

Maria Luísa Lima da Quinta Gomes

Agentes Remineralizantes Fluoretados e Não Fluoretados na Abordagem das
White Spot Lesions

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Maria Luísa Lima da Quinta Gomes

Agentes Remineralizantes Fluoretados e Não Fluoretados na Abordagem das
White Spot Lesions

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Maria Luísa Lima da Quinta Gomes

Agentes Remineralizantes Fluoretados e Não Fluoretados na Abordagem das
White Spot Lesions

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau
de mestre em Medicina Dentária

Maria Luísa Lima da Quinta Gomes

RESUMO

Objetivo: Rever a bibliografia científica disponível sobre a abordagem preventivo-terapêutica mais atual das *White Spot Lesions* (WSL) em pacientes pediátricos recorrendo a agentes remineralizantes fluoretados e não fluoretados.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados nas bases de dados: *PubMed*, *B-On* e *Web Of Science*, entre 1999 e 2019. Foram articulados termos de pesquisa através dos marcadores booleanos *AND* e *NOT* e definidos critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos manuscritos. No total 17 artigos foram analisados.

Tópico abordado: As WSL representam um tipo de lesão bastante prevalente nas crianças. O sucesso na abordagem preventivo-terapêutica destas lesões depende do diagnóstico precoce e da aplicação de agentes remineralizantes, cujo objetivo deve residir na prevenção e interceção destas lesões em detrimento de tratamentos mais invasivos. Os agentes remineralizantes atuais proporcionam não só uma intervenção eficaz com o aumento do potencial de remineralização das lesões, mas também contribuem para uma melhoria da estética associada.

Palavras-chave: Lesões de mancha branca; agentes remineralizantes; fluoretos; pacientes pediátricos; odontopediatria.

ABSTRACT

Objective: Review the available scientific literature on the most current preventive-therapeutic approach to *White Spot Lesions (WSL)* in pediatric patients using fluoridated and non-fluoridated remineralizing agents.

Methods: Bibliographic search of scientific articles published in the databases: *PubMed*, *B-On* and *Web Of Science*, between 1999 and 2019. Search terms were articulated using the Boolean *AND* and *NOT* markers and defined inclusion and exclusion criteria for the selection of manuscripts. In total, 17 articles were analyzed.

Subject: WSL represents a type of injury that is quite prevalent in children. The success in the preventive-therapeutic approach of these lesions depends on the early diagnosis and the application of remineralizing agents, whose objective should be to prevent and intercept these lesions to the detriment of more invasive treatments. The current remineralizing agents provide not only an effective intervention with increasing the potential for remineralization of the lesions, but also contribute to an improvement of the associated aesthetics.

Keywords: White spot lesions; remineralizing agents; fluorides; pediatric patients; pediatric dentistry.

AGRADECIMENTOS

A todos os que estiveram presentes, à minha volta, por toda a ajuda, apoio, força e carinho que tornaram exequível a concretização deste trabalho.

À minha mãe, sem ela não seria possível este percurso, que como minha melhor amiga, um obrigada especial pela inspiração, amor, presença, valores que me passas todos os dias, nunca me falhares com nada mesmo, por todo o esforço e por tudo que ainda vou aprender contigo!

Aos meus irmãos, André e Gustavo, por tudo. Obrigada por estarem sempre comigo e por toda a vossa ajuda!

Aos meus avós, especialmente à minha avó Lita por toda esta jornada e toda a força que me acompanhou nesta maravilhosa caminhada e ao meu avô Amaro pela ajuda sempre que necessário!

Ao meu Pai que nos momentos difíceis estiveste sempre lá, por não me falhares e por todas as boleias sempre que preciso.

À minha família por tudo e pela união que temos, Tia João, Tio Luís, Maria, João, Tia Ana, Vó Alice e Vó Neca, que mesmo não estando presente sei que estive sempre a olhar por mim e iluminar-me!

Às minhas melhores amigas, Adriana, Mariana e Sofia, que como irmãs que nunca tive, obrigada pelas nossas conversas diárias, todo o apoio, todas as risadas, pela animação sempre que precisava, sei que convosco posso sempre contar.

Às minhas colegas e amigas, Ana Sousa, Andreia Aguiar, Sofia Reis, Cintia Pouso, sabem bem tudo o que passamos e todo o esforço necessário para chegarmos aqui, muito obrigada por tudo.

