U.PORTO

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

# Estratégias de prevenção primária e secundária na remineralização do esmalte – Uma Scoping Review

Primary and secondary prevention strategies for enamel remineralization – A Scoping Review

Tese entregue na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Mariana Guimarães Branco

**Porto, 2024**

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

# Estratégias de prevenção primária e secundária na remineralização do esmalte – uma Scoping Review

## Primary and secondary prevention strategies for enamel remineralization – A Scoping Review


**Autora**

Nome completo: Mariana Guimarães Branco

Afiliação: Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

**Orientadora**

Nome completo: Ana Paula Mendes Alves Peixoto Norton

Título profissional: Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

**Coorientadora**

Nome completo: Maria de Lurdes Ferreira Lobo Pereira

Título profissional: Professora auxiliar com agregação da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto



**Porto, 2024**

## Resumo

Introdução: A cárie dentária é uma doença prevalente globalmente, afetando tanto crianças quanto adultos, com incidência significativamente maior nos países em desenvolvimento. A prevenção, crucial para mitigar a sua progressão, inclui abordagens primárias como selantes de fissuras e educação para a higiene oral, e secundárias que se focam na remineralização. Agentes remineralizantes como o flúor, o complexo fosfopeptídeo de caseína/ Fosfato de cálcio amorfo, a nano-hidroxiapatite, e o diamino fluoreto de prata são eficazes. Tecnologias avançadas como o laser também revelam potencial na prevenção e tratamento da cárie. Cada técnica deve ser aplicada conforme as necessidades específicas da população, visando a promoção da saúde oral.

Objetivos: Explorar e sintetizar as evidências disponíveis sobre estratégias de prevenção primária e secundária na remineralização do esmalte, enfatizando qual o método mais eficaz, durante quanto tempo dura a proteção do esmalte após a aplicação do produto e aferir se estes agentes remineralizantes apresentam os mesmos resultados na dentição decídua e na permanente.

Metodologia: Este capítulo descreve o protocolo da Scoping Review, abordando estratégias de pesquisa, critérios de inclusão e a metodologia de extração de dados. Seguindo as diretrizes PRISMA-ScR para rigor metodológico, a pesquisa foi realizada em bases científicas como Pubmed e Scopus com palavras-chave específicas e foi limitada a estudos publicados nos últimos cinco anos. Incluíram-se ensaios clínicos, estudos "in vitro" e longitudinais, escritos em inglês e português. A seleção dos artigos ocorreu por etapas, culminando na extração sistemática dos dados para análise.

Resultados: Foram selecionados 13 artigos que atendiam aos critérios de elegibilidade para a elaboração esta revisão. Desses 13 artigos, 7 versaram a prevenção primária e os outros 6 abordaram o tema da prevenção secundária, fazendo uma comparação dos agentes: complexo fosfopeptídeo de caseína/ Fosfato de cálcio amorfo, diamino fluoreto de prata, péptido P11-4, flúor e nano-hidroxiapatite.

Conclusões: A cárie dentária, uma patologia prevalente, demanda prevenção e tratamento eficazes para a saúde oral global. Esta revisão analisou intervenções com diversos agentes remineralizantes, tirando como conclusão que todos esses materiais apresentam potencial para remineralizar o esmalte, oferecendo promissoras estratégias preventivas e terapêuticas. A bioapatite combinada com o flúor mostrou-se particularmente eficaz na formação de uma camada resistente sobre o esmalte. O complexo fosfopeptídeo de caseína/ fosfato de cálcio amorfo e o péptido P11-4 destacaram-se na remineralização, especialmente quando usados em combinação com o flúor. Apesar dos resultados promissores, cada estratégia possui vantagens e limitações, exigindo mais pesquisas para validar sua eficácia a longo prazo e aplicação clínica.

**Palavras-chave:** “Remineralização do esmalte”, “Prevenção primária”, “Prevenção secundária”, “CPP-ACP”, “SDF”, “Nano-hidroxiapatite”, “flúor”, “Péptido P11-4”e “laser”.

## Abstract

Introduction: Dental caries is a globally prevalent disease, affecting both children and adults, with significantly higher incidence in developing countries. Prevention, crucial for mitigating its progression, includes primary approaches such as fissure sealants and oral hygiene education, and secondary approaches focusing on remineralization. Remineralizing agents such as fluoride, casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate complex, nano-hydroxyapatite, and silver diamine fluoride are effective. Advanced technologies like lasers also show potential in caries prevention and treatment. Each technique should be applied according to the specific needs of the population, aiming to promote oral health.

Objectives: To explore and synthesize available evidence on primary and secondary prevention strategies for enamel remineralization, emphasizing the most effective method, the duration of enamel protection after application, and whether these remineralizing agents yield the same results in primary and permanent dentition.

Methodology: This chapter describes the Scoping Review protocol, covering research strategies, inclusion criteria, and data extraction methodology. Following PRISMA-ScR guidelines for methodological rigor, the research was conducted in scientific databases like PubMed and Scopus using specific keywords and was limited to studies published in the last five years. Clinical trials, in vitro studies, and longitudinal studies in English and Portuguese were included. Article selection occurred in stages, culminating in the systematic extraction of data for analysis.

Results: Thirteen articles meeting the eligibility criteria were selected for this review. Of these, seven focused on primary prevention, while the remaining six addressed secondary prevention, comparing agents such as casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate complex, silver diamine fluoride, peptide P11-4, fluoride, and nano-hydroxyapatite.

Conclusions: Dental caries, a prevalent pathology, demands effective prevention and treatment for global oral health. This review analyzed interventions with various remineralizing agents, concluding that all these materials have potential for enamel remineralization, offering promising preventive and therapeutic strategies. Bioapatite combined with fluoride proved particularly effective in forming a resistant layer over the enamel. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate complex and peptide P11-4 were notable for remineralization, especially when used with fluoride. Despite promising results, each strategy has advantages and limitations, necessitating further research to validate long-term efficacy and clinical application.

**Key-Words:** “Enamel remineralization”, “primary prevention”, “secondary prevention”, “CPP-ACP”, “SDF”, “Nano-hydroxyapatite”, “P11-4 peptide”, “laser”.

*Tenho em mim todos os sonhos do mundo ...*

*Fernando Pessoa*

## Agradecimentos

À Professora Doutora Ana Norton, minha orientadora, por toda a compreensão, todo o apoio e aconselhamento. Obrigada por me guiar neste processo e ajudar a ultrapassar os percalços que foram surgindo no caminho.

À Professora Doutora Maria de Lurdes Pereira, minha coorientadora, por todo o carinho e suporte incondicional. Obrigada por ter aceitado fazer parte deste projeto e pela incansável ajuda ao longo deste trajeto.

Aos meus colegas, em especial os meus vizinhos do setor 2, por estarem presentes nesta viagem tão bonita que foram estes 5 anos. Obrigada por me ajudarem a crescer, a aprender e por me ajudarem a desbravar cada nova etapa que foi surgindo no caminho.

Ao futuro colega, Sérgio Carvalho, pelo tanto que me ensinou. Obrigada por toda a disponibilidade, por me ajudar a crescer profissional e pessoalmente. Sem o seu suporte não seria a mesma coisa.

