



O Impacto da Nanohidroxiapatite na Remineralização do Esmalte Dentário: Revisão Sistemática

The Impact of Nanohydroxyapatite on Dental Enamel Remineralization:
A Systematic Review

Mafalda Sobreira Duarte

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Porto, 2026



**O Impacto da Nanohidroxiapatite na Remineralização do Esmalte Dentário:
Revisão Sistemática**

The Impact of Nanohydroxyapatite on Dental Enamel Remineralization: A Systematic
Review

Autor:

Nome: Mafalda Sobreira Duarte

Número de aluno: 202203721

Orientador:

Nome: Cristina Maria Ferreira Guimarães Pereira Areias

Grau académico: Doutoramento em Medicina Dentária

Título profissional: Professora Auxiliar com Agregação

Instituição a que está vinculado: Faculdade de Medicina Dentária da
Universidade do Porto

AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial aos meus pais, Arlindo e Susana, e à minha irmã Daniela, o meu mais profundo agradecimento por todo o apoio, incentivo e compreensão ao longo deste percurso. Ao meu pai, por ter estado ao meu lado nos momentos mais difíceis, pela orientação que sempre me deu e pela sua capacidade de dizer exatamente o que eu precisava de ouvir. À minha mãe, pelo cuidado constante e pela forma como está sempre presente, atenta e disponível para os outros. À minha irmã, pela sua alegria contagiante, pela leveza que traz e pelos abraços infinitos que fazem sempre tudo parecer mais simples.

À minha orientadora Cristina Areias, o meu sincero agradecimento pela orientação, disponibilidade e apoio ao longo da realização deste trabalho. O seu acompanhamento e ensinamentos foram fundamentais para o meu desenvolvimento.

Aos meus amigos, por estarem sempre presentes ao longo desta jornada, pelo apoio constante e por todos os momentos de partilha e descontração. Por tornarem este percurso mais leve, mais feliz e por contribuírem, de forma tão especial, para as memórias que levo comigo destes anos.

À Tuna Levadas da Broca, por ter dado sentido a estes cinco anos e por ter transformado por completo a minha experiência longe de casa. Sei que, ao recordar a minha vida académica, serão sempre as memórias vividas na tuna aquelas que mais intensamente levarei comigo.

A todos, o meu sincero obrigada.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

WSLs – White Spot Lesions (Lesões de mancha branca)

nHA – Nanohidroxiapatite

BAG – Bioactive Glass (Vidro bioativo)

SMH – Surface Microhardness (Microdureza da superfície)

NSF – Fluoreto de nano-prata

SEM – Microscopia Eletrônica de Varrimento

EDS – Espectroscopia de Dispersão de Energia

CPP-ACP – Fosfopeptídeo de caseína-fosfato de cálcio amorfo

CPP-ACPF – Fosfopeptídeo de caseína-fosfato de cálcio amorfo com flúor

TCP-F – Fosfato tricálcico com flúor

TCP – Fosfato tricálcico

GSE – Grape Seed Extract (Extrato de semente de uva)

Micro-CT – Microtomografia Computorizada

XRD – Difração de raios X

CaSP – Fosfato de cálcio-sacarose

CSPS – Fosfossilicato de cálcio e sódio

CSP – Fosfato de cálcio e sódio

Rq – Surface Roughness

Wa – Surface waviness

P11-4 – Self-assembling peptide P11-4

AFM – Microscopia de Força Atômica

ÍNDICE

RESUMO	9
ABSTRACT	11
INTRODUÇÃO.....	13
MATERIAIS E MÉTODOS	15
Critérios de Seleção	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSSÃO	27
CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1: Dados para a elaboração da questão científica que servirá de base à revisão da literatura, utilizando a estratégia PICO	15
Quadro 2: Critérios de Inclusão e Exclusão de artigos.....	16
Quadro 3: Tabela de organização de dados.....	17
Quadro 4: Caracterização dos estudos incluídos nesta revisão.....	20
Quadro 5: Resultados dos estudos incluídos nesta revisão referentes ao potencial remineralizante da nanohidroxiapatite	26

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos.....	18
--	----

RESUMO

Introdução: A cárie dentária continua a ser uma das patologias mais prevalentes a nível mundial, resultante de um desequilíbrio entre a desmineralização e a remineralização do esmalte dentário. Apesar da eficácia do flúor como agente remineralizante, têm surgido alternativas, como a nanohidroxiapatite (nHA), devido às suas propriedades biomiméticas e à capacidade de promover a reposição mineral de forma mais direta.

Objetivos: Avaliar a eficácia da nanohidroxiapatite na remineralização do esmalte dentário na dentição decídua e permanente, comparando-a a outros agentes remineralizantes, e analisar a influência das diferentes concentrações e formas de aplicação nas lesões iniciais de cárie.

Materiais e métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, recorrendo às bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *Scopus*. Foram incluídos estudos originais publicados entre 2015 e 2026, em inglês, português ou espanhol, com acesso ao texto integral, que avaliassem a nanohidroxiapatite como agente remineralizante do esmalte. Após triagem e aplicação dos critérios de seleção, foram incluídos 23 estudos (19 *in vitro* e 4 clínicos), seguindo as recomendações PRISMA.

Discussão: Os resultados demonstram que a nanohidroxiapatite apresenta um efeito remineralizante consistente, evidenciado pelo aumento da microdureza do esmalte, pela melhoria do conteúdo mineral e pela redução da profundidade das lesões. Em dentição permanente e decídua, e em diferentes formulações (dentífricos, géis, sérums e colutórios), a nanohidroxiapatite apresentou resultados geralmente comparáveis ou superiores aos de outros agentes remineralizantes. Adicionalmente, promove alterações morfológicas favoráveis, com a formação de uma camada homogénea de apatite e o preenchimento das microporosidades do esmalte desmineralizado, sugerindo um mecanismo biomimético. No entanto, a heterogeneidade metodológica e a predominância de estudos *in vitro* limitam a extrapolação clínica.

Conclusão: A nanohidroxiapatite evidencia potencial como agente remineralizante no tratamento de lesões iniciais de esmalte em ambas as dentições. Os estudos sugerem que, na dentição permanente, dentífricos com 1% de nHA podem apresentar eficácia superior à de dentífricos com cerca de 1000 *ppm* de flúor, enquanto, na dentição decídua, apresentam eficácia semelhante a essas formulações. Concentrações de 5 a 6,7% sugerem resultados comparáveis ou superiores aos obtidos com dentífricos com aproximadamente 1250 *ppm* de flúor em ambas as dentições. Concentrações de 10% sugerem desempenho semelhante ao de dentífricos com cerca de 1450 *ppm* de flúor na dentição permanente. Adicionalmente, alguns estudos sugerem que a formulação em gel de nanohidroxiapatite pode apresentar maior eficácia remineralizante quando comparada ao verniz fluoretado na dentição permanente. No entanto, não foi possível estabelecer conclusões claras e consistentes relativamente às restantes

formulações de nanohidroxiapatite, como géis, sérums e colutórios, devido à heterogeneidade metodológica e ao reduzido número de estudos disponíveis. Apesar destes resultados promissores, é necessária a realização de mais ensaios clínicos com metodologias padronizadas e acompanhamento a longo prazo para consolidar a evidência científica e definir protocolos clínicos claros.

Palavras-chave: "nanohydroxyapatite", "nano-hydroxyapatite", "enamel", "remineralization", "demineralization", "white spot lesions", "carie".

ABSTRACT

Introduction: Dental caries remains one of the most prevalent diseases worldwide, resulting from an imbalance between demineralization and remineralization of dental enamel. Despite the established efficacy of fluoride as a remineralizing agent, alternatives such as nanohydroxyapatite (nHA) have emerged due to their biomimetic properties and ability to promote direct mineral replacement.

Objectives: To evaluate the effectiveness of nanohydroxyapatite in enamel remineralization in both primary and permanent dentition, comparing it with other remineralizing agents, and to analyze the influence of different concentrations and application forms on initial carious lesions.

Materials and methods: A systematic review of the literature was conducted using PubMed, Web of Science, and Scopus databases. Original studies published between 2015 and 2026 in English, Portuguese, or Spanish, with full-text access, evaluating nanohydroxyapatite as a remineralizing agent for enamel were included. After screening and applying selection criteria, 23 studies (19 in vitro and 4 clinical) were included, in accordance with PRISMA guidelines.

Discussion: The results indicate that nanohydroxyapatite exhibits a consistent remineralizing effect, evidenced by increased enamel microhardness, improved mineral content, and reduction in lesion depth. In both permanent and primary dentition and across various formulations (dentifrices, gels, serums, and mouthwashes), nanohydroxyapatite generally showed outcomes comparable to or superior to those of other remineralizing agents. Additionally, it promotes favorable morphological changes, including the formation of a homogeneous apatite layer and the occlusion of enamel microporosities, suggesting a biomimetic mechanism of action. However, methodological heterogeneity and the predominance of in vitro studies limit clinical extrapolation.

Conclusion: Nanohydroxyapatite shows potential as a remineralizing agent for the management of initial enamel lesions in both dentitions. Studies suggest that, in permanent dentition, dentifrices containing 1% nHA may demonstrate superior efficacy to that of dentifrices with approximately 1000 *ppm* fluoride, whereas in primary dentition, similar efficacy to these formulations is suggested. Intermediate concentrations (5–6.7%) suggest outcomes comparable or superior to dentifrices containing approximately 1250 *ppm* fluoride in both dentitions. Concentrations of 10% suggest performance similar to dentifrices with approximately 1450 *ppm* fluoride in permanent dentition. Additionally, some studies suggest that nanohydroxyapatite gel formulations may exhibit greater remineralizing efficacy compared to fluoride varnish, in permanent dentition. However, no clear and consistent conclusions could be drawn regarding other nHA formulations, such as gels, serums, and mouthwashes, due to methodological heterogeneity and the limited number of available studies. Despite these promising results, further clinical trials with standardized methodologies and long-term follow-up are required to strengthen the scientific evidence and establish clear clinical protocols.