À minha binómia, companheira e grande amiga, Joana Castro, só tu sabes por tudo o que passamos e o que foi preciso para cá chegarmos, obrigada por todo o apoio, força, suporte e por estares comigo para a vida toda.

À minha orientadora Mestre Cátia Carvalho Silva, pela disponibilidade e ajuda neste tempo difícil e atípico que ultrapassamos.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ANEXOS	ix
ÍNDICE DE SIGLAS E ACRÓNIMOS	x
I. INTRODUÇÃO	1
1. Metodologia	2
II. DESENVOLVIMENTO	2
1. <i>White Spot Lesions</i>	2
i. Definição	2
ii. Prevalência	3
iii. Mecanismo de formação das WSL	4
iv. Métodos para detecção das WSL	5
v. Importância da saliva	6
2. Abordagem Preventiva e Terapêutica das <i>White Spot Lesions</i>	6
i. Fluoretos.....	7
ii. Fosfopeptídeos de caseína-fosfato de cálcio amorfo (CPP-ACP).....	8
iii. CPP-ACP combinado com fluoretos	10
iv. Combinação de hidroxiapatita, fluoreto e xilitol	10
III. DISCUSSÃO	11
IV. CONCLUSÃO	15
V.BIBLIOGRAFIA	16
ANEXOS	18
ANEXO I:	18
Tabela 1. Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados <i>B-On</i>	18
ANEXO II:.....	19
Tabela 2. Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados <i>PubMed</i>	19
ANEXO III:	20
Tabela 3. Pesquisa bibliográfica realizada na base dados <i>Web Of Science</i>	20

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO I: Tabela 1. Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados <i>B-On</i>	18
ANEXO II: Tabela 2. Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados <i>PubMed</i>	19
ANEXO III: Tabela 3. Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados <i>Web Of Science</i>	20

ÍNDICE DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

ACFP – *Amorphous calcium fluoride phosphate* (Fosfato de fluoreto de cálcio amorfo)

ACP – *Amorphous calcium phosphate* (Fosfato de cálcio amorfo)

CPP – *Casein phosphopeptide* (Fosfopeptídeo de caseína)

CPP-ACFP – *Casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate* (Fosfopeptídeo de caseína-fosfato de fluoreto de cálcio amorfo)

CPP-ACP – *Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate* (Fosfopeptídeo de caseína-fosfato de cálcio amorfo)

nHAp – *nano Hydroxyapatite* (nano hidroxiapatita)

ppm – parte por milhão

QLF – *Quantitative Light-induced fluorescence* (Fluorescência quantitativa induzida pela luz)

WSL – *White Spot Lesions* (Lesões de mancha branca)

I. INTRODUÇÃO

O primeiro sinal clínico de cárie reside no aparecimento de uma mancha branca na superfície dentária que pode ser considerada o estágio inicial da desmineralização do esmalte e, caso este processo evolua, esta lesão pode progredir para a formação de uma cavidade. A cor branca desta lesão traduz uma desorganização verificada no componente mineral da estrutura dentária (Savas, Kavrik e Kucukyilmaz, 2016).

Um dos objetivos da medicina dentária moderna reside na gestão de lesões de cárie incipientes de forma não invasiva através da remineralização, na tentativa de impedir a progressão da doença e melhorar a resistência, a estética e a função das peças dentárias afetadas. Contudo, são necessários esforços efetivos para prevenir a cárie e tornar efetivo e resolutivo o tratamento não invasivo das lesões de mancha branca em crianças pequenas (Asokan, Geethapriya e Vijayasankari, 2019).

Atualmente, a medicina dentária preventiva e minimamente invasiva oferece uma ampla variedade de métodos para detetar e abordar estas alterações na estrutura dentária. A seleção de um tratamento apropriado para remineralizar as *White Spot Lesions* (WSL) e monitorizar com precisão e confiabilidade a progressão ou regressão das lesões é um dos aspetos mais importantes para evitar a necessidade de tratamentos invasivos. A procura por um material que evite a restauração do dente, teve a sua génese há algum tempo e os investigadores parece terem sido bem-sucedidos no desenvolvimento de soluções, pastas, cremes com fluoretos, suplementos de cálcio e a própria hidroxiapatite para esta finalidade (Krishnan, Bhatia e Varma, 2016).

O aparecimento das WSL é um problema de saúde pública que atinge uma percentagem considerável de crianças e, tendo em consideração as implicações que as mesmas apresentam na vida destes pacientes, este trabalho surge com o intuito de orientar os médicos dentistas na sua prática clínica para a importância do diagnóstico precoce, da implementação de medidas preventivas, assim como, a realização de procedimentos terapêuticos minimamente invasivos, tendo em vista o pressuposto da mínima intervenção.