À minha família, especialmente aos meus pais, Armando e Zita, pelo encorajamento, por terem sido um pilar importante na minha formação ao longo destes anos, por todo o apoio incondicional durante esta jornada. Nem sempre foi fácil, portanto, o meu muito obrigada por me fazerem acreditar que sou capaz e por estarem sempre presentes para me guiar quando o caminho parecia não ter fim. O que alcancei e a pessoa que sou hoje é muito graças a vocês.

À Francisca, a minha “caçulinha”! Obrigada por me dares a oportunidade de percorrer este caminho contigo ao meu lado. Obrigada por iluminares os meus dias e seres uma das razões pelas quais eu tento sempre dar o melhor de mim, para ser um bom exemplo e uma boa irmã. Obrigada por me fazeres crescer, ganhar responsabilidade e por todo o carinho e palavras de consolação nos dias mais cinzentos.

Este trabalho é o culminar de uma história bonita. Reflete o trabalho, dedicação e colaboração depositados durante estes 5 anos. Sou grata por ter tido a oportunidade de estudar e aprender numa faculdade que valoriza a pesquisa contínua pelo conhecimento.

## Lista de Abreviaturas

CPP-ACP: Complexo fosfopeptídeo de caseína/ Fosfato de cálcio amorfo

CPP-ACP+F: Complexo fofopeptídeo de caseína/ Fosfato de cálcio amorfo combinado com flúor

Er:YAG: Laser de érbio com cristais YAG

Er-Cr:YSGG: Laser de cromo e érbio com cristais de óxido de gadolínio, escândio e ítrio

Nd:YAG: Laser de neodímio com cristais YAG

PCC: População, Contexto, Conceito

YAG: *Synthetic yttrium aluminum garnet*

P11-4: Péptido P11-4

F-ACP: Fosfato de cálcio amorfo combinado com flúor

N-HA: Nano-hidroxiapatite

BHI: Infusão de brain-heart

$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$: hidroxiapatite

$CO_2$: Dióxido de carbono

CPP: Fosfopéptideo de caseína

ACP: Fosfato de cálcio amorfo

SDF: Diamino fluoreto de prata

PRISMA- ScR: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews

BioHap: Bioapatite

HAF: Hidroxiapatite substituída com flúor

SEM-EDX: Microscopia eletrónica de varredura – energia de raio-X dispersiva

# Índice Geral

**I. Introdução** ..... 1
Prevenção da cária dentária ..... 2
Remineralização do esmalte ..... 3
Agentes remineralizantes ..... 3
**II. Materiais e Métodos** ..... 7
**III. Resultados** ..... 10
**IV. Discussão** ..... 16
**V. Conclusão** ..... 24
**VI. Referências Bibliográficas** ..... 27

# Índice de figuras

Figura 1- Conformação dos cristais de hidroxiapatite e de fluorapatite. A conformação da fluorapatite confere ao esmalte uma maior resistência. ..... 4
Figura 2 - Fluxograma PRISMA-ScR do processo de seleção dos artigos para a revisão. ..... 11

# Índice de tabelas

Tabela 1- Caracterização dos estudos analisados e dos respetivos resultados ..... 12

# I. Introdução

## Introdução

A cárie dentária é uma doença que afeta a grande maioria das crianças e adultos. Apesar de ser uma doença cujo aparecimento e desenvolvimento se podem prevenir, a sua prevalência não tem diminuído nos últimos anos, sendo esta patologia considerada, em muitos países, como um grave problema de saúde pública. (1) Alguns dados de estudos independentes realizados em 88 países a nível mundial sugerem que a prevalência desta doença é cerca de 70 vezes superior nos países em desenvolvimento, constatando com os valores dos países desenvolvidos que rondam os 12%.(2)

Adicionalmente, a nível global, cerca de 50% das crianças apresenta um ou mais dentes decíduos cariados, o que levanta a questão da falta de cuidados e atenção prestada aos dentes decíduos que são fundamentais para a erupção correta dos dentes permanentes, para a alimentação, fonação e estética.(3)

Uma abordagem eficaz para mitigar o impacto da cárie dentária passa pela prevenção, nomeadamente primária e secundária.

Prevenção da cária dentária

Em Medicina Dentária existe uma variedade de técnicas preventivas disponíveis que são clinicamente eficazes. É importante compreender que a prevenção é uma forma de tratamento e que cada técnica pode ser aplicável a um grupo populacional específico.

Podemos aplicar técnicas de prevenção primária. Estas são adotadas numa fase pré-patogénica, visando impedir o aparecimento da doença e aumentar a resistência do hospedeiro, temos o exemplo da realização de selantes de fissuras, a educação e motivação para a higiene oral, a aplicação tópica de agentes remineralizantes e o incentivo para uma alimentação equilibrada e saudável.

Não obstante, na eventualidade da prevenção primária não se revelar efetiva ou até ser inexistente, sendo necessário travar o desenvolvimento da doença e reverter o processo de desmineralização, recorremos a técnicas de prevenção secundária. (4)

Ambas as abordagens são fundamentais para a diminuição da incidência e controlo da cárie dentária e a promoção da saúde oral.

Remineralização do esmalte

Qualquer desequilíbrio na microbiota oral pode levar a processos de desmineralização ou de remineralização da estrutura dentária. Em situações em que o pH da cavidade oral se encontra com valores iguais ou inferiores a 5, os iões de hidrogénio, produto do metabolismo bacteriano, reagem com o grupo fosfato dos cristais do esmalte, desencadeando um processo de desmineralização que pode ser revertido aquando da presença de iões de fosfato, iões de cálcio e quando o pH retorna aos seus valores normais. (5)

O processo de desmineralização do esmalte pode ser suspenso ou até mesmo revertido através da aplicação de diversos agentes ou métodos, que promovem a absorção de minerais pelo esmalte e estimulam a formação de cristais de apatite. (6)

Agentes remineralizantes

Atualmente, estão disponíveis no mercado uma panóplia de produtos com iões de cálcio, fosfato e flúor na sua composição, que potenciam a remineralização do esmalte dentário. Estes materiais originam a reconstrução de novos minerais, estabilizando a estrutura do esmalte. (6)

O flúor, para além de aumentar a resistência dentária à dissolução ácida, apresenta a capacidade de remineralizar o esmalte em casos de lesões de cárie incipientes. Na eventualidade da perda mineral ser significativa, tornando a lesão de cárie bastante evidente clinicamente, o flúor não terá a possibilidade de remineralizar totalmente a área afetada, no entanto, apresenta a competência de dificultar a evolução da doença. (7)

Consequentemente, o uso de vernizes de flúor convencionais é uma prática proveitosa e recorrente no tratamento das lesões iniciais de cárie. (8)

Durante o processo de remineralização, o flúor, elemento com elevada eletronegatividade, integra-se na molécula de hidroxiapatite através de ligações covalentes aos iões hidróxido ou cálcio, aumentado a dureza e a resistência do esmalte à dissolução ácida, originando a fluorapatite ou a fluor-hidroxiapatite.(9)

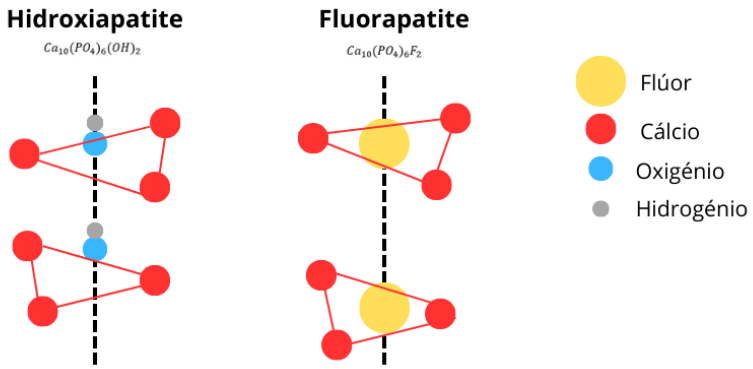



Figura 1- Conformação dos cristais de hidroxiapatite e de fluorapatite. A conformação da fluorapatite confere ao esmalte uma maior resistência.