Keywords: "nanohydroxyapatite", "nano-hydroxyapatite", "enamel",
"remineralization", "demineralization", "white spot lesions", "carie".

INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma das doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes a nível mundial, afetando indivíduos de todas as faixas etárias, apesar dos avanços alcançados na medicina dentária preventiva ao longo das últimas décadas. (1) Esta patologia resulta de um processo multifatorial, envolvendo a interação entre o biofilme cariogénico, o consumo frequente de hidratos de carbono fermentáveis, fatores do hospedeiro e o tempo, o que conduz a um desequilíbrio dinâmico entre os fenómenos de desmineralização e remineralização do esmalte dentário (2, 3)

O esmalte dentário é o tecido mais altamente mineralizado do corpo humano, constituído maioritariamente por cristais de hidroxiapatite organizados numa estrutura prismática altamente ordenada. Em condições de pH ácido, resultantes do metabolismo bacteriano dos açúcares dietéticos, ocorre a dissolução parcial desses cristais, com a libertação de iões de cálcio e de fosfato, o que origina lesões subsuperficiais iniciais, clinicamente reconhecidas como *White Spot Lesions* (WSLs) (4, 5). Estas lesões representam o estadio inicial e potencialmente reversível da cárie dentária, no qual intervenções terapêuticas precoces podem travar ou mesmo reverter a progressão da doença, evitando a cavitação irreversível do esmalte e a necessidade de tratamento restaurador invasivo (2).

Com o objetivo de promover a remineralização do esmalte e reduzir a progressão das lesões iniciais de cárie, diversas abordagens preventivas e terapêuticas têm sido desenvolvidas. Entre estas, o flúor consolidou-se como o agente remineralizante de referência, devido à sua capacidade de reduzir a solubilidade do esmalte, favorecer a deposição mineral e exercer efeito antibacteriano sobre o biofilme cariogénico (6). Este aumenta a resistência do esmalte através da formação de fluorhidroxiapatite e fluorapatite, o que contraria e dificulta o início de novos ciclos de desmineralização. (6) No entanto, apesar da sua eficácia amplamente documentada, persistem preocupações relacionadas com a ingestão excessiva de flúor, nomeadamente o risco de fluorose dentária, bem como questões de aceitação por parte de determinados grupos populacionais, especialmente em contextos pediátricos (6). Estes aspetos têm impulsionado a investigação de alternativas e de abordagens complementares aos métodos tradicionais de remineralização.

Neste contexto, a nanotecnologia emergiu como uma área de crescente interesse na medicina dentária, permitindo o desenvolvimento de materiais com propriedades físico-químicas e biológicas otimizadas. Os nanomateriais caracterizam-se por apresentarem dimensões inferiores a 100 nm, com elevado rácio superfície/volume e maior energia superficial, o que potencia sua reatividade e interação com os tecidos dentários (7-9). Atualmente, nanopartículas têm sido incorporadas a diversos materiais dentários, incluindo dentífricos, géis, vernizes, resinas, adesivos, selantes e soluções de bochecho, com o objetivo de melhorar a eficácia preventiva e

terapêutica dos seus componentes ativos (7), como é o caso da nanohidroxiapatite (nHA).

A nanohidroxiapatite tem sido um material recentemente estudado, principalmente com vista à remineralização de lesões incipientes no esmalte. A dimensão nanométrica das suas partículas permite maior penetração nas microporosidades do esmalte desmineralizado, facilitando a deposição direta de material mineral nas áreas afetadas e promovendo a libertação localizada de iões de cálcio e fosfato. Consequentemente, também a formação de uma camada homogénea de apatite nas superfícies desmineralizadas. Desta forma, atua como um reservatório mineral ativo, contribuindo não apenas para o reforço superficial do esmalte, mas também para a recuperação parcial de lesões de cárie, resultando em aumento da microdureza e na restauração da morfologia mineral perdida (10, 11).

Apesar do uso crescente da nanohidroxiapatite como alternativa remineralizante no tratamento de lesões iniciais de cárie no esmalte, a evidência científica permanece inconsistente. A literatura revela lacunas importantes, bem como resultados contraditórios quanto à concentração mais eficaz, não existindo, atualmente, um consenso clínico sólido sobre o seu benefício terapêutico. Esta incerteza evidencia a necessidade de uma avaliação crítica e sistematizada da evidência disponível. Deste modo, a presente revisão sistemática visa analisar e sintetizar os estudos existentes, contribuindo para o esclarecimento do potencial terapêutico real da nanohidroxiapatite.

MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão sistemática procura responder à seguinte questão de investigação: “Qual o efeito da nanohidroxiapatite no esmalte dentário de dentes decíduos e permanentes?”, sendo registada na plataforma PROSPERO com o número CRD420261360539.

O primeiro passo para a realização desta revisão foi definir criteriosamente a questão de investigação. Neste contexto, a formulação da pergunta de investigação baseou-se na estratégia População, Exposição, Comparação e Outcome (PECO), apresentada no Quadro 1.

Quadro 1: Dados para a elaboração da questão científica que servirá de base à revisão da literatura, utilizando a estratégia PECO

P (População)	Dentes permanentes ou decíduos/ População de qualquer idade com lesões iniciais de cárie / desmineralização do esmalte
E (Exposição)	Aplicação de nanohidroxiapatite (em dentífricos, géis, soluções, vernizes ou outros veículos)
C (Comparação)	Flúor ou outros agentes remineralizantes
O (Outcome)	Remineralização do esmalte, Progressão/ Tamanho/ Profundidade/ Extensão da lesão, Microdureza, Conteúdo/ Densidade Mineral, Cristalinidade, Morfologia Superficial

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via *PubMed*), *Web of Science* e *Scopus*, com a seguinte Estratégia de Pesquisa: ("nanohydroxyapatite" OR "nano-hydroxyapatite") AND enamel AND (remineralization OR demineralization OR "white spot lesions" OR carie).

Foi utilizada a plataforma *Rayyan*® para auxiliar no processo de triagem e seleção dos estudos. A elegibilidade dos artigos foi definida com base em critérios previamente estabelecidos (PECO), considerando apenas estudos originais que avaliassem a nanohidroxiapatite como agente remineralizante do esmalte, e excluindo artigos de revisão, cartas ao editor e relatos de caso. Todo o processo de seleção (triagem de títulos e resumos, seguida da leitura integral) foi realizado de forma independente por dois revisores, com resolução de divergências por consenso. A revisão seguiu as recomendações do PRISMA (Preferred Reporting

Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (12), e o processo de seleção será apresentado através de um diagrama de fluxo adequado.

Critérios de Seleção

Foram definidos critérios de seleção que incluíram artigos publicados em inglês, português ou espanhol, no período de 2015 a 2026, com acesso gratuito ao texto integral. Os critérios de inclusão e exclusão encontram-se descritos no Quadro 2, tendo os estudos sido selecionados ou rejeitados com base nestes parâmetros.

Quadro 2: Critérios de Inclusão e Exclusão de artigos

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
● Estudos originais (in vitro, in situ e in vivo / ensaios clínicos) ● Estudos que avaliem a nanohidroxiapatite como agente remineralizante ● População com lesões iniciais de cárie/ desmineralização do esmalte ● Comparação com outros agentes remineralizantes ● Avaliação de pelo menos um desfecho relacionado com a remineralização do esmalte	● Artigos de revisão, meta-análises, revisões narrativas ou sistemáticas, relatos de caso, cartas ao editor, resumos de conferência sem texto completo ● Estudos sem grupo de controlo/comparação ● Estudos que não incluam nanohidroxiapatite ● Estudos que analisem outras propriedades físico-químicas sem desfechos de remineralização, como hipersensibilidade, cor, branqueamento, placa, pH etc ● Estudos na qual a percentagem de nanohidroxiapatite não seja divulgada ● Estudos sobre dentina ● Estudos em dentes animais ● Artigos em que a nanohidroxiapatite seja utilizada em combinação com outras nanopartículas ("ion-substituted

	nanohydroxyapatite”);
--	-----------------------

Numa fase inicial, procedeu-se à eliminação de artigos duplicados. Posteriormente, realizou-se a triagem dos títulos e resumos, excluindo-se os estudos que não atendiam aos critérios previamente estabelecidos (Quadro 2). Os artigos potencialmente elegíveis seguiram então para leitura integral para determinação da sua inclusão final na revisão, tendo sido extraídos os seguintes dados:

Quadro 3: Tabela de Organização de Dados

Título	Ano/Autor	País	Tipo de estudo	Objetivo	Amostra

Forma de utilização da nanohidroxiapatite e Concentração utilizada	Outros Agentes remineralizantes utilizados	Duração da aplicação/ estudo	Propriedades avaliadas	Métodos de avaliação utilizados	Outcome

Após a extração dos dados do Quadro 3, selecionaram-se os 23 artigos incluídos nesta revisão.

RESULTADOS

Encontra-se o Fluxograma de Seleção de Artigos (Figura 1), elaborado segundo as diretrizes PRISMA, que ilustra, de forma sistemática, as etapas de identificação, triagem e inclusão dos estudos nesta revisão bibliográfica. Foram identificados 598 artigos, dos quais 150 foram eliminados por duplicidade. Destes, 448 foram excluídos na triagem por filtro temporal, idioma, acesso ao texto integral, tipo de artigo, título e resumo, restando 61 artigos para avaliação do conteúdo completo, dos quais foram extraídos os dados supracitados (Quadro 3). No total, 23 estudos atenderam a todos os critérios e foram incluídos nesta revisão: 4 estudos clínicos e 19 in vitro.

Seguidamente, apresentam-se no Quadro 4 alguns dos dados extraídos dos 23 artigos desta revisão. Para além disso, para facilitar a análise específica dos resultados relativamente ao potencial remineralizante da nanohidroxiapatite (segundo as propriedades avaliadas em cada estudo), foi elaborado o Quadro 5, com a organização da nanohidroxiapatite por forma de aplicação, concentração e amostra de dentição permanente ou decídua e respetivo potencial remineralizante, comparativamente a outros produtos utilizados.