Assim sendo, o principal objetivo deste trabalho de revisão narrativa consiste em rever a bibliografia científica disponível sobre a abordagem preventivo-terapêutica mais atual das WSL em pacientes pediátricos recorrendo a agentes remineralizantes fluoretados e não fluoretados.

1. Metodologia

Para a realização deste trabalho de revisão efetuou-se uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados em revistas internacionais e indexadas, disponibilizados nas bases de dados eletrônicas: *PubMed*, *B-On* e *Web Of Science*.

A pesquisa foi realizada mediante a combinação dos seguintes termos: “remineralizing agents” “white spot lesion”; “dental caries”; “pediatric patients” e “pediatric dentistry”, os quais foram articuladas mediante a utilização dos operadores booleanos *AND* e *NOT*. Como critérios de inclusão foram considerados os artigos publicados nos últimos vinte anos (entre 1999 e 2019), em língua inglesa, disponibilizados sem custos adicionais, com texto integral disponível e sob a tipologia de ensaios clínicos controlados randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises, revisões bibliográficas e casos clínicos. Pela estratégia de pesquisa seguida, foi obtido um total de 113 artigos na base eletrônica *B-On* (Anexo I), 7 artigos na *PubMed* (Anexo II) e 11 artigos na *Web of Science* (Anexo III). Do total de 131 artigos encontrados e, após eliminação dos documentos repetidos, obteve-se um total de 118 artigos. Procedeu-se a uma seleção inicial dos mesmos pela leitura do título, tendo sido excluídos 87 artigos, nesta fase, por estarem relacionados com a utilização de aparelhos ortodônticos fixos em jovens adolescentes, estudos realizados em pacientes adultos e pacientes nos quais o *outcome* avaliado era a cárie dentária. Por fim, foi realizada uma triagem dos artigos com base na leitura do resumo, tendo sido eliminados 14 artigos. No final desta triagem, 17 artigos foram selecionados para análise integral.

II. DESENVOLVIMENTO

1. *White Spot Lesions*

i. Definição

As WSL são manifestações iniciais do processo de desenvolvimento e progressão da lesão de cárie dentária, apresentando a capacidade de serem reversíveis. Comumente localizam-se anatomicamente em cavidades, fissuras e superfícies lisas dos dentes, sendo mais frequentemente detetadas no terço cervical do dente (Vashisht *et al.*, 2013). Estas lesões surgem quando ocorre uma perda mineral (desmineralização) da camada subsuperficial do esmalte dentário e são caracterizadas por áreas brancas e opacas do

esmalte maioritariamente em superfícies lisas, sendo definidas como *cáries incipientes* ou vulgarmente designadas por *cáries do esmalte*, as quais geralmente são precursoras de lesões de cárie cavitadas. A cor destas lesões, branco leitoso, por vezes provocam problemas estéticos que permanecem sem tratamento por vários anos (Ebrahimi *et al.*, 2017; Asokan, Geethapriya e Vijayasankari, 2019).

A acumulação de placa bacteriana decorrente de uma higiene oral deficitária favorece a formação da lesão resultando de uma infeção bacteriana. Quanto maior for a acumulação de placa bacteriana, maior a probabilidade de desenvolvimento das WSL (Ebrahimi *et al.*, 2017). Se estas lesões forem detetadas nos estágios iniciais podem ser reversíveis com boas práticas de higiene oral e aplicação tópica de fluoretos (Asokan, Geethapriya e Vijayasankari, 2019; Tahmasbi *et al.*, 2019).

As lesões de mancha branca desenvolvem-se rapidamente e são maioritariamente diagnosticadas por observação clínica. Estas lesões quando atingem uma fase progressiva na sua evolução não apresentam potencial para uma “reparação” natural, daí a importância da aplicação de agentes remineralizantes para a sua reversão. A abordagem das WSL envolve não só o seu carácter funcional, mas também a importância do seu impacto estético (Farzanegan *et al.*, 2018).

ii. Prevalência

Nas crianças e adolescentes com uma higiene oral inadequada é mais frequente ocorrer a desmineralização do esmalte dentário (Ebrahimi *et al.*, 2017). Geralmente, as WSL surgem em pacientes com uma higiene oral irregular, associada com doenças crónicas e incapacidades físicas e mentais (Kucuk, Malkoc e Demir, 2014).