O complexo fosfopeptídeo de caseína/ fosfato de cálcio amorfo (CPP-ACP) derivado do leite, nomeadamente da proteína caseína, apresenta a particularidade de aumentar a concentração de cálcio e fosfato em situações de necessidade, por exemplo, quando ocorre uma queda no pH oral. (10) O complexo CPP-ACP resulta da ligação entre um fosfopéptideo de caseína (CPP) e o fosfato de cálcio amorfo (ACP).

Este complexo ganhou especial atenção nos últimos anos como um agente biomimético que pode ser usado para o controlo do biofilme e para a prevenção da cárie dentária através da sua capacidade de reintegrar os minerais perdidos, tornando o dente mais resistente e protegendo-o da cárie e erosão. Visto tratar-se de um complexo proveniente de uma proteína presente no leite é de realçar que a sua utilização deve ser evitada em pacientes com suspeita de alergia. (7, 11)

Adicionalmente, a nano-hidroxiapatite representa um agente importante no processo de remineralização do esmalte, dado que apresenta características idênticas às da apatite biológica, particularmente, o seu tamanho. O tamanho dos cristais deste material pode variar entre os 50 e os 100 nm, o que lhe permite aumentar substancialmente a sua área de superfície de ligação, portanto, os iões disponíveis preenchem na totalidade as áreas porosas das zonas desmineralizadas. (6)

O diamino fluoreto de prata (SDF) é uma solução de fácil aplicação que contém na sua composição iões de prata e de flúor comummente usada em concentrações de 38%. Os iões de prata presentes nesta solução funcionam como inibidores ou modificadores da ligação ao hidrogénio o que facilita o processo de remineralização. Este é um agente promissor que tem demonstrado eficácia na interrupção da progressão de lesões de cárie e na potencialização da remineralização. (12)

O péptido P11-4 é um biomaterial com a habilidade de mimetizar a estrutura química da matriz do esmalte dentário. Para além desta característica, apresenta uma elevada afinidade com a hidroxiapatite, sendo um material biomimético com potencial de remineralização. Em casos de lesões iniciais do esmalte este péptido é capaz de se difundir na lesão sob a forma de uma molécula monomérica e sofrer uma reestruturação das suas fibras, promovendo a formação de hidroxiapatite. (13, 14)

Por fim, a tecnologia laser surgiu com uma possível alternativa para prevenção da cárie dentária. A eficiência do laser está dependente da capacidade absorção dos tecidos duros dentários, ou seja, é fundamental escolher um laser que seja eficazmente absorvido pelo esmalte sem causar dano nos tecidos adjacentes para que seja possível prevenir a desmineralização do esmalte. (15) Os lasers mais usados na prevenção da cárie são o $CO_2$, Er:YAG (laser de érbio com cristais YAG), Er-Cr:YSGG (laser de cromo e érbio com cristais de óxido de gadolínio, escândio e ítrio), Nd:YAG (laser de neodímio com cristais YAG) e o laser díodo. Todos eles apresentam resultados promissores graças à sua capacidade de alterar a estrutura química do esmalte. (16)

O objetivo desta revisão é explorar e sintetizar as evidências disponíveis sobre estratégias de prevenção primária e secundária na remineralização do esmalte dentário, enfatizando qual o método mais eficaz, durante quanto tempo dura a proteção do esmalte após a aplicação do produto e aferir se estes agentes remineralizantes apresentam os mesmos resultados na dentição decídua e na permanente.

# II. Materiais e Métodos

## Materiais e Métodos

Neste capítulo está descrito o protocolo para a elaboração desta Scoping Review, nomeadamente, as estratégias de pesquisa adotadas, critérios de inclusão dos artigos e a metodologia adotada para a extração dos dados.

Nesta *Scoping Review* foram seguidas as diretrizes estabelecidas pelo PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) para garantir transparência e rigor metodológico na condução desta revisão. (17)

Estratégia de pesquisa

Para a elaboração desta revisão, foi recolhida informação em diversas plataformas e bases de dados científicas online, entre as quais se destacam Pubmed e Scopus, utilizando as seguintes palavras-chave: “Dental caries prevention”; “*Enamel remineralization*”; “CPP-ACP”, “*Peptide p11-4*”, “*Nano hydroxyapatite*” “SDF”, recorrendo ao uso do operador Booleano “AND”.

Foram selecionados artigos que respondessem às seguintes questões: 1) Qual o método mais eficaz na remineralização do esmalte? 2) Serão os agentes igualmente eficazes na dentição decídua e permanente? 3) Durante quanto tempo está o esmalte protegido após a aplicação tópica do agente remineralizante?

A pesquisa foi restrita apenas a estudos publicados nos últimos 5 anos, ou seja, desde 2019 até 2024.

Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram definidos de acordo com o PCC (População, Contexto, Conceito) para garantir a relevância e a qualidade dos estudos selecionados. (18) Foram incluídos todos os artigos cujo acesso ao texto integral era gratuito, estudos designados como ensaios clínicos, estudos "*in vitro*" e estudos longitudinais, visando abranger uma variedade de métodos de pesquisa e contextos de investigação. Foram incluídos apenas estudos escritos em língua Inglesa e Portuguesa.

Todos os artigos de revisão, sejam meta-análises, revisões sistemáticas ou bibliográficas foram excluídos.

Seleção dos artigos

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas distintas. Primeiramente, foi realizada uma triagem com base nos títulos dos artigos. posteriormente através da leitura do resumo para determinar sua relevância e adequação aos objetivos da revisão, e finalmente, mediante a leitura integral do texto.

Extração dos dados

Os dados dos artigos selecionados foram extraídos para uma tabela, utilizando um protocolo padronizado (18), tendo sido, incluído o autor, o ano de publicação, a amostra utilizada para a realização do estudo, qual o outcome a avaliar, os principais resultados encontrados e as respetivas conclusões. Este método de sistematização permitiu uma melhor interpretação dos dados apresentados (Tabela 1).

# III. Resultados

## Resultados

Dos 165 artigos obtidos durante a pesquisa bibliográfica, 84 foram excluídos pela leitura do título, ficando apenas com 53 após a eliminação dos duplicados. Desses 53 foram selecionados 13 artigos que atendiam aos critérios de elegibilidade (Figura 2).