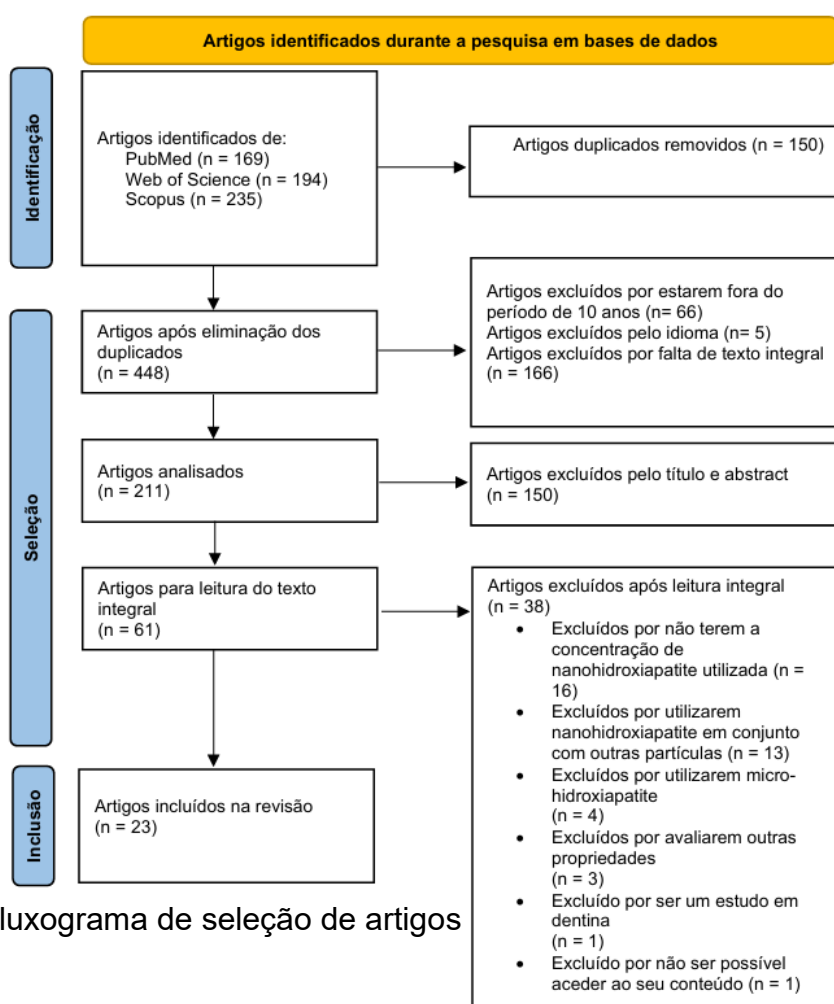


Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos apresenta desafios metodológicos relevantes, especialmente devido à predominância de estudos in vitro. Atualmente, não há instrumentos de avaliação de risco de viés universalmente validados para este tipo de estudo, o que limita a possibilidade de uma análise padronizada da qualidade metodológica desses estudos. Assim, a apreciação do risco de viés baseou-se numa análise crítica de aspetos como a consistência dos protocolos experimentais, a reprodutibilidade dos métodos e a clareza na descrição das condições de estudo. Ainda assim, a ausência de critérios uniformes pode introduzir viés metodológico e comprometer a comparabilidade dos resultados.

No que respeita aos ensaios clínicos incluídos, foi realizada uma avaliação qualitativa do risco de viés, tendo em consideração aspetos como a randomização, a descrição dos grupos de intervenção e controlo, e a clareza dos resultados reportados. Contudo, a reduzida proporção destes estudos relativamente ao total da amostra limita a robustez da evidência clínica disponível, podendo introduzir viés associado à predominância de dados laboratoriais e afetar a validade externa da evidência.

Quadro 4: Caracterização dos estudos incluídos nesta revisão

Título, Autor (ano)	Objetivo e Tipo de Estudo	Amostra	Agentes remineralizantes utilizados e Duração da aplicação	Propriedades avaliadas e Métodos de Avaliação	Conclusões
(13) Remineralizing effect of topical novamin and nanohydroxyapatite on caries-like lesions in primary teeth <i>Haghighi et al. (2016)</i>	Comparar os efeitos remineralizantes de NovaMin (vidro bioativo/ BAG) e Nanohidroxiapatite em lesões artificiais de esmalte de dentes primários. Estudo In Vitro	30 dentes decíduos anteriores humanos	-Pasta 10% nHA -BAG (NovaMin) Aplicação 2 minutos/ dia durante 5 dias.	-Microdureza da Superfície (SMH), avaliado por Vickers Microhardness Test	A pasta de 10% de nHA aumentou a microdureza do esmalte de dentes primários, com eficácia semelhante a NovaMin.
(14) Impact of nano hydroxyapatite, nano silver fluoride and sodium fluoride varnish on primary enamel remineralization: An in vitro study <i>Nozari et al. (2017)</i>	Comparar a eficácia remineralizante de Verniz de fluoreto de sódio, Sêrum de Nanohidroxiapatite e Fluoreto de nano prata (NSF) em lesões iniciais do esmalte de dentes decíduos anteriores. Estudo In Vitro	60 dentes anteriores decíduos humanos	-Sêrum PrevDent (30% de nHA) -5% Verniz de fluoreto de sódio- Duraphat -Fluoreto de nano prata (NSF) Aplicação 1x/dia durante 10 dias.	-Microdureza da Superfície (SMH), avaliado por Vickers Microhardness Test -Morfologia Superficial, avaliado por Atomic Force Microscopy	-Microdureza: NSF apresentou o maior aumento de microdureza. O Sêrum de nHA e Verniz NaF foram semelhantes entre si. -Morfologia: O Sêrum de nHAP obteve uma formação de cristais aciculares homogêneos cobrindo poros e formando camada organizada; O Verniz NaF obteve depósitos globulares tipo CaF_2; NSF obteve uma camada heterogênea com múltiplos tamanhos cristalinos.
(15) Surface remineralization potential of nano-hydroxyapatite, sodium monofluorophosphate, and amine fluoride containing dentifrices on primary and permanent enamel surfaces: An in vitro study <i>Grewal et al. (2018)</i>	Comparar a eficácia remineralizante de três dentífricos em esmalte primário e permanente. Estudo In Vitro	20 dentes decíduos + 20 dentes permanentes	-Pasta Apagard M-Plus, 5% nHA - Monofluorofosfato de Sódio - Colgate dental cream (1250 ppm) -Fluoreto de Amina – Elgydium Sensitive (1250 ppm) Aplicação 2x/dia durante 21 dias.	-SMH, avaliado por Vickers Microhardness Test -Rácio Ca/P, avaliado por SEM-EDS -Morfologia Superficial, avaliado por SEM-EDS	-SMH e Morfologia Superficial: A pasta 5% nHA apresenta a maior recuperação de microdureza entre os três dentífricos testados, com a formação de uma nova camada homogênea de apatite sobre o esmalte. nHA recristalizou o esmalte criando uma nova camada contínua de apatite. -Rácio Ca/P: Tanto nos dentes primários como nos permanentes, o grupo com nHA teve o maior aumento de cálcio-fósforo com diferença altamente significativa.
(16) Comparative analysis of the remineralization potential of cpp-acp with fluoride, tri-calcium phosphate and nano hydroxyapatite using SEM/EDx-an in vitro study <i>Thimmaiah et al. (2019)</i>	Avaliar quantitativamente o potencial remineralizante de CPP-ACPF, TCP-F e Nanohidroxiapatite em lesões iniciais de esmalte, através de SEM e EDS. Estudo In Vitro	40 pré-molares humanos	-Pasta Aclaim (1% nHA) -CPP-ACPF (GC Tooth Mousse Plus – 0.2% NaF) -TCP-F (Clinpro Tooth Crème – β-TCP + 0.2% NaF) Aplicação durante 30 dias.	-Razão Ca/P, avaliada por EDS -Morfologia superficial, avaliada por SEM	-Razão Ca/P: A pasta 1% nHA apresentou uma recuperação de Ca/P significativamente menor que CPP-ACPF e TCP-F. -Morfologia: CPP-ACPF apresentou uma superfície mais lisa e com depósitos amorfo abundantes; TCP-F apresentou uma camada mineral uniforme; nHA apresentou depósitos, mas mais discretos e menor preenchimento dos poros.

