto (0,2% NaF) e um placebo.

Um total de 240 amostras de esmalte e 240 amostras de dentina foram selecionadas em função da sua microdureza superficial. Metade destas amostras foi previamente desmineralizada, enquanto a outra metade permaneceu saudável. As amostras saudáveis foram submetidas a um desafio cariogénico severo (20% de sacarose num biofilme) *in situ*, enquanto as amostras previamente desmineralizadas não o foram. Todas as amostras foram expostas a uma pasta de dentífrico fluoretada durante 2 minutos, duas vezes por dia. Em seguida, os tratamentos foram aplicados durante 4 minutos.

A desmineralização foi medida por microrradiografia transversal. Embora não tenha sido observada nenhuma diferença significativa entre os tratamentos, o Nanop Plus destacou-se por reduzir significativamente a desmineralização da dentina e melhorar a remineralização do esmalte em relação ao placebo. Nenhum dos tratamentos conseguiu reduzir a desmineralização do esmalte, mas todos foram eficazes a melhorar a remineralização da dentina em comparação com o placebo (63).

O estudo de Hornby e col. visava examinar os benefícios de uma pasta dentífrica inovadora e de um gel bifásico, ambos contendo silicato de cálcio, fosfato de sódio e fluoreto. Para avaliar a desmineralização do esmalte, foram utilizados dois protocolos de ciclo de pH, empregando ácido láctico ou ácido cítrico como agentes de desmineralização. As avaliações da desmineralização e da remineralização foram realizadas por medições de microdureza superficial.

Os resultados mostraram que a pasta dentífrica contendo silicato de cálcio, fosfato e fluoreto inibia a desmineralização do esmalte de forma significativamente superior às formulações de controlo, incluindo aquelas que continham apenas fluoreto.

Em conclusão, estas pesquisas indicam que as formulações que integram silicato de cálcio, sais de fosfato de sódio e fluoreto oferecem vantagens superiores em termos de desmineralização e remineralização do esmalte em condições *in vitro* (64).

3.3 Os estudos sobre a comparação da eficácia das moléculas

O estudo de Handa e col. visa avaliar a eficácia de dois produtos dentários no tratamento de lesões de mancha branca (*White-spot*) no esmalte, um problema estético frequentemente associado a tratamentos ortodônticos. Os produtos testados foram Clinpro Tooth Crème (pasta dentífrica anticárie NaF a 0,21% p/p com 950 ppm de flúor e fTCP) e o Verniz MI com RECALDENT™ (CPP-ACP). Para este estudo, foi realizado um ensaio randomizado em regime de cego simples, envolvendo três grupos de indivíduos distribuídos aleatoriamente: O grupo I utilizou o creme dentífrico Clinpro. O grupo II recebeu o Verniz MI. O grupo III foi o grupo de controlo com cuidados domiciliários habituais. Os resultados mostraram que o grupo que utilizou o creme dentífrico Clinpro obteve a maior taxa de sucesso, seguido pelo grupo que utilizou o Verniz MI. Não foi observada nenhuma diferença significativa entre estes dois grupos em

termos de taxa de sucesso. Em contrapartida, o grupo de controlo apresentou uma taxa de sucesso muito mais baixa. Em conclusão, os dois produtos testados mostraram uma eficácia comparável na remineralização das lesões do esmalte. No entanto, o creme dentífrico Clinpro parece oferecer uma proteção adicional contra a descalcificação do esmalte em relação ao Verniz MI com RECALDENT™ (CPP-ACP) (65).

O estudo de Kucuk e col. tem como objetivo avaliar os efeitos de três agentes remineralizantes em lesões de mancha branca em comparação com a saliva artificial. Os agentes testados foram o GC Tooth Mousse, uma solução de fluoreto de sódio a 50 ppm e o Clinpro 5000. Os dentes experimentais e de controlo foram conservados em saliva artificial.