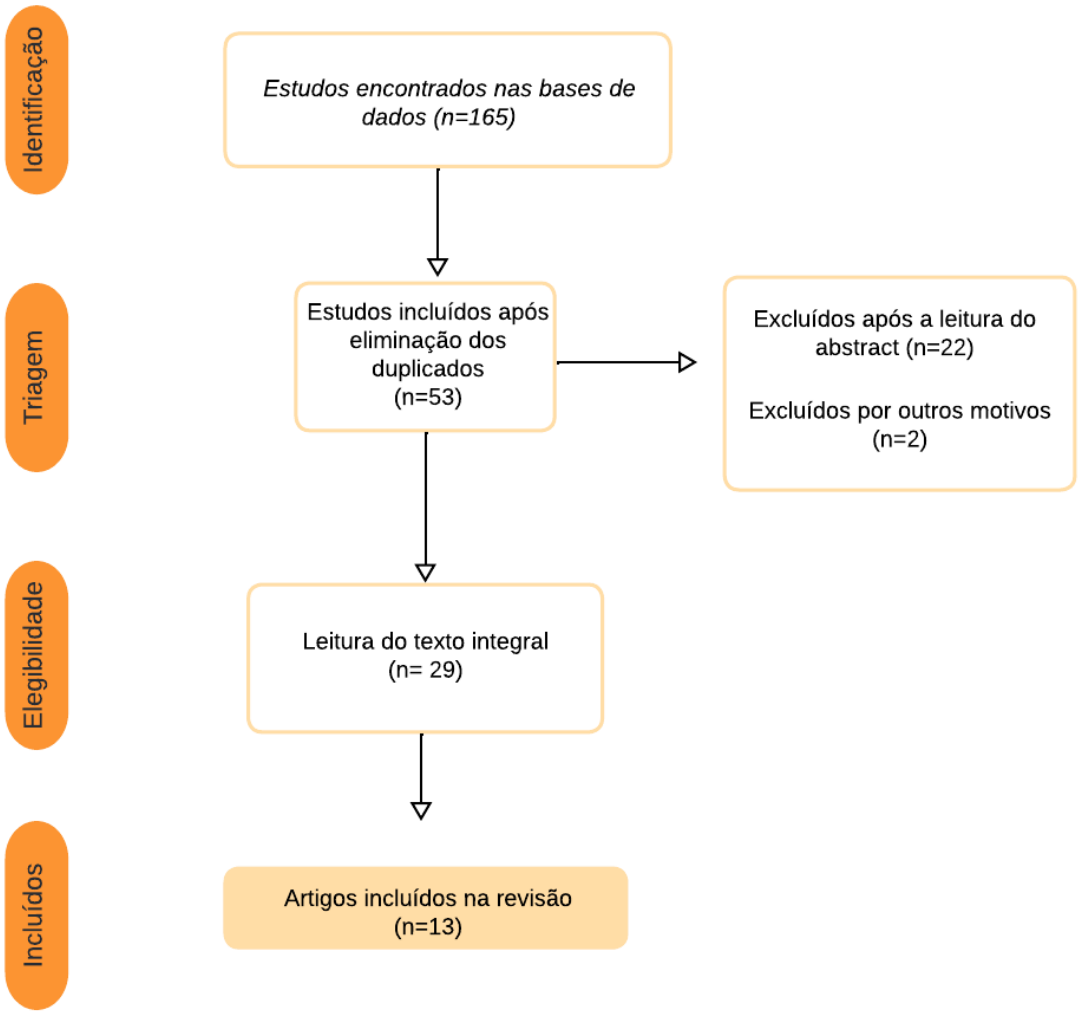



Figura 2 - Fluxograma PRISMA-ScR do processo de seleção dos artigos para a revisão.

Tabela 1- Caracterização dos estudos analisados e dos respetivos resultados

| Autor | Ano | Amostra | Agente remineralizante em estudo | Outcome a avaliar | Principais conclusões |
|---|---|---|---|---|---|
| Ryouichi Satou *et al. (19)* | 2022 | 24 dentes bovinos | Nano-hidroxiapatite, Flúor | Prevenção Primária- Resistência do esmalte à desmineralização após a aplicação de BioHap Vs aplicação tópica de flúor convencional | BioHap demonstrou maior inibição da desmineralização do esmalte, menos estrutura mineral perdida e a formação de uma camada espessa na superfície dentária; BioHap é um biomaterial promissor na MD preventiva com maior expressão quando combinado com o flúor. |
| Flavia Vitiello *et al.* (6) | 2022 | 36 dentes humanos | CPP-ACP, Nano-hidroxiapatite, flúor e F-ACP. | Prevenção secundária - Analisar a eficácia dos agentes na remineralização do esmalte durante 7 dias após a desmineralização. | Todos os agentes remineralizastes promoveram a reorganização da estrutura do esmalte e uma remineralização quase total de toda a sua estrutura. A nano-hidroxiapatite e o CPP-ACP demonstraram melhores resultados comparativamente com os outros agentes. |
| Guglielmo Campus *et al.* (20) | 2024 | 610 crianças com idades compreendidas entre os 4 e 7 anos. | Nano-hidroxiapatite | Prevenção Primária- avaliar a capacidade das pastas com HAF (hidroxiapatite com flúor) de modulação da microflora oral e da acidogenicidade do biofilme | O uso da pasta com HAF resultou numa microflora oral menos cariogénica. Estas pastas apresentam a capacidade de diminuir a progressão da cárie, diminuindo o número de *Streptococcus mutans*. Em comparação com as pastas fluoretadas convencionais, não há evidências de que apresentem melhores resultados. |

Tabela 1- Caracterização dos estudos analisados e dos respetivos resultados (continuação)

| **Autor** | **Ano** | **Amostra** | **Agente remineralizante em estudo** | **Outcome a avaliar** | **Principais conclusões** |
|---|---|---|---|---|---|
| Neelam Dewani *et al.* (21) | 2019 | 60 crianças | CPP-ACP | Prevenção primária – Aumento da concentração salivar de cálcio após o uso de pastilhas elásticas com CPP-ACP | O número de iões de fosfato e de cálcio após a utilização das pastilhas é significativamente superior quando comparado com os valores iniciais;<br>O uso de pastilhas elásticas, sem açúcar, com CPP-ACP pode ser um método preventivo na remineralização do esmalte. |
| Deepa V Bhat *et al.* (22) | 2022 | 40 dentes humanos | CPP-ACP e CPP-ACP + Flúor | Prevenção Secundária – Avaliar o potencial de remineralização do CPP-ACP Vs CPP-ACP + Flúor | Ambos os materiais promoveram o aumento da dureza do esmalte e a recuperação dos minerais perdidos.<br>A combinação do CPP-ACP com o flúor apresenta um maior potencial remineralizante. |
| Ronit Vogt Sionov *et al.*(23) | 2021 | Meios de cultura infusão de brain-heart (BHI) | CPP-ACP | Prevenção Primária – Avaliar o efeito do CPP-ACP na formação do biofilme oral e no crescimento de *S. Mutans* | A mousse testada que contém CPP-ACP não inibe o crescimento de *S. mutans*, no entanto, apresenta a capacidade de alterar o biofilme, reduzindo o número de bactérias viáveis.<br>O CPP-ACP promove a deposição de microcristais de fosfato de cálcio entre as bactérias do biofilme, sendo uma estratégia de prevenção para o seu desenvolvimento. |