(17) Comparative evaluation of the remineralizing potential of commercially available agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study <i>Joshi et al. (2019)</i>	Comparar a capacidade remineralizante de quatro agentes comerciais: Vidro Bioativo (BAG, SHY-NM), Nanohidroxiapatite, f-TCP e Grape seed extract (GSE), comparativamente a um dentífrico fluoretado (1000 ppm). Estudo In Vitro	60 pré-molares permanentes	-Pasta Aclaim® (1% nHA) -BAG Novamin (SHY-NM), -f-TCP (Clinpro Tooth Crème), -Grape seed extract (GSE), -Fluoreto (1000 ppm) Aplicação 2x/dia durante 21 dias.	-SMH, avaliado por Vickers Microhardness Test -Morfologia Superficial, avaliado por SEM	-SMH: Na recuperação da microdureza, BAG, f-TCP e nHA foram significativamente superiores ao fluoreto e GSE, por esta ordem. Não houve diferença significativa entre BAG, TCP-F e nHA. -Morfologia Superficial: BAG apresentou depósitos densos e angulares; nHA apresentou uma camada mineral contínua, menos intensa que BAG; TCP-F apresentou uma camada uniforme; GSE apresentou depósitos discretos.
(18) Remineralization potential of dentifrice containing nanohydroxyapatite on artificial carious lesions of enamel: A comparative in vitro study <i>Manchery et al. (2019)</i>	Avaliar e comparar a capacidade remineralizante de dentífricos contendo Nanohidroxiapatite, BAG e fluoreto de amina em lesões artificiais profundas de esmalte. Estudo In Vitro	48 pré-molares permanentes	-Pasta Apagard Royal (10% nHA) - BAG (NovaMin, 5% calcium sodium phosphosilicate) -Fluoreto de amina (1450 ppm) Aplicação 3x/dia durante 7 dias.	-Profundidade da lesão (µm), avaliado por Polarized Light Microscopy	A pasta de 10% nHA demonstrou a maior recuperação de profundidade de lesão entre os três dentífricos testados, embora sem diferença estatisticamente significativa.
(19) Mineral content identification of white spot lesions around orthodontic brackets following the use of different concentrations of nano-hydroxyapatite mouthwash and fluoride gel <i>Talaei et al. (2019)</i>	Avaliar o conteúdo mineral (Ca, P, F) de lesões de mancha branca (WSLs) ao redor de brackets após aplicação de colutórios de 1% nHA, 5% nHA, 10% nHA e gel de flúor, comparando eficácia remineralizante entre diferentes concentrações. Estudo In Vitro	50 pré-molares humanos	-Colutório com 1% nHA - Colutório com 5% nHA -Colutório com 10% nHA -Gel de fluoreto 1,23% Aplicação 24 horas contínuas por semana, durante 2 semanas	-Conteúdo mineral de Ca, P e F, avaliado por EDS -Morfologia Superficial, avaliado por SEM	O colutório 10% nHA mostrou eficácia remineralizante equivalente ao fluoreto em termos de intake de Ca, P e formou uma camada mais homogênea. Os colutórios de 1% e 5% foram menos eficazes. A nanohidroxiapatite em colutório apresenta um efeito remineralizante dependente da concentração, sendo eficaz neste estudo a concentração de 10% (1% e 5% significativamente inferiores).
(20) Comparison of the effects of toothpastes containing nanohydroxyapatite and fluoride on white spot lesions in orthodontic patients: A randomized clinical trial <i>Badiee et al. (2020)</i>	Comparar clinicamente o efeito de um dentífrico com Nanohidroxiapatite e um dentífrico fluoretado na remineralização e regressão de white spot lesions (WSLs) após tratamento ortodôntico. Estudo Clínico Randomizado	50 pacientes (10–35 anos), imediatamente e após <i>debonding</i>, avaliadas WSLs em 173 dentes no total.	-Pasta 6.7% nHA -Dentífrico fluoretado Aplicação 2x/dia durante 6 meses de uso contínuo com reavaliações aos 1, 3 e 6 meses.	-Extensão da lesão, avaliada por Fluorescência (DIAGNOdent)	O dentífrico contendo 6.7% nHA apresentou melhor desempenho clínico que o dentífrico fluoretado no tratamento de WSLs, reduzindo mais rapidamente a área da lesão e promovendo maior remineralização ao longo de 6 meses, sem diferenças entre idade e sexo.
(21) Effects of nano-hydroxyapatite dentifrices with and without fluoride on primary teeth enamel: a Micro-CT and a SEM	Avaliar a eficácia remineralizante de dentífricos contendo Nanohidroxiapatite, Nanohidroxiapatite + Fluoreto e Só fluoreto na remineralização de lesões iniciais de esmalte em	30 incisivos decíduos	-Pasta Apacare Apakids (1% nHAP) (Apagard) -Pasta nHAP + F (Ultradex, 1% nHAP + 1000 ppm F)	-Densidade Mineral, avaliado por Micro-CT -Morfologia Superficial, avaliado por SEM	-Densidade Mineral: O dentífrico nHAP foi tão eficaz quanto o fluoretado na recuperação mineral das lesões iniciais em dentes decíduos e maior que a pasta de nHA+F. -Morfologia Superficial: O dentífrico de nHA obteve a formação de uma camada

study Koçyiğit et al. (2020)	dentes decíduos, através de micro-CT e SEM. Estudo In Vitro		-Dentífrico fluoretado (Colgate Optic White, 1000 ppm NaF) Aplicação durante 7 dias.		homogênea e espessa de apatite, com encerramento completo dos microporos do esmalte desmineralizado, enquanto o dentífrico de flúor obteve uma deposição irregular e não homogênea de cristais com microporos parcialmente não cobertos.
(22) Nano-Hydroxyapatite Gel and Its Effects on Remineralization of Artificial Carious Lesions Juntavee et al. (2021)	Avaliar os efeitos remineralizantes de gel de Nanohidroxiapatite (20% e 30%), pasta de Nanohidroxiapatite e Verniz de Flúor, na remineralização de lesões artificiais de esmalte humano. Estudo In Vitro	100 pré-molares humanos	-Gel 20% nHA -Gel 30% nHA -Pasta nHA (Apagard) -Verniz de Flúor (Duraphat) Aplicação 2x/dia durante 30 ciclos de desmineralização.	-SMH, avaliado por Vickers Microhardness Test -Profundidade de lesão, avaliado por Polarized Light Microscopy -Morfologia Superficial, avaliado por SEM -Cristalinidade, avaliado por XRD	-SMH e Profundidade de lesão: O dentífrico nHA apresentou o melhor desempenho global, enquanto os géis a 20% e 30% mostraram eficácia semelhante entre si. Todos os produtos contendo nHA foram superiores ao verniz fluoretado, que apresentou remineralização mais limitada. -Morfologia Superficial: Criou-se uma superfície homogênea e contínua de apatite nas amostras tratadas com nHA, superior ao verniz fluoretado, que mostrou preenchimento parcial dos poros. -Cristalinidade: Maior cristalinidade e cristais maiores no dentífrico com nHA, enquanto os géis apresentaram apatite menos cristalina mas ainda eficaz.
(23) Remineralization Potential of Nanohydroxyapatite Toothpaste Compared with Tricalcium Phosphate and Fluoride Toothpaste on Artificial Carious Lesions Juntavee et al. (2021)	Comparar o potencial remineralizante de uma pasta de Nanohidroxiapatite, pasta de TCP e pasta de flúor em lesões artificiais de esmalte. Estudo In Vitro	60 pré-molares humanos	-Pasta Apagard Royal (10% nHA) -TCP (Clinpro™ Tooth Crème, fosfato tricálcico + 0.21% NaF) -Pasta de Flúor (0.22% monofluorofosfato de sódio) Aplicação 2x/dia durante 10 dias.	-SMH, avaliado por Vickers Microhardness Test -Profundidade de lesão, avaliado por Polarized Light Microscopy -Morfologia Superficial, avaliado por SEM -Cristalinidade, avaliado por XRD	-SMH: A pasta 10% nHAp apresentou resultados de microdureza comparáveis à pasta fluoretada e ao TCP. -Profundidade de lesão: A pasta 10% nHA apresentou o maior potencial na redução da profundidade da lesão. -Morfologia Superficial e Cristalinidade: A pasta de nHA formou uma camada homogênea.
(24) The efficacy of non-fluoridated toothpastes on artificial enamel caries in primary teeth: An In vitro study Kasemkhun e Rirattanapong (2021)	Comparar a eficácia remineralizante entre um dentífrico fluoretado 1000 ppm F, dentífrico não fluoretado com nHA, dentífrico não fluoretado com CaGP + Ca-lactato e dentífrico com CPP-ACP, em lesões artificiais em dentes decíduos. Estudo In Vitro	50 incisivos decíduos humanos	-Pasta Apagard Apakid's (1% nHA) -Pasta de flúor (Kodomo, 1000 ppm F) -Pasta CaGP + Ca-lactato (Dokbuaku) -Pasta CPP-ACP (GC Tooth Mousse) Aplicação 2x/dia durante 7 dias.	-SMH, avaliado por Vickers Microhardness Test	O Dentífrico com nHA mostrou remineralização equivalente a 1000 ppm F e CPP-ACP. CaGP+Ca-lactato obteve uma remineralização inferior avaliada pela microdureza.
(25) Comparison of Remineralization Potential of Casein Phosphopeptide: Amorphous Calcium	Avaliar e comparar o potencial remineralizante de CPP-ACP, Nanohidroxiapatite e Fosfato de cálcio-sacarose (CaSP) em lesões artificiais de esmalte.	20 molares decíduos	-Pasta Acclaim (1% nHA) -CPP-ACP (Tooth Mousse, GC) -CaSP (EnaFix)	-SMH, avaliado por Knoop Hardness Test	Todos os agentes remineralizaram significativamente as lesões iniciais. A pasta 1% nHA foi o segundo agente mais eficaz, significativamente superior ao CPP-ACP. CaSP apresentou a maior remineralização devido a uma percentagem maior de recuperação de