Quarenta e quatro pré-molares extraídos foram divididos em 4 grupos de 11 dentes cada (3 grupos experimentais e 1 grupo de controlo). Após a criação das lesões de mancha branca, foi aplicado um agente remineralizante. A microtomografia computadorizada foi realizada nos seguintes momentos: T0 (esmalte saudável), T1 (dia 0, formação da lesão de mancha branca), T2 (dia 15) e T3 (dia 30). As alterações de volume, profundidade, superfície e densidade mineral das lesões de mancha branca foram avaliadas nos diferentes momentos utilizando o software CTAn e os resultados obtidos são os seguintes: O GC Tooth Mousse e o Clinpro 5000 melhoraram todas as medidas após 30 dias. No entanto, o Clinpro 5000 não foi tão eficaz a reduzir a profundidade da lesão como nos outros parâmetros. O grupo da saliva artificial e a solução de fluoreto de sódio a 50 ppm não mostraram efeitos significativos na regressão das lesões de mancha branca no final da experiência de 30 dias. Em conclusão: O GC Tooth Mousse e o Clinpro 5000 foram mais eficazes na remineralização das lesões de mancha branca do que a solução de fluoreto de sódio e a saliva artificial (66)

O estudo de Kau e col. teve como objetivo avaliar o impacto do Clinpro 5000, do Creme Dental Clinpro e do MI-Paste Plus na formação de lesões de mancha branca em indivíduos sob tratamento ortodôntico. Para isso, foram examinados três grupos de 40 indivíduos cada, submetidos a tratamento ortodôntico (total de 120 indivíduos). Os participantes utilizaram o produto selecionado por 2 minutos, duas vezes ao dia, durante 4 meses. Foram realizados exames mensais durante 4 meses. Neste estudo, Kau utilizou o índice de Descalcificação do Esmalte para medir o número de lesões de mancha branca por superfície em cada visita ao consultório, e os resultados apoiam fortemente a eficácia

superior do Clinpro 5000 na prevenção da desmineralização do esmalte em comparação com o Creme Dental Clinpro e o MI-Paste Plus (67).

O estudo conduzido por Elkassas e col. concentra-se na avaliação de vários sistemas de distribuição de cálcio-fosfato e fluoreto em relação à remineralização do esmalte dentário. Lesões de cárie artificial foram intencionalmente criadas em molares humanos extraídos, e os espécimes foram divididos em cinco grupos: G1: Controle (saliva artificial), G2: Verniz Clinpro™ White, G3: Relief, G4: Tooth Mousse Plus, G5: Vanish™. A microdureza superficial, a rugosidade superficial e a topografia superficial foram examinadas em vários intervalos, incluindo antes e após a desmineralização, bem como após períodos de remineralização de 2 e 4 semanas, seguidos de exposição a um episódio ácido. Os resultados mostraram que os agentes de remineralização testados, contendo várias fórmulas de cálcio-fosfato e fluoreto, apresentaram uma capacidade aumentada de remineralização em comparação com a saliva artificial. Em particular, o verniz Clinpro™ exibiu a maior tendência à remineralização e uma resistência superior ao teste ácido (68).

O estudo *in vitro* de Oliveira e col. teve como objetivo comparar o efeito de remineralização de diferentes substâncias em lesões de mancha branca: um creme de CPP-ACP a 10%, um creme dental com 1,1% NaF contendo 5000 ppm de flúor, um creme de CPP-ACP com 900 ppm de flúor e um grupo controle sem tratamento. Lesões artificiais foram criadas em molares saudáveis e os dentes foram divididos aleatoriamente em quatro grupos, cada um recebendo um dos tratamentos mencionados. Os grupos foram submetidos a ciclos diários de pH, alternando entre um pH ácido (5,0) para simular a desmineralização e um pH neutro (7,0) para simular a remineralização, durante 30 dias. A profundidade e a área da lesão foram medidas por fluorescência induzida por luz. Os resultados mostraram que o dentífrice com 1,1% de NaF teve um efeito de remineralização superior ao creme de CPP-ACP a 10%, especialmente em termos de redução da área da lesão. No entanto, ambos os produtos, assim como a saliva artificial utilizada no estudo, demonstraram capacidade de remineralização, com o creme de CPP-ACP sendo eficaz na redução da perda de fluorescência (69).

O estudo de Bhadoria e col. teve como objetivo avaliar a eficácia da pasta de TCPf e da Caseína Fosfopeptídeo - fosfato de fluoreto de cálcio amorfo (CPP-ACPf) na

remineralização de lesões de mancha branca artificiais criadas no esmalte de dentes decíduos e permanentes humanos. Para isso, foram selecionados sessenta dentes decíduos e permanentes recém-extraídos, e lesões artificiais de mancha branca foram criadas usando uma solução de desmineralização padronizada. Posteriormente, as pastas de teste foram aplicadas para a remineralização. A avaliação das mudanças nas lesões e da microdureza foi realizada usando microscopia MEV. Os resultados mostraram que o fTCP produziu um aumento significativo na microdureza em comparação com o CPP-ACPF e o grupo controle. Além disso, os dentes permanentes mostraram níveis mais elevados de mudanças na microdureza em comparação com os dentes decíduos. A morfologia da superfície também foi examinada ao MEV. Em conclusão, o fTCP parece ser mais eficaz do que o CPP-ACPF para a remineralização de lesões de mancha branca (70).