Tabela 1- Caracterização dos estudos analisados e dos respetivos resultados (continuação)

| **Autor** | **Ano** | **Amostra** | **Agente remineralizante em estudo** | **Outcome a avaliar** | **Principais conclusões** |
|---|---|---|---|---|---|
| Samarpreet Kaur *et al.* (24) | 2023 | 240 dentes humanos | SDF, CPP-ACP, Flúor (verniz) | Prevenção secundária – Avaliar a capacidade de remineralização destes agentes em dentes decíduos e permanentes. | Na dentição decídua, todos os agentes apresentam potencial de remineralização, sendo o verniz fluoretado o que apresenta máximo potencial de remineralização. Na dentição permanente, o verniz fluoretado e o SDF apresentam o mesmo potencial remineralizante, sendo o CPP-ACP o menos eficaz. |
| Moufida Abufarwa *et al.*(25) | 2019 | 40 dentes humanos | CPP-ACP + Flúor | Prevenção Primária – Testar durante quanto tempo este agente previne a desmineralização do esmalte. | Durante 2 semanas após a aplicação deste material verificou-se que ocorre remineralização do esmalte. O efeito preventivo deste agente pode ser de 100% até 4 semanas após a sua aplicação, no entanto, é necessário fazer uma nova aplicação do mesmo. |
| Mohammed Abbood Al-Maliky *et al.* (26) | 2019 | 30 dentes bovinos | Laser díodo | Prevenção primária- avaliar o efeito preventivo do laser díodo isoladamente ou em combinação com o flúor. | O laser díodo tem um potencial de remineralização, que é intensificado quando utilizado em conjunto com um verniz fluoretado. A combinação laser + flúor apresenta um potencial de remineralização superior ao do flúor isoladamente. |
| Yağmur Lena Sezici *et al.* (8) | 2021 | 60 dentes de origem bovina | Péptido P11-4, verniz fluoretado. | Prevenção secundária – comparar o efeito da aplicação destes agentes no tratamento das lesões brancas do esmalte. | A capacidade de remineralização do péptido p11-4 foi substancialmente superior quando comparado com um verniz de flúor convencional. |

Tabela 1- Caracterização dos estudos analisados e dos respetivos resultados (continuação)

| **Autor** | **Ano** | **Amostra** | **Agente remineralizante em estudo** | **Outcome a avaliar** | **Principais conclusões** |
|---|---|---|---|---|---|
| Denisa Godenzi *et al.*(27) | 2023 | 219 crianças com idades entre os 10 e os 19 anos. Foram avaliadas 405 lesões interproximais. | Péptido P11-4 | Prevenção secundária – verificar a eficácia do péptido P11-4 na regeneração da hidroxiapatite. | Das 405 previamente tratadas com este material e avaliadas radiograficamente, 371 reverteram.<br>O P11-4 pode ser um tratamento não invasivo, eficaz e seguro para as lesões iniciais do esmalte em crianças. |
| Pragya Tripathi *et al.* (28) | 2021 | 60 pré-molares permanentes | SDF, CPP-ACP e péptido P11-4 | Prevenção Secundária – Determinar o efeito remineralizante destes 3 agentes. | Todos os agentes em estudo demonstraram potencial remineralizante, sendo que o péptido P11-4 foi o que demonstrou ser mais eficaz e ter maior potencial. O SDF e o CPP-ACP apresentam resultados similares na remineralização do esmalte. |
| Vicky Wenqing Xue *et al.* (29) | 2022 | 33 fatias de esmalte | Laser Díodo e SDF | Prevenção Primária – Investigar os efeitos do laser e do SDF na prevenção da desmineralização do esmalte e na inibição bacteriana. | O uso do laser pode reduzir a adesão bacteriana à superfície do esmalte.<br>Para além disso, o laser pode potenciar o efeito do SDF na prevenção da cárie dentária, inibindo a desmineralização do esmalte e o crescimento de bactérias cariogénicas.<br>A combinação do laser com o SDF pode ser um método eficaz e com resultados superiores na prevenção da cárie. |

Dos estudos analisados, 7 versaram a prevenção primária. Destes resultados, 2 deles dão ênfase ao laser, 3 fazem referência ao CPP-ACP, um dos quais também utiliza o flúor e, por fim, os 2 restantes utilizam a nano-hidroxiapatite. Relativamente à prevenção secundária, 6 dos artigos analisados abordaram este tema, fazendo uma comparação dos agentes CPP-ACP, SDF, péptido P11-4, flúor e nano-hidroxiapatite.

# IV. Discussão

## Discussão

O presente trabalho teve como objetivo explorar e sintetizar as evidências disponíveis sobre estratégias de prevenção primária e secundária na remineralização do esmalte dentário, nomeadamente responder às seguintes perguntas: 1) Qual o método mais eficaz na remineralização do esmalte? 2) Serão os agentes igualmente eficazes na dentição decídua e permanente? 3) Durante quanto tempo está o esmalte protegido após a aplicação tópica do agente remineralizante?

Nesse sentido, durante a pesquisa bibliográfica foram selecionados os artigos que, de alguma forma, respondessem a estas questões.

A cárie dentária, uma doença com elevada prevalência e incidência, é causada pela dissolução do esmalte, originada pelos produtos ácidos do metabolismo das bactérias. (19) O primeiro sinal clínico da desmineralização são as designadas manchas brancas no esmalte que podem ser revertidas se forem tratadas atempadamente, através de métodos para a remineralização do esmalte, caso contrário, podem progredir e originar uma lesão maior, mais profunda e, eventualmente, cavitada. (22) A Medicina Dentária preventiva e minimamente invasiva tem em consideração a evolução e utilização de novos métodos para promover a remineralização do esmalte dentário. Atualmente, face a esta necessidade, a utilização de produtos com flúor, hidroxiapatite, cálcio e fosfato na forma de pastas, vernizes, géis e até mesmo pastilhas elásticas tem sido cada vez mais recorrente e eficaz na reversão e prevenção da cárie dentária. (6)

A hidroxiapatite, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, é o principal mineral do esmalte dentário. Recentemente, este componente tem sido usado em biomateriais para serem aplicados na Medicina Dentária preventiva, sejam eles colutórios ou pastas dentífricas. Veja-se o exemplo do estudo desenvolvido por Ryouichi Satou *et al.* para explorar a eficácia de um novo método preventivo que consiste na combinação de bioapatite (BioHap) com flúor em elevada concentração e comparar a resistência ácida do esmalte após a aplicação deste método com a aplicação tópica de flúor convencional. Constataram que, como a BioHap apresenta partículas com tamanho inferior a 50 nm, permite a formação de uma camada de revestimento espessa e resistente à acidez sobre o esmalte, inibindo

a desmineralização de forma mais eficaz do que um tratamento convencional. Esta análise mostrou que a BioHap teve um efeito significativo na resistência do esmalte aos ácidos, mantendo a estrutura dos dentes mesmo após a exposição ao ácido. Além disso, a formação desta camada de revestimento foi mais espessa do que as observadas em estudos anteriores, sugerindo uma melhor proteção contra a desmineralização. O método proposto parece ser seguro, com baixa toxicidade, e pode ser uma alternativa promissora para a prevenção de cáries dentárias, especialmente em crianças e idosos. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar sua durabilidade e resistência em situações de desgaste diário, decorrentes da escovagem e mastigação. (19)