Phosphate, Nano-hydroxyapatite and Calcium Sucrose Phosphate on Artificial Enamel Lesions: An In Vitro Study <i>Sebastian et al. (2022)</i>	Estudo In Vitro		Aplicação 1x/dia durante 7 dias.		microdureza.
(26) Evaluation of Remineralizing Effects of CPP-ACP and Nanohydroxyapatite on Erosive Lesions of Enamel in Deciduous Teeth After Exposure to Acetaminophen Syrup: An in vitro Study <i>Hadidi et al. (2022)</i>	Avaliar o efeito remineralizante da nanohidroxiapatite e do CPP-ACP em lesões erosivas do esmalte de dentes decíduos induzidas pela exposição repetida a xarope de paracetamol. Estudo In Vitro	34 molares decíduos humanos	-Solução 10% nHA -CPP-ACP (MI Paste) -Gel fluoretado Imersão nas soluções 10 minutos.	-SMH, avaliado por Vickers Microhardness Test	As soluções de nHA e CPP-ACP aumentaram significativamente a microdureza do esmalte desmineralizado, sem diferença estatística. O gel de Flúor apresentou menor capacidade de recuperação da microdureza.
(27) Evaluation of efficacy of various remineralizing agents on artificially demineralized human enamel – An in-vitro study <i>Rawal et al. (2023)</i>	Comparar a eficácia remineralizante de 6 agentes (CPP-ACFP, TCP-F, CSPS, CSP, nHA, flúor) em esmalte humano artificialmente desmineralizado. Estudo In Vitro	140 pré-molares humanos	-Pasta Acclaim (1%nHA) -CPP-ACFP (Tooth Mousse Plus), -TCP-F (Clinpro Tooth Crème), -CSPS (vidro bioativo, BioMin Restore), -CSP (Toothmin), -Fluoreto (1450 ppm NaF, Colgate Total) Aplicação de 3 minutos, 2x/dia, durante 21 dias.	- Remineralização quantitativa, avaliada por fluorescência (DIAGNOdent) -Morfologia Superficial, avaliada por SEM	-Remineralização quantitativa: A eficácia seguiu a ordem CSPS > CPP-ACFP > nHAP > CSP > TCP-F > Fluoreto. -Morfologia Superficial: Depósitos cálcicos homogêneos na superfície após nHA, cobrindo áreas desmineralizadas.
(28) Nano-hydroxyapatite preparation for the remineralization of primary tooth enamel surface subjected to liquid medication: An observational study <i>Hassan et al. (2023)</i>	Comparar o efeito remineralizante de suspensão de nanohidroxiapatite e fluoreto de sódio (NaF) sobre esmalte primário previamente desmineralizado por exposição a medicamentos líquidos pediátricos (cefalexina e acetaminofeno). Estudo In Vitro	30 dentes decíduos posteriores de crianças de 3–6 anos	- Solução de 1% nHA -Solução de 2% NaF Aplicação única por 5 segundos.	-Surface roughness (Rq) -Surface waviness (Wa) -Morfologia superficial Avaliados por Atomic Force Microscopy	A solução 1% nHA apresentou maior capacidade remineralizante do que a de 2% NaF, formando uma camada homogênea. A nHA obteve uma camada homogênea, contínua, cristais uniformes cobrindo toda a superfície, preenchimento das porosidades, aspecto biomimético semelhante ao esmalte. Já o NaF obteve um padrão irregular, picos e vales alternados, cristais de CaF ₂ de vários tamanhos e um preenchimento incompleto.
(29) Evaluation of Remineralization Efficacy of Nanoparticle-based Materials on White Spot Lesions in Children: A Comparative Clinical Study <i>Annadurai et al. (2024)</i>	Avaliar e comparar a eficácia remineralizante de três materiais nanoparticulados em lesões de mancha branca (WSLs) em crianças: fluoreto de nano-prata (NSF), sérum de Nanohidroxiapatite e Verniz de CPP-ACP + F. Estudo Clínico Randomizado	45 crianças (4–8 anos) com WSLs	-Sérum PrevDent (30%nHA) - Fluoreto de nano-prata (NSF) -Verniz de CPP-ACP + flúor (MI Varnish) Aplicação 1 vez nas semanas 2,	-Tamanho da lesão, avaliado por medição fotográfica digital (pixels)	O sérum 30% nHA apresentou o maior decréscimo do tamanho da lesão. Diferenças significativas foram encontradas entre nHA e MI Varnish a partir da 2.ª semana. nHA foi o agente mais eficaz, seguido de NSF e Verniz de CPP-ACP+F, tornando-se significativamente melhor nas avaliações de médio e longo prazo (2ª a 24ª semana).

			4, 12 e 24		
(30) Evaluation of Remineralizing Capacity of Tricalcium Phosphate, Nano-Hydroxyapatite and Ozone Remineralizing Agents on the Artificial Carious Lesion <i>Shah et al. (2024)</i>	Avaliar a capacidade de remineralização de três agentes, nHA, TCP e Ozono em lesões de esmalte artificialmente desmineralizado. Estudo In Vitro	40 pré-molares humanos	- Pasta Acclaim (1%nHA) -TCP (Clinpro Tooth Crème 0.21%) -Ozono (HealOzone, 2100 ppm) Aplicação 4 minutos, 3x/dia durante 12 dias.	-SMH, avaliado por Vickers Microhardness Test	A pasta 1% nHA apresentou o maior ganho de microdureza após remineralização, seguido por TCP e ozono, sendo considerada eficaz para lesões iniciais de esmalte.
(31) The Efficacy of Remineralizing Materials on Artificial Enamel Lesions: An In Vitro Study <i>Klimaité et al. (2025)</i>	Avaliar e comparar a eficácia remineralizante de verniz de nanohidroxiapatite, self-assembling peptide (P11-4) e Verniz de flúor na recuperação da dureza do esmalte após lesões artificiais. Estudo In Vitro	36 dentes molares humanos	-Verniz ApaCare Zahnlack (20%nHA) -P11-4 (Curodont Repair) -Verniz de Fluoreto de sódio (22,600 ppm, 5% NaF) Aplicação 1 vez.	-SMH, avaliado por Vickers Microhardness Test	P11-4 foi significativamente mais eficaz em remineralizar lesões artificiais que o verniz de nanohidroxiapatite e o verniz fluoretado (que não apresentaram um aumento estatisticamente significativo de microdureza). nHA (20%) apresentou apenas remineralização parcial, sem significância estatística face ao controlo.
(32) The effect of nanohydroxyapatite serum and toothpaste on prevention of enamel demineralization around orthodontic brackets: an in vitro study <i>Babanouri et al. (2025)</i>	Comparar o efeito preventivo contra desmineralização de sêrum de nanohidroxiapatite, pasta de nanohidroxiapatite e pasta fluoretada em esmalte ao redor de brackets. Estudo In Vitro	48 pré-molares humanos	- Sêrum PrevDent (30%nHA) + pasta fluoretada, cujo sêrum foi aplicado 2/3 minutos após escovagem nos últimos 10 dias do estudo -Pasta Signal Expert Protection (10%nHA), aplicado 2x7dia durante 30 dias -Pasta fluoretada (1450 ppm), aplicado 2x/dia durante 30 dias.	-SMH, avaliado por Vickers Microhardness Test -Profundidade da lesão, avaliado por fluorescência (DIAGNOdent)	A aplicação de sêrum 30% nHA durante 10 dias, combinada com uso regular de pasta fluoretada, reduziu significativamente a desmineralização comparado com pasta de nHA e pasta fluoretada. O Sêrum superou flúor e pasta de nHA 10% em relação à microdureza em praticamente todas as posições ao redor dos brackets e diferentes profundidades de lesão. A pasta de 10% nHA foi semelhante ao flúor.
(33) Evaluation of the remineralizing agents after orthodontic bracket debonding: a SEM-EDX investigation <i>Badr et al. (2025)</i>	Comparar a eficácia remineralizante de verniz fluoretado, sêrum de nanohidroxiapatite e dentífrico com NovaMin em esmalte humano após descolagem de brackets ortodônticos e ciclos de pH. Estudo In Vitro	60 pré-molares humanos	-Sêrum (10%nHA), aplicado 1x/dia durante 10 dias -Verniz fluoretado (VOCO Profluoride Varnish), com aplicação única -Dentífrico com NovaMin (Sensodyne Repair & Protect), aplicado 3 minutos, 2x/dia durante 10 dias	-Conteúdo mineral/Rácio cálcio/fósforo (Ca/P), avaliado por EDS -Morfologia superficial, avaliado por SEM	-Conteúdo mineral: NovaMin e nHA mostraram a maior eficácia com um aumento significativo de Ca e P. -Morfologia Superficial: Evidência morfológica de precipitação mineral e reorganização prismática em nHA e Novamin.

(34) Effect of remineralization after in office followed by home treatment of white spot lesions in children randomized controlled trial <i>El Mansy et al. (2025)</i>	Comparar a eficácia da nanohidroxiapatite, CPP-ACP e CPP-ACP+F e gel fluoretado na remineralização e melhoria da cor de white spot lesions em crianças, utilizando um protocolo combinado de tratamento em consultório seguido de aplicação domiciliária. Estudo Clínico Randomizado	32 crianças (10–14 anos) com um total de 100 dentes permanentes anteriores com white spot lesions	-Pasta Apagard Royal (10%nHA), aplicado 2x/dia durante 1 mês -CPP-ACP (MI Paste) -CPP-ACP + flúor (MI Paste Plus), aplicado 2x/dia durante 1 mês -Gel fluoretado + pasta fluoretada, cujo gel foi aplicado em consultório na consulta inicial, e uma vez em cada semana (semana 1, 2 e 4)	-Grau de remineralização do esmalte, avaliado por fluorescência (DIAGNOdent)	A pasta 10% nHA apresentou o maior grau de remineralização do esmalte em todos os períodos avaliados (imediatamente após a aplicação, após 1 semana e após 1 mês), seguida do CPP-ACP com flúor, CPP-ACP isolado e, por fim, do flúor isolado.
(35) Comparative effectiveness of remineralization agents on attachment-associated enamel demineralization in clear aligner patients: A 6-Month DIAGNOdent-Based controlled clinical trial <i>Ünal et al. (2026)</i>	Comparar a eficácia remineralizante de CPP-ACP, Nanohidroxiapatite e verniz fluoretado, versus dentífrico fluoretado na prevenção e regressão de desmineralização ao redor de attachments em utilizadores de alinhadores transparentes, utilizando DIAGNOdent. Estudo Clínico Controlado Prospetivo	40 pacientes com idade 16–45 anos, em tratamento com alinhadores e ≥10 attachments.	-Gel nHA 5% + Gel nHA 1% + pasta fluoretada 1450 ppm, aplicação in-office gel 5% na consulta inicial, no mês 1, e mês 3; aplicação domiciliária de gel 1% 15 minutos/dia; aplicação pasta diariamente durante 6 meses -CPP-ACP (GC Tooth Mousse) + pasta fluoretada 1450 ppm, aplicação diária durante 6 meses -Verniz de Flúor 5% NaF (ProShield) + pasta fluoretada 1450 ppm, cujo verniz foi aplicado 2x em consultório	-Grau de desmineralização, avaliado por fluorescência (DIAGNOdent)	O grupo nHA apresentou redução da desmineralização significativamente superior à do CPP-ACP e à do flúor; nHAp e CPP-ACP: melhoria progressiva contínua aos 1, 3 e 6 meses

Quadro 5: Resultados dos estudos incluídos nesta revisão referentes ao potencial remineralizante da nanohidroxiapatite