O estudo de Erkmen Almaz e col. teve como objetivo avaliar a eficácia de vários vernizes dentários na remineralização dos primeiros molares permanentes recém-erupcionados em crianças. Esta pesquisa foi realizada através de um ensaio controlado randomizado duplo-cego, incluindo quatro grupos paralelos. No total, 48 crianças de 6 a 7 anos, foram incluídas no estudo. Os primeiros molares permanentes recém-erupcionados com lesões iniciais foram selecionados e aleatoriamente divididos em quatro grupos, cada um recebendo um tipo específico de verniz dentário: O Grupo 1 recebeu o verniz Duraphat contendo 5% de NaF. O Grupo 2 foi tratado com o verniz Clinpro™ White contendo 5% de NaF com TCP. O Grupo 3 foi aplicado com o verniz Embrace™ contendo 5% de NaF com CXP. O Grupo 4 foi tratado com o verniz MI contendo 5% de NaF com CPP-ACP. Os vernizes foram aplicados nos dentes alvo no início do estudo, e novamente 1 e 3 meses depois. Os indivíduos foram convocados para consultas de acompanhamento em 1, 3 e 6 meses, e análises de fluorescência a laser foram utilizadas para monitorizar as mudanças na mineralização. No final do estudo, uma diminuição significativa nos valores de fluorescência a laser para todos os vernizes dentários testados foi observada, indicando remineralização. No entanto, apenas o verniz MI apresentou um efeito de remineralização significativamente mais elevado em comparação com os outros vernizes (71).

O estudo *in vitro* de Goettsche e col. teve como objetivo comparar a eficácia de cremes dentais contendo TCP ou fosfosilicato de cálcio, ambos em combinação com

flúor, na prevenção da desmineralização de pilares de prótese removível e superfícies radiculares. Os dentes foram preparados e divididos em quatro grupos, e então submetidos a um protocolo de desmineralização/remineralização por doze dias, com a aplicação de diferentes cremes dentais contendo TCP ou fosfosilicato de cálcio, associados ao flúor. Os resultados mostraram que os cremes dentais testados conseguiram reduzir as profundidades de cavitação das lesões, embora algumas diferenças significativas tenham sido observadas entre os grupos. Mais especificamente, o creme dental ReNew demonstrou uma capacidade superior de promover a remineralização das lesões nas superfícies radiculares, em comparação com os outros cremes dentais testados. Em conclusão, embora a adição de TCP ou fosfosilicato de cálcio não tenha melhorado significativamente a capacidade dos cremes dentais de prevenir a desmineralização dos pilares de prótese removível, o creme dental ReNew mostrou-se mais eficaz na remineralização das lesões nas superfícies radiculares. Estes resultados destacam a importância de escolher o creme dental apropriado com base nas necessidades específicas do indivíduo (72).

O estudo de Bajaj e col. teve como objetivo comparar a eficácia do CPP-ACP, do TCP e da hidroxiapatite na remineralização de lesões artificiais do tipo cárie no esmalte de dentes decíduos. Dez molares decíduos extraídos foram cobertos com verniz, deixando uma janela de 2x4 mm nas superfícies bucal e lingual. Estes dentes foram imersos em uma solução desmineralizante durante 6 horas, e então seccionados longitudinalmente para obter 40 seções (4 por dente) e divididos aleatoriamente em 4 grupos de 10 seções cada: Grupo A: controlo; Grupo B: CPP-ACP; Grupo C: TCP e Grupo D (hidroxiapatite). As seções foram submetidas a ciclos de pH durante 0 dias e avaliadas ao microscópio de luz polarizada antes e após o tratamento. Os resultados mostraram que a remineralização foi mais significativa no grupo tratado com nHA, seguido pelos grupos tratados com CPP-ACP e TCP, e por último o grupo controlo. Em conclusão, a nHA demonstrou uma melhor capacidade de remineralização em comparação com o CPP-ACP e o TCP (73).