O CPP-ACP é comummente adicionada a pastas dentífricas, colutórios, mas também pode ser encontrado em algumas pastilhas elásticas sem açúcar. Neelam Dewani *et al.* realizaram um ensaio clínico, *in vivo*, para determinar a eficácia de pastilhas elásticas com este complexo na sua composição através da análise da saliva dos participantes. Este ensaio contou com a participação de 60 crianças com idades compreendidas entre os 8 e os 14 anos. O ensaio teve a duração de 15 dias, no primeiro dia foi colhida saliva de todos os participantes antes da utilização da pastilha e após a sua utilização durante 20 minutos. Este protocolo foi repetido no 7º e no 15º dia seguintes, sendo que neste intervalo, durante todos os dias os participantes tiveram de mascar as pastilhas. Os resultados revelaram que se verificou um aumento nos níveis salivares de cálcio e fosfato após o uso da pastilha elástica, mas não se verificaram diferenças significativas nos níveis de cálcio e fosfato entre a primeira e a segunda semana de uso da pastilha. Este resultado pode ser atribuído à remoção do esmalte amolecido (remineralizado) pela abrasão da língua. Além disso, foi observado que a pastilha elástica sem açúcar aumenta significativamente o fluxo salivar em comparação com outros produtos contendo CPP-ACP. (21)

Outro artigo que corrobora a eficácia do CPP-ACP na remineralização do esmalte é o estudo *in vitro* elaborado por Deepa V Bhat *et al.* publicado em 2022 que, para além de ter como objetivo perceber o potencial do CPP-ACP, serviu para fazer a comparação entre a eficácia deste agente isoladamente e combinado com flúor (CPP-ACP+F). Observaram que o grupo amostral que recebeu CPP-ACP + F, apresentava um esmalte com maior microdureza média,

após a aplicação do produto, em relação aos outros grupos, indicando que a eficácia deste tratamento foi superior. A adição de fluoreto ao CPP-ACP resulta num efeito anticariogénico adicional devido à formação de fosfato de cálcio amorfo fluoretado estabilizado. (22)

Quando considerado o uso do laser como método para promover a remineralização do esmalte, nomeadamente o laser díodo, Mohammed Abbood Al-Maliky *et al.* concluíram que este pode ser benéfico na prevenção da cárie dentária, sendo mais eficaz quando usado juntamente com o flúor. Esta conclusão advém de um estudo *in vitro* publicado em 2019 em que foram usados 30 dentes de origem bovina divididos em 3 grupos experimentais, um deles apenas tratado com irradiação laser, outro apenas com flúor e, o terceiro com a combinação do flúor e laser, constataram que o efeito preventivo do laser, comparativamente com o controlo, foi de 9%, ao passo que, o efeito do laser+ flúor foi de 27.9%, tendo-se verificado um valor superior em 8.5% em relação ao grupo tratado apenas com o flúor. O laser pode ter um efeito anticariostático sobre o esmalte, um dos mecanismos que contribuem para esse efeito está relacionado com a interação fototérmica entre a hidroxiapatite e o laser e a interação entre o laser com a matriz orgânica do esmalte. Ambos os mecanismos podem aumentar a absorção de flúor pelo esmalte durante a irradiação a laser, embora o mecanismo exato ainda não esteja completamente explicado. (26)

Esta ilação é concordante com a que foi publicada mais tarde em 2022 por Vicky Wenqing Xue *et al.* num estudo desenvolvido com o intuito de analisar o efeito do uso do laser díodo juntamente com o SDF na remineralização do esmalte e na inibição das bactérias cariogénicas. O laser díodo apresenta a capacidade de prevenir a cárie dentária ao impedir a desmineralização do esmalte. Para além disso, impede a adesão do *S. Mutans* na superfície do esmalte, uma das justificações para este fenómeno pode ser o facto de o uso do laser alterar a propriedade eletroestática e a hidrofobicidade do esmalte, adicionalmente também pode promover a desnaturação proteica. Assim, é aceitável afirmar que o laser díodo potencia o efeito antibacteriano do SDF. (29)

A utilização do péptido P11-4 pode ser um método de tratamento para lesões iniciais de cárie, principalmente por se tratar de um método não invasivo. Quando aplicado numa superfície com lesão de cárie, os seus monómeros difundem-se pela zona desmineralizada, formando uma estrutura tridimensional que se assemelha à matriz do esmalte, promovendo então a sua remineralização. Para comprovar esta afirmação, Denisa Godenzi *et al.* decidiram analisar a evolução de lesões de cárie iniciais em 219 crianças após o tratamento com este material através da realização de radiografias intra-orais, mais concretamente bitewings. Das 405 lesões de cárie diagnosticadas inicialmente, 371 regrediram: 21% das lesões deixaram de ser visíveis radiograficamente e 40% passaram de lesões que afetavam a dentina para lesões apenas no esmalte. Estes resultados permitem aferir que o uso deste péptido apresenta resultados promissores, sendo um método seguro e efetivo na remineralização do esmalte em lesões de cárie iniciais nas crianças. (27)

Com a finalidade de perceber qual destes agentes remineralizantes apresenta o maior potencial na remineralização do esmalte reparemos nos resultados apresentados por Sezici *et al.,* Pragya Tripathi *et al. e* Flavia Vitiello *et al..*

O estudo *in vitro* desenvolvido por Sezici *et al.* foi pensado com o objetivo de comparar o efeito de um verniz fluoretado convencional, um verniz fluoretado fotopolimerizável, o péptido P11-4 e proteínas da matriz do esmalte através de fluorescência induzida por luz. Foram utilizados discos de esmalte com 5mm de diâmetro correspondentes a dentes de origem bovina. Todos os discos foram submetidos a um processo de desmineralização, sendo posteriormente tratados com os agentes em estudo. Constataram que os materiais não apresentaram todos a mesma eficácia de remineralização, tendo o péptido P11-4 e o verniz fotopolimerizável apresentado melhor performance. Uma das hipóteses para o verniz fotopolimerizável apresentar resultados superiores ao verniz convencional prende-se com o facto de o flúor permanecer nas partículas de fluoraminosilicato, proporcionando uma libertação equilibrada e prolongada do flúor. No caso do P11-4, nos primeiros 14 dias este demonstrou uma capacidade de remineralização superior a todos os outros materiais.(8)

Este resultado foi corroborado por Tripathi *et al.,* num estudo *in vitro* publicado também em 2021, no qual concluiram que o péptido P11-4 é o material com melhor potencial de remineralização, seguido do CPP-ACP e do SDF. Este estudo teve como objetivo comparar a eficácia destes 3 agentes e para isso foram usados 60 dentes humanos, todos submetidos a um processo de desmineralização inicial e tratados durante 21 dias, 2 vezes por dia, com o agente remineralizante correspondente. O conteúdo mineral foi medido em todos os grupos através da análise SEM-EDX. Esta eficácia superior do péptido P11-4, como já foi explicado, deve-se à difusão do péptido bioativo nas porosidades do esmalte, formando uma estrutura tridimensional. Para além disso, ocorre um aumento gradual na proporção de iões cálcio/fosfato e a formação de aglomerados eletronegativos permite a ligação dos iões de cálcio. (30)

De acordo com Vitiello *et al.* num estudo realizado para comparar a eficácia de remineralização do complexo CPP-ACP, da nano-hidroxiapatite (N-HA), do verniz de flúor e do ACP+ flúor através da análise SEM-EDX, os materiais com mais potencial são a N-HA e o CPP-ACP. No 7º dia pós-tratamento, os grupos tratados com N-HA e com CPP-ACP revelaram uma recuperação quase total da zona remineralizada, para além disso, nos grupos tratados com N-HA, a relação entre iões cálcio e fosfato era próxima da encontrada no esmalte biológico e saudável. Apesar de, usualmente, se recorrer à utilização do flúor, o verniz testado revelou uma capacidade de remineralização pouco significativa, sendo menos eficaz que os outros produtos testados. (6)