De acordo com a literatura consultada a prevalência das WSL nos dentes decíduos varia de 24% a 71%, mediante características específicas das crianças avaliadas. São ainda referidas como condições que evoluem rapidamente, daí que o diagnóstico e necessidade de intervenção precoce seja fundamental para reverter a natureza evolutiva destas lesões previamente a estadios de cavitação (Al-Batayneh, Jbarat e Al-Khateeb, 2017). O seu aparecimento ou progressão podem ser prevenidos com medidas profiláticas importantes como a utilização de pastas dentífricas fluoretadas, aplicação tópica de fluoretos e adequadas instruções de higiene oral (Ebrahimi *et al.*, 2017).

Como as crianças e os adolescentes são os pacientes que mais necessitam de tratamento para as WSL, são necessárias modalidades terapêuticas menos invasivas de modo que seja induzido o menor dano possível ao tecido dentário em idade precoce, daí a ampla

utilização de agentes remineralizantes na abordagem desta condição dentária (Abdullah e John, 2015).

É notório em vários estudos que as WSL em dentes decíduos e permanentes são passíveis de remineralização mediante a aplicação de agentes como fluoretos e CPP-ACP isolado ou em combinação com os fluoretos (Al-Batayneh, Jbarat e Al-Khateeb, 2017).

iii. Mecanismo de formação das WSL

A cavidade oral é um “campo de batalha” entre as atividades de desmineralização e remineralização dentária, sendo o equilíbrio entre processos o fator crucial do processo de formação de cárie (Kamath *et al.*, 2017).

A desmineralização é um processo que se inicia a nível atômico da superfície do cristal no interior do esmalte ou dentina e que vai sempre progredindo, a não ser que seja interrompida (Goswami, Saha e Chaitra, 2012). O processo de desmineralização do esmalte envolve a dissolução da hidroxiapatite e difusão dos iões de cálcio e fosfato em direção à superfície do esmalte. A hipersaturação dos iões de cálcio e fosfato na superfície resulta numa nova precipitação dos cristais de hidroxiapatite formando uma camada superficial intacta na superfície do esmalte. A remineralização do esmalte é aprimorada pela presença de iões de fluoreto na cavidade oral (Kamath *et al.*, 2017). O processo de remineralização depende das alterações minerais na estrutura dos tecidos duros dos dentes e os níveis de cálcio, fosfato e elementos fluoretados no esmalte representam uma indicação da taxa de desmineralização ou remineralização (Savas, Kavrik e Kucukyilmaz, 2016).

A remineralização é definida como o processo pelo qual os iões de cálcio e fosfato são fornecidos a partir de uma fonte externa ao dente para promover a deposição de iões no esmalte desmineralizado e, dessa forma, verificar-se um ganho mineral. É do conhecimento geral que os fluoretos promovem a remineralização do esmalte, contudo a sua ação depende da concentração dos iões de cálcio e fosfato presentes na saliva (Goswami, Saha e Chaitra, 2012). Intrinsecamente nas WSL os iões de fluoreto inibem a desmineralização e estimulam a remineralização aumentando o conteúdo de fluorapatita (Kucuk, Malkoc e Demir, 2016).

iv. Métodos para detecção das WSL

Existem vários métodos e sistemas para a detecção das WSL nos quais incluem-se a fluorescência a laser, a iluminação *trans* de fibra ótica por imagem digital e a fluorescência induzida pela luz. Estas técnicas são consideradas possíveis técnicas complementares para a detecção de lesões incipientes (Vashisht *et al.*, 2013). Na literatura científica o exame visual permanece como o método *gold standard* para o diagnóstico de cárie, baseado na quantidade, dureza e cor da área do tecido dentário afetado, contudo, este método apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico das WSL (Asokan, Geethapriya e Vijayasankari, 2019).

Recentemente foram introduzidos dispositivos à base de fluorescência para a detecção de lesões incipientes e incluem fluorescência a laser (DIAGNOdent[®]) e fluorescência induzida pela luz (QLF) (Li *et al.*, 2014), mas existem outros métodos também cientificamente válidos (Tahmasbi *et al.*, 2019).