O estudo de Danya e col. teve como objetivo comparar a eficácia do NovaMin™ e do CPP-ACPF (tooth mousse plus™) na remineralização do esmalte, utilizando o DIAGNOdent e o MEV Oitenta e seis primeiros pré-molares superiores permanentes naturais foram selecionados e divididos aleatoriamente em dois grupos de 43 cada, grupo

A (NovaMin™) e grupo B (CPP-ACPF). Todas as amostras foram avaliadas com o DIAGNOdent (KaVo) no início, após a desmineralização e 7 dias após a remineralização. Duas amostras foram selecionadas aleatoriamente em cada grupo após a remineralização para avaliar as alterações na superfície. Ao comparar o grupo A (NovaMin™), o grupo B (CPP-ACPF) mostrou uma maior quantidade de remineralização do que o grupo A (NovaMin™). No entanto, conclui-se que ambos os grupos experimentais têm potencial de remineralização (74).

Com o objetivo avaliar o efeito potencial de remineralização da pasta NovaMin em lesões artificiais do esmalte de dentes decíduos, Shihabi e col. (75) selecionaram quarenta superfícies bucais e linguais saudáveis de caninos decíduos humanos e dividiram aleatoriamente em dois grupos de 20 cada, após a criação de lesões artificialmente desmineralizadas (G1: NovaMin e G2: flúor), e então tratadas com os respectivos agentes de remineralização. O ciclo de remineralização foi repetido duas vezes por dia durante 10 dias. Os grupos foram avaliados com a microdureza Vickers e o MEV antes e após a des/remineralização. Os autores concluíram que, apesar dos limites deste estudo in vitro, o NovaMin melhora o processo de remineralização de forma equivalente ao flúor.

3.4 Quadro de síntese sobre a eficácia das moléculas de remineralização

Para ter uma visão de conjunto sobre estas pesquisas, a Tabela 5 resume os artigos sobre a capacidade destas moléculas em remineralizar o esmalte, o modo de avaliação e de medidas, assim como a comparação da eficácia de remineralização entre as diferentes moléculas estudadas.

Tabela 4. Resumo das pesquisas sobre a capacidade de remineralização do esmalte por diferentes moléculas, modos de avaliação e medidas de eficácia

Molécula	Estudo	Eficiência na Remineralizaçã	Método de Avaliação	Principais Resultados	Comparação
Flúor (NaF)	Oliveira et al., 2024	+++	Fluorescência induzida pela luz	Remineralização superior em relação ao CPP-ACP	NaF > CPP-ACP
	Handa et al., 2024	+++	Ensaio randomizado implés	Remineralização significativa, proteção contra descalcificação	NaF > CPP-ACP
	Erkmen Almaz et al., 2024	+++	Fluorescência a laser	Remineralização significativa	NaF < CPP-ACP
CPP-ACP	Oliveira et al., 2024	++	Fluorescência induzida pela luz	Redução notável na perda de fluorescência	CPP-ACP < NaF
	Bhadoria et al., 2024	++	MEV	Remineralização observável	CPP-ACP < NaF
	Danya et al., 2024	+++	DIAGNOdent, MEB	Remineralização significativa	CPP-ACP > NovaMin™
TCP (Varnish/ Clinpro)	Goettsche et al., 2024	+++	Microtomografia nos diferentes momentos	Remineralização significativa, menos eficaz em profundidade	TCP > solução de fluoreto de sódio e saliva artificial
	Bhadoria et al., 2024	+++	MEV	Remineralização superior	TCP > CPP-ACP

Molécula	Estudo	Eficiência na Remineralização	Método de Avaliação	Principais Resultados	Comparação
	Kau et al., 2024	+++	Índice de Décalcificação do Esmalte (EDI)	Prevenção superior da desmineralização em comparação com outros produtos	TCP > Crème Dentaire Clinpro, MI-Paste Plus
	Elkassas et al., 2024	+++	Microdureza de superfície, rugosidade de superfície, topografia de superfície	Maior tendência à remineralização, resistência superior ao teste ácido	TCP > solução de fluoreto de sódio e saliva artificial, Vanish TM
CSPS (NovaMin)	Goettsche et al., 2024	+++	Protocolo de desmineralização/remineralização	Redução significativa das cavitações	CSPS = fosfato tricálcico (para superfícies radiculares)
	Shihabi et al., 2024	+++	Microdureza Vickers, MEB	Remineralização equivalente ao flúor	CSPS = NaF
nHA (Remin Pro)	Bajaj et al., 2024	+++	Microscópio de luz polarizada	Remineralização mais significativa	Nano-hidroxiapatite > CPP-ACP e fosfato tricálcico

III. CONCLUSÃO

Em conclusão, esta tese destaca a importância crucial da remineralização na prevenção e no tratamento da cárie dentária. Embora o flúor continue sendo a referência nesse campo, novas moléculas como o CPP-ACP, o TCP, a nano-hidroxiapatite e os fosfosilicatos de cálcio e sódio oferecem alternativas promissoras, especialmente para indivíduos com contraindicações ou necessidades específicas.