Adicionalmente, Campus *et al.*, num ensaio clínico realizado a 610 crianças que foi publicado em 2024 desenvolvido para perceber se o uso de pasta dentífrica com HAF promovia a alteração da microflora oral e alterava a acidogenicidade do biofilme concluíram que, efetivamente, a utilização deste material tem a capacidade de modificar a microbiota oral, tornando-a menos cariogénica, diminuindo o número de *Streptococcus mutans* com a consequente diminuição da progressão da cárie. Este fenómeno dever-se-á ao facto de o quitosano, presente no dentífrico, ter a capacidade de promover a morte celular ao aderir à parede celular bacteriana, originando a rutura celular. Apesar deste resultado, não há evidências suficientes para afirmar que estas pastas apresentam melhores resultados que uma pasta dentífrica fluoretada convencional. (20)

Em contrapartida, Sionov *et al.* em 2021 num estudo *in vitro* elaborado para investigar o efeito de pastas com o complexo CPP-ACP no biofilme oral constatou que este agente, provavelmente devido ao facto de o CPP ser um substrato para o *Streptococcus mutans*, não inibe o crescimento desta bactéria, contudo, evita que esta adira ao biofilme, diminuindo o número de bactérias viáveis e alterando assim a conformação do biofilme oral. *(23)* Estes produtos demonstram ser bastante benéficos em pacientes pediátricos portadores de aparelho ortodôntico, visto que apresentam maior área de superfície para acumulação de placa bacteriana comparativamente com os demais.

De acordo com Kaur *et al*., num estudo *in vitro* que desenvolveram em que testaram a igualdade de eficácia do SDF, CPP-ACP e do verniz fluoretado na dentição decídua e na permanente, todos os agentes apresentam potencial de remineralização em ambas as dentições, no entanto, com algumas disparidades. Nesta experiência foram utilizados 120 dentes permanentes e 120 dentes decíduos e foram todos submetidos às mesmas condições, ou seja, durante 5 dias, ficaram 3 horas numa solução desmineralizante, passando depois para uma solução com o respetivo agente remineralizante por um período de 21 horas, no fim destes 5 dias passaram mais 2 dias na solução remineralizante. Depois deste ciclo foi medida a microdureza de superfície de todos os grupos. Posto isto, conseguiram inferir que na dentição permanente o agente com maior redução da microdureza, logo, o menos eficaz é o CPP-ACP, sendo que o SDF e o verniz de flúor apresentam resultados semelhantes, não havendo diferenças significativas entre eles. Por outro lado, na dentição decídua o agente que demonstrou máximo potencial de remineralização foi o verniz fluoretado. O SDF nesta dentição não apresenta tanta eficácia, esta diferença pode dever-se ao facto de os dentes permanentes jovens apresentarem maior porosidade por não serem totalmente mineralizados e, assim, incorporam mais flúor na sua superfície. (24)

Inevitavelmente, surge a questão:  quanto tempo dura a proteção do esmalte contra a desmineralização? Abufarwa *et al.* responderam a esta dúvida com um estudo *in vitro* publicado no ano de 2019 em que testam a durabilidade da proteção concedida ao esmalte pelo verniz fluoretado com o complexo CPP-ACP. Neste estudo usaram dentes humanos (pré-molares e molares) que foram

divididos em dois grupos, sendo um deles o controlo, e estiveram em teste durante 12 semanas. Durante estas 12 semanas os dois grupos foram submetidos a fatores térmicos, químicos (variações de pH) e mecânicos. A desmineralização sofrida pelo esmalte foi avaliada ao longo deste período, nomeadamente, às 2, 4, 8 e 12 semanas após o início do estudo através do sistema Fluorecam. Consequentemente, constataram que 2 semanas após a aplicação do verniz ocorreu uma diminuição em 12% da área desmineralizada e 14% do impacto da desmineralização. Para além disto, após 4 semanas da aplicação do produto verificaram que os valores da mineralização do esmalte estavam iguais aos iniciais, antes da desmineralização, o que indica uma efetividade de 100% do verniz. Para terminar, perceberam também que a desmineralização que ocorre 12 semanas após a aplicação do verniz é equivalente à desmineralização decorrente de 2 semanas no esmalte sem tratamento. (25)

É crucial reconhecer algumas limitações inerentes à realização desta Scoping Review. Em primeiro lugar, a diversidade de estratégias de prevenção, sejam elas primárias ou secundárias, pode originar uma heterogeneidade significativa nos estudos incluídos, dificultando a comparação direta dos resultados. Adicionalmente, a qualidade e disponibilidade dos estudos não é a mesma, podendo ter influência nas conclusões obtidas. A restrição da pesquisa a artigos escritos exclusivamente em Inglês e Português pode ter limitado a inclusão de outros estudos igualmente relevantes, sendo um viés de seleção. A não realização de pesquisa nas bases de literatura cinzenta pode também ter limitado a inclusão de dados. Assim, é possível que alguns estudos pertinentes tenham sido inadvertidamente omitidos, sugerindo a necessidade de revisões futuras para abordar lacunas adicionais no conhecimento.

# V. Conclusão

## Conclusão

A cárie dentária é uma patologia prevalente, cuja prevenção e tratamento são de suma importância para a saúde oral global. Esta revisão abordou várias intervenções possíveis, incluindo agentes remineralizantes como a N-HA, o CPP-ACP, o laser díodo, vernizes fluoretados, o péptido P11-4 e o SDF. De acordo com as evidências apresentadas, é inequívoco que todos estes materiais apresentam potencial na remineralização do esmalte, oferecendo perspetivas promissoras para a prevenção e tratamento da cárie dentária.

A hidroxiapatite, particularmente na forma de bioapatite (BioHap) combinada com flúor, mostrou-se eficaz na formação de uma camada de revestimento resistente à acidez, proporcionando proteção contra a desmineralização. Da mesma forma, o CPP-ACP e o péptido P11-4 apresentaram resultados positivos na remineralização do esmalte, especialmente quando combinados com flúor, destacando-se como alternativas não invasivas e eficazes.

Além disso, o laser díodo demonstrou benefícios na prevenção da cárie dentária, especialmente quando combinado com o flúor, aumentando sua eficácia. Esta combinação mostrou potencial não apenas na remineralização do esmalte, mas também na inibição das bactérias cariogénicas, fornecendo uma abordagem abrangente para o tratamento preventivo.

A durabilidade da proteção do esmalte contra a desmineralização varia de acordo com o agente utilizado, no entanto, em relação ao CPP-ACP é seguro afirmar que até 4 semanas após a aplicação do produto o esmalte apresenta uma recuperação quase total do seu conteúdo mineral.

Contudo, é importante reconhecer que cada estratégia possui suas próprias vantagens e limitações. Enquanto algumas mostraram resultados promissores em estudos *in vitro* e *in vivo*, outras ainda requerem mais investigação para avaliar sua eficácia a longo prazo e sua aplicabilidade clínica.