O DIAGNOdent[®] opera iluminando a superfície do dente com pulsos de luz vermelha, posteriormente, analisa a fluorescência emitida e alterações no conteúdo mineral do dente que resultam em alterações nos padrões de fluorescência. Através deste processo, um valor numérico é atribuído ao grau de fluorescência que é utilizado para indicar a extensão da lesão de cárie (Vashisht *et al.*, 2013). Este método é utilizado sobretudo, com três objetivos principais: auxiliar na seleção de superfícies de esmalte livres de cárie, garantir que se trata de tecido desmineralizado e detetar e comparar as alterações antes e após a aplicação dos agentes remineralizantes (Kamath *et al.*, 2017). É uma tecnologia confiável e não invasiva e demonstrou resultados promissores para a detecção de lesões incipientes de esmalte em estudos realizados *in vivo* e *in vitro* em dentes permanentes, mas a literatura sobre o uso em dentes decíduos é escassa, deste modo, os resultados em dentes permanentes não podem ser extrapolados para os dentes decíduos, pois apresentam características morfológicas, anatómicas e fisiológicas diferentes (Kamath *et al.*, 2017). É de realçar também que as conclusões retiradas relativamente ao seu uso devem ser interpretadas mediante o cenário clínico e os vários fatores de confusão que possam estar presentes como: placa bacteriana, manchas e cálculo dentário que tendem a dar resultados falso-positivos (Asokan, Geethapriya e Vijayasankari, 2019).

A QLF é um instrumento comumente usado e validado para a avaliação do conteúdo mineral de superfícies lisas que permite a análise quantitativa da perda ou ganho mineral de uma lesão do esmalte (Pliska *et al.*, 2012).

Como nenhum método isolado fornece resultados totalmente fiáveis para a detecção precoce de lesões de cárie, poderá ser vantajosa a combinação de métodos de diagnóstico para uma maior confiabilidade nos resultados obtidos (Li *et al.*, 2014).

v. Importância da saliva

A saliva tem uma função importante na remineralização das WSL porém limitada, apresentando-se raramente como uma resolução suficiente da lesão pois trata-se de um processo lento (Ebrahimi *et al.*, 2017). Se o cálcio salivar, os iões de fosfato e iões de fluoreto estiverem presentes em quantidades adequadas, podem promover a remineralização do esmalte previamente desmineralizado (Asokan, Geethapriya e Vijayasankari, 2019).

A saliva tem um efeito de remineralização devido ao seu conteúdo de iões e proteínas, porém, pode apenas impedir a progressão de lesões incipientes em vez de revertê-las. No entanto, a longo prazo, pode apresentar um efeito mais demarcado (Kucuk, Malkoc e Demir, 2016). A remineralização natural pelos iões minerais presentes na saliva, ocorre apenas na camada superficial das WSL, mesmo após a remineralização a aparência do dente pode não ser esteticamente aceitável. Assim, são necessários agentes remineralizantes para o tratamento de lesões mais profundas, que contribuam igualmente para a melhoria da estética do paciente (Tahmasbi *et al.*, 2019).

O uso de pastilha elástica com xilitol aumenta a taxa de fluxo salivar e melhora as propriedades protetoras da saliva. Isto ocorre porque a concentração de bicarbonato e fosfato é maior na saliva estimulada e o aumento resultante no pH da placa e na capacidade de tamponamento salivar impedem a desmineralização da estrutura dentária. Além disso, a maior concentração de iões na saliva também favorece o processo de remineralização (Goswami, Saha e Chaitra, 2012).

2. Abordagem Preventiva e Terapêutica das *White Spot Lesions*

Um agente ideal para remineralização deve cumprir vários requisitos nomeadamente, apresentar a capacidade de difundir-se na subsuperfície do esmalte, realizando um aporte adequado de cálcio e fosfato nessa localização sem que exista um excesso de cálcio que favoreça a formação de cálculo, deve comportar-se adequadamente num pH ácido e deve incrementar as propriedades remineralizantes da saliva (Goswami, Saha e Chaitra, 2012).

Vários métodos conservadores têm sido utilizados para intervenção nas WSL, incluindo vários agentes fluoretados e a aplicação de CPP-ACP em vez de métodos restauradores e invasivos que ao longo do tempo tornaram-se menos válidos na abordagem desta condição oral (Kucuk, Malkoc e Demir, 2016).