Forma de aplicação/ Concentrações/ Dentição	Potencial Remineralizante
Pastas 1% nHA em dentição permanente	- nHA > TCP e Ozon <i>Shah et al. (2024)</i> - nHA > CSP, TCP e F (1450 ppm) mas nHA < C-SPS(BAG) e CPP-ACP <i>Rawal et al. (2023)</i> - nHA < CPP-ACP e TCP-F <i>Thimmaiah et al. (2019)</i> - nHA > F (1000 ppm) e GSE mas nHA = BAG e TCP-F <i>Joshi et al. (2019)</i>
Pastas 1% nHA em dentição decídua	- nHA > CPP-ACP mas nHA < CaSP <i>Sebastian et al. (2022)</i> - nHA = F (1000 ppm) mas nHA > nHA (1%) + F (1000 ppm) <i>Koçyiğit et al. (2020)</i> - nHA = F (1000 ppm) e CPP-ACP mas nHA > CaGP+Ca-lactate <i>Kasemkhun e Rirattanapong. (2021)</i>
Pastas 5% em dentição decídua e permanente	nHA > AmF (1250 ppm) e NaMFP (1250 ppm) <i>Grewal et al. (2018)</i>
Pastas 6,7% em dentição decídua e permanente	nHA > F (sem concentração) <i>Badiee et al. (2020)</i>
Pastas 10% em dentição permanente	- nHA = BAG e AmF (1450 ppm) <i>Manchery et al. (2019)</i> - nHA = F (1450 ppm) mas nHA < Soro 30% nHA <i>Babanouri et al. (2025)</i> - nHA = TCP e F (sem concentração) <i>Juntavee et al. (2021)</i> - nHA > CPP-ACP, CPP-ACPF e Gel F + pasta fluoretada <i>El Mansy et al. (2025)</i>
Pastas 10% em dentição decídua	nHA = BAG <i>Haghighi et al. (2016)</i>
Soro 10% em dentição permanente	Soro 10% > Verniz F mas Soro 10% = pasta NovaMin <i>Badr et al. (2025)</i>
Soro 30% em dentição permanente	Soro 30% + pasta fluoretada > pasta nHA e pasta F (1450 ppm) <i>Babanouri et al. (2025)</i>
Soro 30% em dentição decídua	- Soro 30% > NSF e Verniz CPP-ACPF <i>Annadurai et al. (2024)</i> - Soro 30% = Verniz NaF mas Soro 30% < NSF <i>Nozari et al. (2017)</i>
Gel em dentição permanente	- Gel 20% ou Gel 30% > Verniz F mas Gel 20% ou Gel 30% < pasta nHA (sem concentração) <i>Juntavee et al. (2021)</i> - Gel 5% + Gel 1% + pasta fluoretada > Verniz 5% NaF e CPP-ACP <i>Ünal et al. (2026)</i>
Verniz em dentição permanente	Verniz 20% = Verniz 5% NaF (remineralização não foi significativa) mas Verniz 20% < P11-4 <i>Klimaité et al. (2025)</i>
Solução/Colutório em dentição permanente	- Solução 1% > Solução 2% NaF <i>Hassan et al. (2023)</i> - Solução 10% = Gel F mas Solução 5% e Solução 1% < Gel F <i>Talaei et al. (2019)</i>
Solução/ Colutório em dentição decídua	Solução 10% > Gel F mas Solução 10% = CPP-ACP <i>Hadidi et al. (2022)</i>

DISCUSSÃO

Parâmetros quantitativos da remineralização do esmalte com nanohidroxiapatite

A análise global dos estudos incluídos nesta revisão evidencia que a nanohidroxiapatite (nHA) apresenta um efeito remineralizante consistente no esmalte dentário, tanto na dentição permanente quanto na dentição decídua. Este efeito foi demonstrado através de diferentes parâmetros quantitativos, nomeadamente a microdureza de superfície (SMH), o conteúdo mineral (cálcio, fósforo e densidade mineral) e a redução da profundidade das lesões de desmineralização.

Um agente remineralizante pode ser definido como uma substância capaz de promover a reposição dos minerais perdidos do esmalte dentário, particularmente cálcio e fosfato, favorecendo a remineralização de áreas previamente desmineralizadas. (5) Estes agentes atuam facilitando a deposição mineral nos espaços cristalinos do esmalte, o que se traduz em aumento do conteúdo mineral e maior resistência à dissolução ácida. Assim, os parâmetros quantitativos referidos constituem indicadores fundamentais para a avaliação da eficácia dos agentes remineralizantes, refletindo-se no aumento da microdureza superficial, no incremento da densidade ou do conteúdo mineral e na redução da área ou da profundidade das lesões desmineralizadas.

Apesar da heterogeneidade dos agentes remineralizantes em comparação com a nHA, o seu efeito remineralizante foi observado de forma consistente em diferentes concentrações e veículos, incluindo dentífricos, géis, soluções e sérums.

Entre estas formas de aplicação, o uso da nHA na forma de dentífrico é o mais amplamente estudado, com concentrações variáveis, nomeadamente 1%, 5%, 6,7% e 10%.

Relativamente à concentração de 1% de nHA, vários estudos demonstraram resultados favoráveis. Num estudo *in vitro* (17), a pasta contendo 1% de nHA apresentou recuperação da microdureza superior à de uma pasta fluoretada contendo 1000 *ppm* de flúor em pré-molares permanentes previamente desmineralizados. Resultados semelhantes foram descritos noutro estudo (27), em que uma pasta de 1% de nHA apresentou valores superiores de remineralização quantitativa quando comparada a um dentífrico fluoretado com 1450 *ppm* de flúor na dentição permanente. Em dentição decídua, um estudo verificou que uma pasta de 1% de nHA promoveu um aumento da densidade mineral equivalente ao de um dentífrico com 1000 *ppm* de flúor (21), resultados corroborados por outro estudo (24), que relatou eficácia semelhante entre uma pasta de 1% de nHA e uma pasta fluoretada de 1000 *ppm* com base nos valores de microdureza superficial. No entanto, quando comparado a outros agentes remineralizantes, o CPP-ACP foi o

único que demonstrou, de forma consistente, eficácia superior à pasta de 1% de nHA na dentição permanente (16, 27).

Para as concentrações intermédias de nHA (5% e 6,7%), os resultados obtidos mostraram-se igualmente consistentes quando comparados aos dentífricos fluoretados. Um dos estudos incluídos, um ensaio clínico randomizado (20), avaliou 50 participantes com idades compreendidas entre os 10 e os 35 anos, abrangendo dentição decídua e permanente, ao longo de um período de seis meses. Os grupos em estudo realizaram escovagem duas vezes por dia, utilizando um dentífrico com 6,7% de nHA ou um dentífrico fluoretado. Os resultados demonstraram que o dentífrico contendo nHA apresentou melhor desempenho clínico no tratamento de lesões de mancha branca (*white spot lesions*), com redução mais rápida da área das lesões e maior remineralização ao longo do período de acompanhamento, avaliadas por exame de fluorescência. De forma concordante, outro estudo (15) comparou um dentífrico com 5% de nHA com dois dentífricos fluoretados, um contendo monofluorofosfato de sódio (1250 ppm de flúor) e outro contendo fluoreto de amina (1250 ppm de flúor), tendo a pasta de 5% de nHA apresentado a maior recuperação da microdureza e o maior aumento da relação cálcio-fósforo, tanto em amostras de dentes permanentes como decíduos.

As concentrações mais elevadas de nHA, nomeadamente 10%, são maioritariamente investigadas em estudos realizados na dentição permanente, existindo uma escassez de dados relativos à sua aplicação na dentição decídua. Em dentição permanente, foi demonstrado num estudo que uma pasta de 10% de nHA atingiu uma recuperação da profundidade da lesão equivalente à de um dentífrico contendo fluoreto de amina (1450 ppm de flúor) (18). Outros autores observaram igualmente uma recuperação da microdureza comparável à obtida com uma pasta fluoretada (23). Para além disso, um ensaio clínico randomizado (34) avaliou 100 dentes permanentes anteriores de crianças entre os 10 e os 14 anos que continham WSLs. Uma pasta de 10% de nHA, utilizada 2x/dia durante 1 mês, apresentou maior eficácia remineralizante do que o uso de um gel fluoretado 1x/semana, em conjunto com a escovagem com pasta fluoretada 2x/dia. Em dentição decídua, apenas um estudo avaliou uma pasta de 10% de nHA, comparando-a a um dentífrico contendo NovaMin (vidro bioativo, BAG), tendo concluído que a pasta de nHA promoveu uma recuperação da microdureza semelhante (13).

Diversos outros agentes remineralizantes foram comparados a dentífricos contendo nHA, incluindo TCP, ozono, CSP, CPP-ACP, CSPS, CaSP e BAG. No entanto, estes estudos apresentam uma elevada heterogeneidade de protocolos, metodologias e desfechos, bem como resultados inconsistentes entre diferentes concentrações e tipos de dentição e, em alguns deles, há poucos estudos, o que dificulta a formulação de conclusões sólidas. Ainda assim, há concordância entre autores quanto à maior eficácia do CPP-ACP em comparação com pastas contendo 1% de nHA (16, 27).

Em relação à utilização da nHA em sérum, as concentrações testadas são 10% em dentição permanente e 30% em amostras tanto de dentição permanente como decídua. No estudo (33), a aplicação de um sérum de nHA a 10%, 1x/dia durante 10 dias, superou a aplicação única de verniz de flúor quanto ao ganho mineral de cálcio/fosfato na dentição permanente. Em concentrações de 30% de nHA, outro estudo (32) refere que um sérum aplicado 2/3 min após escovagem com pasta fluoretada, durante os últimos 10 dias de um período de avaliação de 30 dias, é superior a uma pasta de 10% de nHA e a uma pasta fluoretada de 1450 *ppm* de flúor sozinhas, sendo o único estudo que avalia esta concentração em dentição permanente. Já em dentição decídua, um ensaio clínico randomizado (29) avaliou WSLs de 45 crianças entre os 4 e 8 anos durante 24 semanas quando submetidas a um sérum de 30% de nHA, fluoreto de nano-prata (NSF) e verniz de CPP-ACP+F, aplicados 1 vez nas semanas 2, 4, 12 e 24. O sérum de 30% de nHA apresentou o maior decréscimo do tamanho da lesão, até à 24ª semana. Em oposição, noutro estudo (14) obteve-se uma maior eficácia na recuperação da microdureza após desmineralização com NSF do que com um sérum de 30% de nHA, sendo este último semelhante a verniz de flúor, todos estes aplicados 1x/dia durante 10 dias.