Pesquisas futuras devem-se concentrar em estudos clínicos de longo prazo e in vivo para confirmar a eficácia dessas novas moléculas em condições reais, bem como no estabelecimento de protocolos de aplicação padronizados e critérios de avaliação uniformes para facilitar a comparação das diferentes opções de tratamento.

Além disso, uma melhor compreensão dos mecanismos de ação dessas moléculas, suas interações potenciais e seu impacto na saúde bucal geral é necessária para otimizar seu uso clínico.

Em suma, esta tese abre novas perspectivas para a remineralização do esmalte dentário, oferecendo esperança para uma melhor prevenção e um tratamento mais eficaz da cárie dentária, contribuindo assim para melhorar a saúde bucal da população.

IV. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2022.
2. Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, Paine ML. DENTAL ENAMEL FORMATION AND IMPLICATIONS FOR ORAL HEALTH AND DISEASE. *Physiol Rev* [Internet]. 2017; 97:939–93.
3. Farci F, Soni A. *Histology, Tooth*. 2023.
4. Lignon G, De La Dure-Molla M, Dessombz A, Berdal A, Babajko S. L'émail : Un autoassemblage unique dans le monde du minéral. Vol. 31, *Medecine/Sciences*. Editions EDK; 2015. p. 515–21.
5. Hu JCC, Yamakoshi Y, Yamakoshi F, Krebsbach PH, Simmer JP. Proteomics and genetics of dental enamel. In: *Cells Tissues Organs*. 2006. p. 219–31.
6. Goldberg M. *Histologie de l'émail*. Vol. 1, EMC - Médecine buccale. 2008.
7. Gil-Bona A, Bidlack FB. Tooth enamel and its dynamic protein matrix. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–25.
8. Koldehoff J, Swain M V., Schneider GA. The geometrical structure of interfaces in dental enamel: A FIB-STEM investigation. *Acta Biomater*. 2020 Mar 1;104:17–27.
9. Hegedús M, Kis VK, Rózsa N, Kovács Z. A novel image processing procedure for the quantitative evaluation of dental enamel prism arrangement. *Microsc Res Tech*. 2023;
10. K. Rajkumar RR. *Textbook of Oral Anatomy, Physiology, Histology and Tooth Morphology* - K. Rajkumar, R. Ramya - 2nd Edition (2017) pp., ISBN: 9789386691163. 2017.
11. Shao C, Jin B, Mu Z, Lu H, Zhao Y, Wu Z, et al. APPLIED SCIENCES AND ENGINEERING Repair of tooth enamel by a biomimetic mineralization frontier ensuring epitaxial growth [Internet]. Vol. 5, *Sci. Adv*. 2019.
12. Yang D, Bharatiya M, Grine FE. Hunter-Schreger Band configuration in human molars reveals more decussation in the lateral enamel of 'functional' cusps than 'guiding' cusps. *Arch Oral Biol*. 2022 Oct; 142:105524.
13. Lynch CD, McGillicuddy CT, O'Sullivan VR, Sloan AJ. Gabriel-Philippe de la Hire and the discovery of Hunter-Schreger bands. *Br Dent J*. 2010 Nov 12;209(9):461–5.
14. Nanci A. *Ten Cate's oral histology: development, structure, and function* [Internet]. 9th ed. 2018 [cited 2024 Jan 25].