Resumidamente, esta scoping review oferece uma visão abrangente das estratégias de prevenção primária e secundária na remineralização do esmalte dentário. As evidências apresentadas fornecem insights valiosos para profissionais de saúde oral, destacando a importância de abordagens preventivas e minimamente invasivas no controlo da cárie dentária. No entanto, são necessárias mais pesquisas para validar e aprimorar estas estratégias, visando melhorar a saúde oral e o bem-estar dos pacientes.

# VI. Referências Bibliográficas

## Referências Bibliográficas


1. Pitts N, Twetman S, Fisher J, Marsh P. Understanding dental caries as a non-communicable disease. British dental journal. 2021;231(12).
2. Madiha Y, Tahir A, Sidra S, Azza S, Zouina S, Ivan C-O. Individual, Family, and Socioeconomic Contributors to Dental Caries in Children from Low- and Middle-Income Countries. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19(12):7114.
3. Kazeminia M, Abdi A, Shohaimi S, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Salari N, et al. Dental caries in primary and permanent teeth in children's worldwide, 1995 to 2019: a systematic review and meta-analysis. Head & Face Medicine. 2020;16(1):1-21.
4. Daly B, Batchelor P, Treasure ET, Watt RG. Essential Dental Public Health. 2º ed2013.
5. Esfahani KS, Mazaheri R, & Pishevar L. Effects of Treatment with Various Remineralizing Agents on the Microhardness of Demineralized Enamel Surface. Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects. 2015.
6. Flavia V, Vincenzo T, Riccardo M, Giulia O, Maria Laura G, Scilla S, et al. Remineralization Efficacy of Four Remineralizing Agents on Artificial Enamel Lesions: SEM-EDS Investigation. Materials. 2022;15(13):4398.
7. Andrade D, Guedes-Pinto AC, Dentária FdM. Textos escolhidos de odontopediatria2017 2017.
8. Lena Sezici Y, Yetkiner E, Aykut Yetkiner A, Eden E, Attin R. Comparative evaluation of fluoride varnishes, self-assembling peptide-based remineralization agent, and enamel matrix protein derivative on artificial enamel remineralization in vitro. Progress in orthodontics. 2021;22(1).
9. Giuseppina M, Assunta P, Roberta M, Matteo DS, Fabio P, Vito S, et al. Analysis of Dental Enamel Remineralization: A Systematic Review of Technique Comparisons. Bioengineering. 2023;10(4):472.
10. Efficacy of fluorides and CPP-ACP vs fluorides monotherapy on early caries lesions: A systematic review and meta-analysis | PLOS ONE. 2024.
11. Enax J, Amaechi BT, Farah R, Liu JA, Wiesche ESz, Meyer F. Remineralization Strategies for Teeth with Molar Incisor Hypomineralization (MIH): A Literature Review. Dentistry Journal. 2023;11(3):80.
12. Jain A, Deshpande A, Shah Y, Jaiswal V, Tailor B. Effectiveness of Silver Diamine Fluoride and Sodium Fluoride Varnish in Preventing New Carious Lesion in Preschoolers: A Randomized Clinical Trial. International journal of clinical pediatric dentistry. 2023;16(1).
13. Jablonski-Momeni A, Korbmacher-Steiner H, Heinzel-Gutenbrunner M, Jablonski B, Jaquet W, Bottenberg P. Randomised in situ clinical trial investigating self-assembling peptide matrix P11-4 in the prevention of artificial caries lesions. Scientific Reports. 2019;9(1):1-10.
14. Mohammad A, Ghalib Q, Christian H. S, Ruth M. S. Biomimetic Enamel Regeneration Using Self-Assembling Peptide P11-4. Biomimetics. 2023;8(3):290.
15. Feng Z, Yuan R, Cheng L, Fan H, Si M, Hao Z. Effect of Er:YAG Laser Irradiation on Preventing Enamel Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. International dental journal. 2024.

16. Mohammed Abbood Al-Maliky MF, Jörg Meister. Artificial Caries Resistance in Enamel after Topical Fluoride Treatment and 445 nm Laser Irradiation. 2024.
17. Best practice guidance and reporting items for the developme... : JBI Evidence Synthesis. 2024.
18. Amendoeira J. Revisão sistemática da literatura - A Scoping Review2022. 48 p.
19. Satou R, Iwasaki M, Kamijo H, Sugihara N. Improved Enamel Acid Resistance Using Biocompatible Nano-Hydroxyapatite Coating Method. Materials. 2022;15(20):7171.
20. Guglielmo C, Fabio C, Richard Johannes W, Thomas Gerhard W, Saleno C, Antonella A, Marco, Dettori, et al. Effects of Hydroxyapatite-Containing Toothpastes on Some Caries-Related Variables: A Randomised Clinical Trial. 2024.
21. Dewani N, Kashyap N, Avinash A, Kumar B, Singh M, Pawar P. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate as a remineralizing agent - An In Vivo study. Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research. 2019;30(6).
22. Deepa V B, Kiran L A, Pooja S, Manish J, Kashika A. Evaluation of Remineralizing Potential of CPP-ACP, CPP-ACP + F and β TCP + F and Their Effect on Microhardness of Enamel Using Vickers Microhardness Test: An In Vitro Study. 2022.
23. Sionov RV, Tsavdaridou D, Aqawi M, Zaks B, Steinberg D, Shalish M. Tooth mousse containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate prevents biofilm formation of Streptococcus mutans. BMC Oral Health. 2021;21(1):1-10.
24. Kaur S, Bhola M, Bajaj N, Brar G. Comparative Evaluation of the Remineralizing Potential of Silver Diamine Fluoride, Casein Phosphopeptide-amorphous Calcium Phosphate, and Fluoride Varnish on the Enamel Surface of Primary and Permanent Teeth: An In Vitro Study. International journal of clinical pediatric dentistry. 2023;16(Suppl 1).
25. Abufarwa M, Noureldin A, Campbell P, Buschang P. The longevity of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride varnish's preventative effects: Assessment of white spot lesion formation. The Angle orthodontist. 2019;89(1).
26. Mohammed Abbood A-M, Matthias F, Jörg M. Artificial Caries Resistance in Enamel after Topical Fluoride Treatment and 445 nm Laser Irradiation. 2019.
27. Godenzi D, Bommer C, Heinzel-Gutenbrunner M, Horst KJ, Peters K. Remineralizing potential of the biomimetic P11-4 self-assembling peptide on noncavitated caries lesions: A retrospective cohort study evaluating semistandardized before-and-after radiographs. Journal of the American Dental Association (1939). 2023;154(10).
28. Tripathi P, Mengi R, Gajare S, Nanda S, Wani S, Kochhar A. Evaluation of Remineralizing Capacity of P11-4, CPP-ACP, Silver Diamine Fluoride, and NovaMin: An In Vitro Study. The journal of contemporary dental practice. 2021;22(4).
29. Xue V, Yin I, Niu J, Lo E, Chu C, Zhao I. Effects of a 445 nm diode laser and silver diamine fluoride in preventing enamel demineralisation and inhibiting cariogenic bacteria. Journal of dentistry. 2022;126.

30. P T, R M, SM G, SS N, SA W, AS K. Evaluation of Remineralizing Capacity of P11-4, CPP-ACP, Silver Diamine Fluoride, and NovaMin: An In Vitro Study. The journal of contemporary dental practice. 2021;22(4).