O tratamento não invasivo de lesões precoces através da otimização do processo de remineralização preenche a habitual lacuna entre o patamar da prevenção e o patamar da intervenção restauradora. O ponto central desta “visão” assenta na capacidade de detetar lesões de cárie num estágio inicial e conseguir adequadamente quantificar o grau de perda mineral, garantindo que a intervenção é instituída de forma ajustada (Kamath *et al.*, 2017).

i. Fluoretos

A base científica para a utilização dos fluoretos na prevenção da cárie dentária reside no pressuposto que os iões de fluoreto podem penetrar na estrutura cristalina dos tecidos duros dentários, diminuir a sua solubilidade e conferir resistência a ácidos. Os iões de fluoreto substituem os grupos hidroxilo na formulação da hidroxiapatite e resultam na formação de fluorapatite, o fluoreto inibe a desmineralização adicional do esmalte, mas ao mesmo tempo, impede a captação de iões de cálcio e fosfato, necessários para a reparação de lesões mais profundas (Tahmasbi, *et al.*, 2019). A fluorapatite é menos solúvel, aumentando assim, a resistência do esmalte à dissolução ácida (Taha *et al.*, 2017).

O flúor apresenta deste modo, uma capacidade de atuar cariostaticamente através do favorecimento do processo de remineralização e inibição da desmineralização das WSL (Abdullah e John, 2015). Os fluoretos em concentrações elevadas contribuem para um aumento da remineralização do esmalte externo e uma diminuição na desmineralização do esmalte interno, resultando num ganho mineral significativo (Huang *et al.*, 2013).

Os fluoretos, combinados com iões de cálcio e fosfato da saliva, proporcionam uma camada na superfície dos cristais de esmalte que atua como um substituto dos minerais perdidos na estrutura do dente (Ebrahimi *et al.*, 2017). Alguns autores alertam para o cuidado na aplicação de concentrações elevadas de flúor, porque acreditam que essas doses poderão causar a remineralização principalmente na parte superficial das WSL. Essa camada superficial pode impedir que o cálcio e o fosfato penetrem nas camadas mais profundas do esmalte, inibindo assim, uma remineralização mais profunda e limitando a melhoria estética das lesões (Huang *et al.*, 2013).

Os fluoretos desempenham um papel positivo na abordagem das WSL no entanto, a superexposição a esta molécula pode levar a efeitos adversos como a fluorose, (Farzanegan, *et al.*, 2018) daí o interesse dos investigadores no estudo de alternativas terapêuticas com menor risco de efeitos secundários (Ebrahimi *et al.*, 2017).

Existem vários métodos e formulações utilizadas para fazer o aporte de fluoretos como vernizes, pastas dentífricas, soluções de bochecho e géis (Taha *et al.*, 2017).

Mais recentemente, um vidro bioativo foi desenvolvido e testado por alguns autores para a remineralização das WSL. Este vidro mostrou-se promissor na indução da formação de apatite quando colocado em contacto com a saliva ou qualquer fluido fisiológico. Estas substâncias contêm fluoreto e apresentam propriedades “inteligentes”, com maior atividade de remineralização em ambientes de baixo pH (Taha *et al.*, 2017).

ii. Fosfopeptídeos de caseína-fosfato de cálcio amorfo (CPP-ACP)

O CPP-ACP atua como um reservatório de cálcio e fosfato ajudando a manter um estado de supersaturação desses minerais, melhorando significativamente a remineralização do esmalte (Pliska, *et al.*, 2012).

O CPP-ACP é um agente remineralizante não fluoretado, a sigla corresponde a um complexo de fosfopeptídeos de caseína e fosfato de cálcio amorfo. CPP são peptídeos derivados de caseína fosforilados produzidos pela hidrólise trípica da caseína. (Goswami, Saha e Chaitra, 2012). É uma tecnologia baseada em fosfato de cálcio amorfo (ACP) estabilizado por CPP (fosfopeptídeos de caseína) (Savas, Kavrik e Kucukyilmaz, 2016).

É um produto lácteo que tem a capacidade de se aderir à superfície do dente, através da precipitação de altas concentrações de iões de cálcio e de fosfato presentes nas proximidades da estrutura dentária. Com isto, a aplicação do CPP-ACP pode levar à remineralização do esmalte através da inibição da desmineralização ou uma combinação destes processos pode ocorrer (Ebrahimi *et al.*, 2017).

Este produto apresenta como benefício a capacidade de localizar cálcio e fosfato na placa dentária na proximidade do dente, disponibilizando-os quando necessário (Savas, Kavrik e Kucukyilmaz, 2016), restaurando a aparência branca opaca das lesões, mesmo na presença de fluoreto (Abdullah e John, 2015).