15. Farooq I, Ali S, Khurram SA, Anderson P. Dentin. In: *An Illustrated Guide to Oral Histology*. Wiley; 2021. p. 35–53.
16. Arthur R. Hand MEF. *Fundamentals of Oral Histology and Physiology*. 2014.
17. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: Structure, Composition and Mineralization. Vol. 3, *Frontiers in Bioscience*. 2011.
18. Takahashi N, Nyvad B. Caries ecology revisited: Microbial dynamics and the caries process. Vol. 42, *Caries Research*. 2008. p. 409–18.
19. A. Lussi. *Dental Erosion*. Bern; 2006.
20. Donovan T, Nguyen-Ngoc C, Abd Alraheam I, Irusa K. Contemporary diagnosis and management of dental erosion. Vol. 33, *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 78–87.
21. Bartlett D, Ganss C, Lussi A. Basic Erosive Wear Examination (BEWE): A new scoring system for scientific and clinical needs. *Clin Oral Investig*. 2008 Mar;12(SUPPL.1):65–8.
22. Kidd E, Fejerskov O. *Essentials of Dental Caries* Fourth edition. 2016.
23. Cota J, Dhupar A, Spadigam A, Carvalho K. Keyes triad in type 2 diabetes mellitus: A microbiological study. *Adv Biomed Res*. 2021;10(1):36.
24. Séguier S, Le May O. Histopathologie de la lésion carieuse de l'émail et de la dentine. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Odontologie*, 23-010-C-10. 2002 ;12.
25. Séguier S, Le May O. Histopathologie de la lésion carieuse de l'émail et de la dentine. 2002.
26. DARLING A. I. The selective attack of caries on the dental enamel. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, editor. Vol. 29(6). 1961. 354–369 p.
27. Gomez J. Detection and diagnosis of the early caries lesion. *BMC Oral Health*. 2015 Sep 15;15(1).
28. Doméjean S, Drancourt N, Muller-Bolla M. ICCMS TM Guide for Practitioners and Educators Guide ICCMS TM à destination des praticiens et enseignants [Internet]. 2021.
29. Denis M, Atlan A, Vennat E, Tirlet G, Attal JP. White defects on enamel: Diagnosis and anatomopathology: Two essential factors for proper treatment (part 1). *Int Orthod*. 2013 Jun;11(2):139–65.

30. Ekambaram M, Mohd Said SNB, Yiu CKY. A Review of Enamel Remineralisation Potential of Calcium-and Phosphate-based Remineralisation Systems. *Oral Health Prev Dent*. 2017;15(5):415–20.
31. Amaechi BT. Remineralisation – the buzzword for early MI caries management. *Br Dent J*. 2017 Aug 11;223(3):173–82.
32. Afonso Rabelo Buzalaf Juliano Pelim Pessan Heitor Marques Honório Jacob Martien ten Cate M. Impact of Fluoride in the Prevention of Caries and Erosion Buzalaf MAR (ed): Fluoride and the Oral Mechanisms of Action of Fluoride for Caries Control. Vol. 22, Environment. *Monogr Oral Sci*. Basel, Karger. 2011.
33. Rošin-Grget K. The cariostatic mechanisms of fluoride. *Acta Med Acad*. 2013 Nov 15;42(2):179–88.
34. Nassar Y, Brizuela M. The Role of Fluoride on Caries Prevention. 2024.
35. FEATHERSTONE JDB. THE SCIENCE AND PRACTICE OF CARIES PREVENTION. *The Journal of the American Dental Association*. 2000 Jul;131(7):887–99.
36. Schiffner U. Use of fluorides for caries prevention. Vol. 64, *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 830–7.
37. Liao Y, Brandt BW, Li J, Crielaard W, Van Loveren C, Deng DM. Fluoride resistance in *Streptococcus mutans*: a mini review. Vol. 9, *Journal of Oral Microbiology*. Taylor and Francis Ltd.; 2017.
38. DC M, KN S. Chronic Fluorosis: A Disease of Concern. *Int J Curr Res Rev*. 2021;13(17).
39. Cochrane NJ, Reynolds EC. Calcium Phosphopeptides — Mechanisms of Action and Evidence for Clinical Efficacy. *Adv Dent Res*. 2012 Sep 16;24(2):41–7.
40. Sharma Dhar R, Prateek Kumar L, Shantanu Sen R. Review of Casein Phosphopeptides-Amorphous Calcium Phosphate. *Chin J Dent Res Off J Sci Sect Chin Stomatol Assoc CSA*. 2014;17(1):7–14.
41. Hamba H, Nakamura K, Nikaido T, Tagami J, Muramatsu T. Remineralization of enamel subsurface lesions using toothpaste containing tricalcium phosphate and fluoride: an in vitro μ CT analysis. *BMC Oral Health*. 2020 Dec 27;20(1):292.
42. Sun Y, Li X, Deng Y, Sun JN, Tao D, Chen H, et al. Mode of action studies on the formation of enamel minerals from a novel toothpaste containing calcium silicate and sodium phosphate salts [Internet]. 2014