Os estudos existentes sobre a utilização de nHA em gel ou verniz apenas têm como amostra uma dentição permanente. Foi demonstrada num estudo uma eficácia superior de géis de 20% e de 30% de nHA em relação a um verniz de flúor (22). Um ensaio clínico (35) mostrou ainda um protocolo de utilização de gel com eficácia mais elevada que verniz de flúor, num estudo realizado em 40 pacientes com idades compreendidas entre os 16 e 45 anos que apresentavam desmineralização ao redor de *attachments* de alinhadores. Consiste num protocolo intensivo combinado, com aplicação in-office de gel com 5% de nHA no início do estudo, no 1º e no 3º mês em conjunto com uma aplicação domiciliária de gel com 1% de nHA diariamente nos alinhadores (uso noturno ou mínimo de 15 min/dia), complementando sempre com a utilização de pasta fluoretada com 1450 *ppm* de flúor. Na reavaliação no 6 mês, este protocolo de nHA em gel superou um verniz de 5% de NaF aplicado 2x em consultório complementado a escovagem com pasta fluoretada de 1450 *ppm* de flúor, tal como a utilização de uma pasta de CPP-ACP. Existe um estudo sobre nHA em verniz (31), verniz com 20% de nHA, em que o aumento de microdureza após desmineralização equivale ao de um verniz de 5% de NaF.

Por fim, soluções/ colutórios contendo nHA, são comparadas com gel de flúor em dentição permanente e decídua. Um estudo (19) afirmou eficácia equivalente entre um colutório com 10% de nHA e um gel de flúor, e referiu ainda existir pouca eficácia de colutórios com concentrações inferiores, como 5% e 1%. Sendo este realizado em dentes permanentes, testado 24 horas contínuas por semana, durante 2 semanas. Ainda, outros autores (26) referiram eficácia superior da concentração de 10% de nHA em colutórios em comparação a um gel de flúor, quando utilizada em dentes decíduos em uma única aplicação.

A separação das dentições decídua e permanente nos resultados descritos, apresentada no Quadro 5, justifica-se pelas diferenças estruturais e composicionais bem estabelecidas entre ambas as dentições, que influenciam significativamente o processo de desmineralização e remineralização do esmalte. O esmalte dos dentes decíduos caracteriza-se por apresentar uma menor espessura, menor grau de mineralização, maior conteúdo orgânico e menor microdureza quando comparado ao esmalte permanente, tornando-o mais suscetível ao ataque ácido e à progressão da desmineralização (36). Estudos microestruturais demonstram ainda que o esmalte decíduo apresenta maior porosidade, maior permeabilidade e grãos de hidroxiapatite de menores dimensões e menos compactados, características que condicionam o seu comportamento mecânico (36). Assim, a estratificação dos resultados de acordo com o tipo de dentição revela-se essencial para uma análise mais rigorosa do efeito dos agentes remineralizantes e para evitar extrapolações indevidas entre tecidos com características estruturalmente distintas, sendo que esta diferença entre as dentições justifica resultados distintos quanto ao potencial de agentes remineralizantes nas mesmas.

Alterações morfológicas do esmalte após aplicação de nanohidroxiapatite

A evidência científica disponível demonstra, de forma consistente, que a aplicação de nanohidroxiapatite (nHA) promove alterações morfológicas favoráveis no esmalte previamente desmineralizado. Através de técnicas de imagem e microscopia, como a microscopia eletrônica de varrimento (SEM), a microscopia de força atômica (AFM) e a micro-tomografia computadorizada (micro-CT), bem como de análises estruturais complementares como a difração de raios X (XRD), observa-se que a nHA está associada ao encerramento completo ou substancial das microporosidades resultantes da desmineralização e à formação de uma camada superficial contínua, homogênea e organizada, composta por precipitados minerais morfológicamente semelhantes à hidroxiapatite natural do esmalte. (14, 15, 17, 19, 21-23, 27, 28, 33)

Em vários destes estudos, esta deposição mineral é ainda acompanhada por sinais de reorganização parcial da estrutura prismática, conferindo ao esmalte tratado um aspecto morfológico mais próximo do tecido íntegro, tal como descrito após aplicação de pastas, sérums e colutórios contendo nHA (14, 22, 33). Apesar de um estudo (16) ter reportado depósitos mais discretos e um preenchimento menos completo das porosidades associadas à aplicação de nHA, a evidência científica global aponta para um padrão morfológico favorável e estável.

Quando comparada diretamente a agentes fluoretados, a nHA demonstra maior capacidade de cobertura uniforme das áreas desmineralizadas. Estudos comparativos evidenciaram que os agentes fluoretados tendem a originar depósitos superficiais irregulares e descontínuos, frequentemente globulares, atribuídos à precipitação de cristais de fluoreto de cálcio (CaF_2), com preenchimento incompleto

das microporosidades e alternância entre áreas de deposição e de exposição do esmalte subjacente, contrastando com as camadas contínuas e homogêneas formadas nos grupos tratados com nHA (14, 19, 21, 28) .

Este padrão morfológico favorável, associado à nHA, mantém-se independentemente da formulação, sendo descrito em dentífricos, géis, sérums e colutórios(14, 15, 17, 19, 21-23, 27, 28, 33).

Para além das alterações morfológicas superficiais, a análise por difração de raios X (XRD) revelou modificações estruturais compatíveis com estes achados. Em particular, um estudo (22) demonstrou um aumento da cristalinidade da apatite nas superfícies tratadas com nHA, observando ainda que os dentífricos contendo nHA induziram a formação de cristais mais desenvolvidos e organizados quando comparados às formulações em gel, embora ambas se revelassem eficazes na remineralização do esmalte.

Importa ainda salientar que, de acordo com outro estudo (23), a nHA apresenta a capacidade de penetrar nas zonas de desmineralização e promover a remineralização da subsuperfície do esmalte, ao contrário do flúor, cuja ação se concentra predominantemente na formação de uma camada superficial hipermineralizada. Esta capacidade de atuação em profundidade confere particular relevância à nHA no contexto das lesões iniciais de cárie.

À luz dos mecanismos de ação do flúor e da nanohidroxiapatite, os diferentes padrões morfológicos e estruturais observados tornam-se mais facilmente compreensíveis. O flúor atua predominantemente através da incorporação de iões fluoreto na estrutura cristalina da hidroxiapatite existente, promovendo a formação de fluorhidroxiapatite e fluorapatite, fases minerais menos solúveis em meio ácido (6). Este processo aumenta a resistência do esmalte aos desafios cariogénicos e contribui para a estabilização da estrutura mineral remanescente, mas não implica a reposição direta da matriz mineral perdida (6). Consequentemente, o seu efeito manifesta-se sobretudo como um reforço químico do esmalte existente e como um modulador do equilíbrio dinâmico entre desmineralização e remineralização.

Em contraste, a nanohidroxiapatite atua através de um mecanismo distinto, baseado na deposição direta de cristais de apatite estruturalmente compatíveis com o esmalte dentário. A sua dimensão nanométrica e semelhança físico-química com a hidroxiapatite biológica permitem a penetração nas microporosidades criadas pela desmineralização e a integração na estrutura alterada do esmalte, originando uma reconstituição mais contínua e organizada da superfície (10). Esta diferença mecanística explica porque o efeito da nHA é frequentemente descrito como biomimético, quer de forma explícita, quer a partir da interpretação das alterações morfológicas e estruturais observadas.

Estes achados sustentam que a nanohidroxiapatite não atua apenas como um agente protetor superficial, mas também como um material remineralizante de carácter mais diretamente reparador. A sua capacidade de promover a organização

morfológica, o aumento da cristalinidade e a recuperação estrutural das áreas desmineralizadas distingue-a dos agentes fluoretados e sustenta a sua designação como agente biomimético, com potencial particular no tratamento e controlo das lesões iniciais de cárie do esmalte.

Apesar do rigor metodológico desta revisão sistemática, importa reconhecer algumas limitações na interpretação dos resultados. Em primeiro lugar, a predominância de estudos *in vitro* limita a extrapolação direta para a prática clínica, uma vez que não reproduzem completamente as condições complexas do meio oral. Adicionalmente, a significativa heterogeneidade metodológica entre os estudos, incluindo diferenças nos protocolos experimentais, métodos de avaliação da remineralização e concentrações de nanohidroxiapatite, dificultou a comparação direta dos resultados e inviabilizou a realização de uma meta-análise.

Outro aspeto relevante prende-se com a diversidade de metodologias utilizadas para avaliar a remineralização (como testes de microdureza, análises morfológicas e técnicas de imagem), bem como com a falta de padronização na criação de modelos de lesão, frequentemente baseados em lesões artificiais. Estas limitações, aliadas à variabilidade das formulações contendo nanohidroxiapatite e aos curtos períodos de acompanhamento, condicionam a interpretação dos resultados e a sua aplicabilidade clínica.

Por fim, a restrição temporal dos estudos incluídos e a exclusão de trabalhos sem indicação clara da concentração de nanohidroxiapatite podem ter introduzido viés de seleção, não sendo igualmente possível excluir a presença de *publication bias*. Assim, os resultados devem ser interpretados com cautela, sendo necessária a realização de mais estudos clínicos randomizados, com metodologias padronizadas e follow-up a longo prazo, para consolidar a evidência científica.

CONCLUSÃO

A evidência científica analisada permite concluir que a nanohidroxiapatite apresenta um potencial remineralizante relevante no tratamento de lesões iniciais de esmalte não cavitadas, tanto em dentição permanente como decídua. De forma consistente, os estudos demonstram aumento da microdureza superficial, incremento do conteúdo mineral e redução da profundidade das lesões. Para além disso, a nHA distingue-se pelo seu comportamento biomimético, promovendo não apenas a remineralização química, mas também a reconstrução estrutural do esmalte, com formação de uma camada mineral semelhante à hidroxiapatite natural.