Quando aplicado na cavidade oral através de várias formas, o CPP-ACP passa a ser incorporado no biofilme da placa, onde serve como reservatório de fosfato de cálcio. O fluido da placa suprime a desmineralização do esmalte e melhora a mineralização

ajudando a manter um estado de supersaturação desses iões (Al-Batayneh, Jbarat e Al-Khateeb, 2017).

O CPP-ACP pode ser aplicado através de produtos de uso profissional, assim como, produtos para usar no domicílio do paciente (Abdullah e John, 2015). Pode ser aplicado por meio de pastilhas elásticas, pastas dentífricas, soluções de bochecho ou *sprays* (Taha *et al.*, 2017).

A caseína é a fosfoproteína predominante no leite bovino e representa aproximadamente 80% da sua proteína total, principalmente como complexos micelares estabilizados com fosfato de cálcio (Li, *et al.*, 2014).

Os CPP tem a capacidade de ligar-se e estabilizar o cálcio e fosfato em solução, bem como ligar-se à placa e ao esmalte dentário (Goswami, Saha e Chaitra, 2012); inibir a adesão de bactérias orais às esferas de hidroxiapatite revestidas com saliva, ao inibir seletivamente a adesão *streptococal* aos dentes podendo modular a composição microbiana da placa dentária e favorecendo o estabelecimento de espécies menos cariogênicas, como os *Actinomyces*; pode controlar a formação de ácido (tamponamento) na placa dentária, reduzindo a dissolução da hidroxiapatite; podem ainda, ser incorporados na película em troca da albumina e, assim, inibir a adesão de *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*, favorecendo tanto a neutralização quanto a otimização da remineralização dentária (Goswami, Saha e Chaitra, 2012).

Quanto ao ACP, requer um sistema de entrega em duas fases para impedir que os componentes de cálcio e fósforo reajam entre si antes da sua aplicação clínica, as fontes atuais de cálcio e fósforo são duas: sulfato de cálcio e fosfato dipotássico, quando os dois sais são misturados, eles formam rapidamente o ACP que pode precipitar na superfície do dente. Este ACP precipitado pode dissolver-se rapidamente na saliva, podendo estar facilmente disponível para a remineralização dentária (Goswami, Saha e Chaitra, 2012). Em ambiente ácido, o ACP separar-se-á dos CPP, aumentando os níveis de cálcio e fosfato salivar. Além disso, os CPP podem estabilizar o nível de ACP na saliva, impedindo a precipitação de cálcio e fosfato estabilizando o nível de cálcio, (Vashisht *et al.*, 2013), pode suprimir a desmineralização e melhorar a remineralização aumentando o efeito de tamponamento da saliva. O ACP é amplamente utilizado em medicina dentária devido às excelentes propriedades biológicas e remineralizantes, sendo principalmente usado na forma de pasta (Farzanegan *et al.*, 2018).

O *GC Tooth Mousse*® é um agente comercialmente disponível que inclui CPP-ACP. Vários estudos realizados sobre este produto demonstraram o seu efeito favorável na remineralização do tecido dentário (Kucuk, Malkoc e Demir, 2016).

iii. CPP-ACP combinado com fluoretos

Estudos recentes investigaram o potencial remineralizante dos CPP-ACP combinado com fluoretos, tendo sido encontrado um efeito sinérgico quando estes são administrados concomitantemente. Esta tecnologia encontra-se comercialmente disponível sob o formato de uma pasta (MI Paste Plus®) (Huang *et al.*, 2013). Esta pasta apresenta na sua composição, CPP-ACP e 900ppm de fluoreto e, atualmente, ainda não existem muitas evidências da sua eficácia na remineralização das WSL (Ebrahimi *et al.*, 2017). Para além de ser considerado um reservatório de fosfato de cálcio, que ajuda a manter um estado de supersaturação que inibe a desmineralização e melhora a remineralização, foi reportado na literatura, que a CPP-ACP interage com iões de fluoreto para produzir fosfato de fluoreto de cálcio amorfo (ACFP), estabilizado pelo CPP na superfície do dente. Este complexo ACFP fornece todos os elementos necessários para promover a remineralização com fluorapatita, mais resistente aos ataques ácidos sofridos pela estrutura dentária (Li *et al.*, 2014).

iv. Combinação de hidroxiapatita, fluoreto e xilitol

O Remin Pro® é uma pasta remineralizante que apresenta na sua composição hidroxiapatita, fluoreto e xilitol (Ebrahimi *et al.*, 2017). É um novo agente remineralizante que foi introduzido no mercado recentemente, e é disponibilizado na forma de pasta à base de água. É referido por alguns autores que este produto é o ideal para utilização por pacientes alérgicos à proteína bovina, presente na composição do CPP-ACP (Tahmasbi, *et al.*, 2019).