43. Khijmatgar S, Reddy U, John S, Badavannavar AN, D Souza T. Is there evidence for Novamin application in remineralization?: A Systematic review. Vol. 10, Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. Elsevier B.V.; 2020. p. 87–92.
44. Skallevoid HE, Rokaya D, Khurshid Z, Zafar MS. Bioactive Glass Applications in Dentistry. Int J Mol Sci. 2019 Nov 27;20(23):5960.
45. Juntavee A, Juntavee N, Sinagpulo AN. Nano-Hydroxyapatite Gel and Its Effects on Remineralization of Artificial Carious Lesions. Int J Dent. 2021 Nov 8; 2021:1–12.
46. Hassan NM, Jafar ZJ, Abdul Latif MH. Nano-hydroxyapatite preparation for the remineralization of primary tooth enamel surface subjected to liquid medication: An observational study. Health Sci Rep. 2023 Apr 11;6(4).
47. ALENCAR CRB de, OLIVEIRA GC de, MAGALHÃES AC, BUZALAF MAR, MACHADO MA de AM, HONÓRIO HM, et al. In situ effect of CPP-ACP chewing gum upon erosive enamel loss. Journal of Applied Oral Science. 2017 Jun;25(3):258–64.
48. Mendes AC, Restrepo M, Bussaneli D, Zuanon AC. Use of Casein Amorphous Calcium Phosphate (CPP-ACP) on White-spot Lesions: Randomised Clinical Trial. Oral Health Prev Dent [Internet]. 2018;16(1):27–31.
49. Sitthisettapong T, Doi T, Nishida Y, Kambara M, Phantumvanit P. Effect of CPP-ACP Paste on Enamel Carious Lesion of Primary Upper Anterior Teeth Assessed by Quantitative Light-Induced Fluorescence: A One-Year Clinical Trial. Caries Res. 2015;49(4):434–41.
50. Oliveira P, Fonseca A, Silva E, Coutinho T, Tostes M. Remineralizing potential of CPP - ACP creams with and without fluoride in artificial enamel lesions. Aust Dent J. 2016 Mar 26;61(1):45–52.
51. Joiner A, Schäfer F, Naeeni MM, Gupta AK, Zero DT. Remineralisation effect of a dual-phase calcium silicate/phosphate gel combined with calcium silicate/phosphate toothpaste on acid-challenged enamel in situ. J Dent. 2014 Jun;42: S53–9.
52. Makeeva IM, Polyakova MA, Avdeenko OE, Paramonov YuO, Kondrat'ev SA, Pilyagina AA. Effect of long-term application of toothpaste Apadent Total Care Medical nano-hydroxyapatite. Stomatologiya. 2016 ;95(4):34.
53. Bossù M, Saccucci M, Salucci A, Di Giorgio G, Bruni E, Uccelletti D, et al. Enamel remineralization and repair results of Biomimetic Hydroxyapatite toothpaste on

- deciduous teeth: an effective option to fluoride toothpaste. *J Nanobiotechnology*. 2019 Dec 25;17(1):17.
54. Salamara O, Papadimitriou A, Diana M, Svante T, Despina K, Sotiria G. Effect of fluoride varnish with functionalized tri-calcium phosphate on post-orthodontic white spot lesions: an investigator-blinded controlled trial. *Quintessence international* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 20];51(10):854–62. Available from: <https://doi.org/10.3290/j.qi.a44810>
 55. Meyer-Lueckel H, Wierichs RJ, Schellwien T, Paris S. Remineralizing efficacy of a CPP-ACP cream on enamel caries lesions in situ. *Caries Res*. 2015 Feb 24;49(1):56–62.
 56. OLIVEIRA PRA de BARBOZA CM, BARRETO LS da C, TOSTES MA. Effect of CPP-ACP on remineralization of artificial caries-like lesion: an in situ study. *Braz Oral Res*. 2020;34.
 57. Parkinson CR, Hara AT, Nehme M, Lippert F, Zero DT. A randomised clinical evaluation of a fluoride mouthrinse and dentifrice in an in-situ caries model. *J Dent*. 2018 Mar; 70:59–66.
 58. SOUSA GP de, LIMA CCB, BRAGA MM, MOURA L de FA de D, LIMA M de DM de, MOURA MS de. Early childhood caries management using fluoride varnish and neutral fluoride gel: a randomized clinical trial. *Braz Oral Res*. 2022;36.
 59. Attiguppe P, Malik N, Ballal S, Naik S V. CPP–ACP and Fluoride: A Synergism to Combat Caries. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2019 Mar 1;12(2):120–5.
 60. Al-Batayneh OB, Bani Hmood EI, Al-Khateeb SN. Assessment of the effects of a fluoride dentifrice and GC Tooth Mousse on early caries lesions in primary anterior teeth using quantitative light-induced fluorescence: a randomised clinical trial. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2020 Feb 1;21(1):85–93.
 61. C. Llana, A. M. Leyda, L. Forner. CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions. A prospective study. *Eur J Paediatr Dent*. 2015;16(3):181–6.
 62. Mollabashi V, Heydarpour M, Farhadifard H, Alafchi B. DIAGNOdent pen quantification of the synergy of NovaMin® in fluoride toothpaste to remineralize white spot lesions in patients with fixed orthodontic appliances: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Int Orthod*. 2022 Jun;20(2):100632.
 63. Souza BM, Comar LP, Vertuan M, Fernandes Neto C, Buzalaf MAR, Magalhães AC. Effect of an Experimental Paste with Hydroxyapatite Nanoparticles and Fluoride on Dental Demineralisation and Remineralisation in situ. *Caries Res*. 2015;49(5):499–507.