Relativamente às formulações, a eficácia da nHA parece depender da concentração e do veículo utilizado. Os estudos sugerem que dentífricos com nHA a 1% podem apresentar, em alguns casos, eficácia superior a formulações com até 1000 *ppm* de flúor em dentição permanente, apresentando, por sua vez, eficácia semelhante em dentição decídua. Os estudos sugerem ainda que concentrações intermédias (5–6,7%) podem evidenciar resultados semelhantes ou superiores a dentífricos com até 1250 *ppm* de flúor, enquanto formulações com nHA a 10% sugerem desempenho comparável a dentífricos com 1450 *ppm* de flúor em dentição permanente. No entanto, foi sugerido que formulações contendo CPP-ACP poderão apresentar um potencial remineralizante superior ao de dentífricos com nHA a 1%, embora a evidência seja ainda limitada. Adicionalmente, alguns estudos sugerem que a formulação em gel de nanohidroxiapatite, em dentição permanente, pode apresentar maior eficácia remineralizante quando comparada com o verniz fluoretado. Por outro lado, não foi possível obter conclusões claras e consistentes relativamente às restantes formulações de nanohidroxiapatite, devido à heterogeneidade metodológica e ao reduzido número de estudos disponíveis. De forma geral, estas variações reforçam a importância da concentração, da formulação e do protocolo de aplicação na eficácia da nHA, bem como da distinção entre dentição decídua e permanente.

Apesar dos resultados promissores, a evidência disponível apresenta limitações importantes, incluindo heterogeneidade metodológica e escassez de estudos clínicos de longa duração. Assim, torna-se fundamental a realização de ensaios clínicos randomizados, com metodologias padronizadas e follow-up prolongado, que permitam consolidar o papel da nHA e definir protocolos terapêuticos claros. Em síntese, a nHA surge como uma alternativa remineralizante promissora, embora a sua integração plena na prática clínica dependa de uma maior robustez da evidência científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, Flaxman A, Naghavi M, Lopez A, et al. Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *J Dent Res*. 2013;92(7):592–7.
2. Abou Neel EA, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young AM, et al. Demineralization-remineralization dynamics in teeth and bone. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:4743–63.
3. Meyer F, Enax J. Early Childhood Caries: Epidemiology, Aetiology, and Prevention. *Int J Dent*. 2018;2018:1415873.
4. Sadikoğlu IS. White Spot Lesions: Recent Detection and Treatment Methods. *Cyprus Journal of Medical Sciences*. 2020;5(3):260–6.
5. PN G, N S, AA K, Y C, V P. Demineralization and remineralization in restorative dentistry. *Journal of Academic Dental Education*. 2023;9(1):28–30.
6. Yeh CH, Wang YL, Vo TTT, Lee YC, Lee IT. Fluoride in Dental Caries Prevention and Treatment: Mechanisms, Clinical Evidence, and Public Health Perspectives. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(17).
7. Elmarsafy SM. A Comprehensive Narrative Review of Nanomaterial Applications in Restorative Dentistry: Demineralization Inhibition and Remineralization Applications (Part I). *Cureus*. 2024;16(4):e58544.
8. Abedi M, Ghasemi Y, Nemati MM. Nanotechnology in toothpaste: Fundamentals, trends, and safety. *Heliyon*. 2024;10(3):e24949.
9. Chen L, Al-Bayatee S, Khurshid Z, Shavandi A, Brunton P, Ratnayake J. Hydroxyapatite in Oral Care Products-A Review. *Materials (Basel)*. 2021;14(17).
10. Pushpalatha C, Gayathri VS, Sowmya SV, Augustine D, Alamoudi A, Zidane B, et al. Nanohydroxyapatite in dentistry: A comprehensive review. *Saudi Dent J*. 2023;35(6):741–52.
11. Pepla E, Besharat LK, Palaia G, Tenore G, Migliau G. Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry: a review of literature. *Ann Stomatol (Roma)*. 2014;5(3):108–14.
12. MJ P, JE M, PM B, I B, TC H, CD M, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
13. Haghgoo R, Ahmadvand M, Moshaverinia S. Remineralizing Effect of Topical NovaMin and Nano-hydroxyapatite on caries-like Lesions in Primary teeth. *J Contemp Dent Pract*. 2016;17(8):645–9.
14. Nozari A, Ajami S, Rafiei A, Niazi E. Impact of Nano Hydroxyapatite, Nano Silver Fluoride and Sodium Fluoride Varnish on Primary Teeth Enamel Remineralization: An In Vitro Study. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):Zc97–zc100.
15. Grewal N, Sharma N, Kaur N. Surface remineralization potential of nano-hydroxyapatite, sodium monofluorophosphate, and amine fluoride containing dentifrices on primary and permanent enamel surfaces: An in vitro study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2018;36(2):158–66.
16. Thimmaiah C, Shetty P, Shetty SB, Natarajan S, Thomas NA. Comparative analysis of the remineralization potential of CPP-ACP with Fluoride, Tri-Calcium Phosphate and Nano Hydroxyapatite using SEM/EDX - An in vitro study. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(12):e1120–e6.
17. Joshi C, Gohi U, Parekh V, Joshi S. Comparative evaluation of the remineralizing potential of commercially available agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2019;10:605–13.
18. Manchery N, John J, Nagappan N, Subbiah GK, Premnath P. Remineralization potential of dentifrice containing nanohydroxyapatite on artificial carious lesions of enamel: A comparative in vitro study. *Dent Res J (Isfahan)*. 2019;16(5):310–7.

19. Talaei R, Hoseini Z, Ghorbani R, Ameli N. Mineral Content Identification of White Spot Lesions Around Orthodontic Brackets Following the Use of Different Concentrations of Nano-Hydroxyapatite Mouthwash And Fluoride Gel. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies*. 2019;7:e96516.
20. Badiie M, Jafari N, Fatemi S, Ameli N, Kasraei S, Ebadifar A. Comparison of the effects of toothpastes containing nanohydroxyapatite and fluoride on white spot lesions in orthodontic patients: A randomized clinical trial. *Dent Res J (Isfahan)*. 2020;17(5):354–9.
21. Koçyiğit C, Nükte BN, Özalp N. Effects of nano-hydroxyapatite dentifrices with and without fluoride on primary teeth enamel: a micro-CT and SEM study. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2020;23(3).
22. Juntavee A, Juntavee N, Sinagpulo AN. Nano-Hydroxyapatite Gel and Its Effects on Remineralization of Artificial Carious Lesions. *Int J Dent*. 2021;2021:7256056.
23. Juntavee A, Juntavee N, Hirunmoon P. Remineralization Potential of Nanohydroxyapatite Toothpaste Compared with Tricalcium Phosphate and Fluoride Toothpaste on Artificial Carious Lesions. *Int J Dent*. 2021;2021:5588832.
24. Kasemkhun P, Rirattanapong P. The Efficacy of Non-fluoridated Toothpastes on Artificial Enamel Caries in Primary Teeth: An In Vitro Study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2021;11(4):397–401.
25. Sebastian R, Paul ST, Azher U, Reddy D. Comparison of Remineralization Potential of Casein Phosphopeptide: Amorphous Calcium Phosphate, Nano-hydroxyapatite and Calcium Sucrose Phosphate on Artificial Enamel Lesions: An In Vitro Study. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2022;15(1):69–73.
26. Hadidi F, Haghighoo R, Kameli S, Ahmadvand M. Evaluation of Remineralizing Effects of CPP-ACP and Nanohydroxyapatite on Erosive Lesions of Enamel in Deciduous Teeth After Exposure to Acetaminophen Syrup: An in vitro Study. *The Open Dentistry Journal*. 2022;16.
27. Rawal K, Kumar R, Manne R, Gandikota CS, Shivaram N. Evaluation of efficacy of various remineralizing agents on artificially demineralized human enamel – An in-vitro study. *Journal of Contemporary Orthodontics*. 2023;7(1):17–23.
28. 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;6(4):e1188.
29. Annadurai T, Vundela RR, Chowdhary N, Shivanna V, Rajasekaran S, Karuppaiah MK. Evaluation of Remineralization Efficacy of Nanoparticle-based Materials on White Spot Lesions in Children: A Comparative Clinical Study. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2024;17(4):425–32.
30. Shah SA, Sharma M, Ismail PMS, Babaji P, Mohammed A, Malik B, et al. Evaluation of Remineralizing Capacity of Tricalcium Phosphate, Nano-Hydroxyapatite and Ozone Remineralizing Agents on the Artificial Carious Lesion. *Indian J Dent Res*. 2024;35(1):84–7.
31. Klimaitė G, Vasiliauskas A, Grinkevičius P, Grinkevičienė D, Šapalas D. The Efficacy of Remineralizing Materials on Artificial Enamel Lesions: An In Vitro Study. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(3).
32. Babanouri N, Heidari F, Hajipour F, Pakshir H. The effect of nanohydroxyapatite serum and toothpaste on prevention of enamel demineralization around orthodontic brackets: an in vitro study. *BMC Oral Health*. 2025;25(1):1619.
33. Badr BA, Elzainy M, Ibrahim N, El-Messiry H. Evaluation of the remineralizing efficacy of three enamel remineralizing agents after orthodontic bracket debonding: SEM-EDX investigation. *International Arab Journal of Dentistry*. 2025;16(2).
34. El Mansy MM, Rashed MF, Saleh RS. Effect of remineralization after in office followed by home treatment of white spot lesions in children randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2025;15(1):30448.

35. Ünal HY, Kılıç B, Dalkilic EE. Comparative effectiveness of remineralization agents on attachment-associated enamel demineralization in clear aligner patients: A 6-Month DIAGNOdent-Based controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2025;26(1):96.
36. Menezes Oliveira MAHd, Torres CP, Gomes-Silva JM, Chinelatti MA, Menezes FCHd, Palma-Dibb RG, et al. Microstructure and Mineral Composition of Dental Enamel of Permanent and Deciduous Teeth. *Microscopy Research and Technique*. 2010;73:572–7.