64. Hornby K, Ricketts SR, Philpotts CJ, Joiner A, Schemehorn B, Willson R. Enhanced enamel benefits from a novel toothpaste and dual phase gel containing calcium silicate and sodium phosphate salts. *J Dent*. 2014 Jun;42: S39–45.
65. Handa A, Chengappa D, Sharma P, Handa JK. Effectiveness of Clinpro Tooth Crème in comparison with MI Varnish with RECALDENT™ for treatment of white spot lesions: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2023 Apr 1;27(4):1473–81.
66. Kucuk EB, Malkoc S, Demir A. Microcomputed tomography evaluation of white spot lesion remineralization with various procedures. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2016 Sep 1;150(3):483–90.
67. Kau CH, Wang J, Palombini A, Abou-Kheir N, Christou T. Effect of fluoride dentifrices on white spot lesions during orthodontic treatment: A randomized trial. *Angle Orthodontist*. 2019;89(3):365–71.
68. Elkassas D, Arafa A. Remineralizing efficacy of different calcium-phosphate and fluoride-based delivery vehicles on artificial caries like enamel lesions. *J Dent*. 2014 Apr;42(4):466–74.
69. Oliveira GMS, Ritter A V., Heymann HO, Swift E, Donovan T, Brock G, et al. Remineralization effect of CPP-ACP and fluoride for white spot lesions in vitro. *J Dent*. 2014 Dec;42(12):1592–602.
70. Bhadoria N, Maran S, Singla S, Gunwal MK, Kukreja R, Devendrappa SN. An In Vitro Evaluation of Remineralization Potential of Functionalized Tricalcium Phosphate Paste and CPP-ACPF on Artificial White Spot Lesion in Primary and Permanent Enamel. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2021 Mar 31;13(6):579–84.
71. Erkmen Almaz M, Ulusoy NB, Akbay Oba A, Dokumacı A. Remineralization effect of NaF , NaF with TCP , NaF with CPP-ACP and NaF with CXP varnishes on newly erupted first permanent molars: A randomized controlled trial. *Int J Dent Hyg*. 2023 Oct 13.
72. Goettsche ZS, Ettinger RL, Wefel JS, Hogan MM, Harless JD, Qian F. In vitro assessment of 3 dentifrices containing fluoride in preventing demineralization of overdenture abutments and root surfaces. *J Prosthet Dent*. 2014 Nov;112(5):1257–64.
73. Bajaj M, Poornima P, Praveen S, Nagaveni N, Roopa K, Neena I, et al. Comparison of CPP-ACP, Tri-Calcium Phosphate and Hydroxyapatite on Remineralization of Artificial

- Caries Like Lesions on Primary Enamel -An in vitro Study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2016 Jun 1;40(5):404–9.
74. Dhanya K, Chandra P, Anandakrishna L, Karuveetil V. A comparison of NovaMin TM and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride on enamel remineralization – An In vitro study using scanning electron microscope and DIAGNOdent ®. *Contemp Clin Dent*. 2021;12(3):301.
75. Shihabi S, AlNesser S, Comisi JC. Comparative Remineralization Efficacy of Topical NovaMin and Fluoride on Incipient Enamel Lesions in Primary Teeth: Scanning Electron Microscope and Vickers Microhardness Evaluation. *Eur J Dent*. 2021 Jul 15;15(03):420–4.