Com a utilização desta pasta, a hidroxiapatita preenche o esmalte erodido, o fluoreto sela os túbulos dentinários e o xilitol atua como um agente antibacteriano. Está recomendada para o controlo da sensibilidade dentária, prevenção da desmineralização do esmalte e promove a remineralização de lesões de cárie iniciais (Ebrahimi *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, muitas pesquisas estão focadas na aplicação do fosfato de cálcio, das suas nanopartículas e da hidroxiapatita que possuem a mesma composição química do esmalte dentário ((Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) (Krishnan, Bhatia e Varma, 2016).

Também em nanométrica, a nano hidroxiapatita (nHAp) mostra taxas de libertação de iões de Ca²⁺ mais altas e demonstra propriedades funcionais superiores devido ao tamanho uniforme dos seus grãos. Em comparação com a tecnologia do flúor, o uso da nHAp promete ser uma solução duradoura para as WSL, sem efeitos colaterais, como distúrbios gastrointestinais ou outras condições crónicas. Outro benefício da nHAp é a sua capacidade de induzir mineralização no interior da própria estrutura dentária que pode ser enriquecida com a terapia natural da saliva, em oposição ao flúor, que é conhecido por causar hipermineralização das camadas superficiais e, portanto, não fortalecer a estrutura dentária internamente (Krishnan, Bhatia e Varma, 2016).

A nHAp recentemente, foi comercializada na forma de pasta dentífrica, contudo, também apresenta desvantagens, tais como: falta de resistência, fragilidade, alto grau de cristalinidade e baixa solubilidade em pH neutro, exigindo um pH ácido para a sua dissolução (Krishnan, Bhatia e Varma, 2016).

O principal problema do uso da hidroxiapatita sintética produzida em laboratório é o grande tamanho do cristal, a sua biocompatibilidade questionável e, ainda, a resistência da nHAp não ser suficiente para fornecer a proteção adequada para a superfície do esmalte e, contrariamente ao desejado, favorecer a acumulação de placa bacteriana nas superfícies (Krishnan, Bhatia e Varma, 2016).

III. DISCUSSÃO

Os pacientes odontopediátricos com uma higiene oral irregular, com doenças crónicas ou algum tipo de incapacidade apresentam um maior risco para o desenvolvimento de WSL. Com os avanços tecnológicos das últimas décadas e a mudança das preocupações e dos paradigmas, a medicina dentária passou a considerar cada vez mais técnicas menos invasivas. Daí, a pertinência da procura e estudo de novos materiais, nomeadamente, de agentes remineralizantes para a prevenção e tratamento das WSL.

A crescente demanda por intervenções não invasivas nas WSL levou ao desenvolvimento de materiais com maior capacidade de remineralização comparativamente com os agentes convencionais. Para a remineralização de lesões

incipientes, os materiais que contêm CPP-ACP tornaram-se populares e com uma utilização amplamente disseminada entre os clínicos (Savas, Kavrik e Kucukyilmaz, 2016). Embora os fluoretos sejam agentes eficazes e com um caráter preventivo na cárie dentária reconhecido, a procura por compostos com benefícios adicionais e sinérgicos deu origem a uma ampla gama de novos agentes remineralizantes com benefícios reconhecidos na abordagem das WSL (Kamath *et al.*, 2017). Numa revisão sistemática realizada os autores verificaram que os fluoretos quando comparados com um grupo controlo (pasta dentífrica de uso diário com 1450ppm), apresentavam resultados positivos e melhorias significativas na redução das WSL. Os autores reportam que os estudos considerados para a avaliação da eficácia dos fluoretos, demonstraram um efeito favorável destes agentes nestas condições (Abdullah e John, 2015).

Para a abordagem das WSL os fluoretos são agentes eficazes mesmo em concentrações mais baixas, no entanto, os seus efeitos preventivo-terapêuticos parecem só ser “visíveis” a longo prazo, o que representa uma desvantagem relativa da sua utilização. Por outro lado, a utilização de elevadas doses de fluoretos, mediante a idade e a forma de aplicação destes agentes, gera alguma ansiedade nos clínicos e nos pais relativamente ao risco de desenvolvimento de fluorose dentária. Apesar das evidências científicas atuais relacionarem a toxicidade dos fluoretos predominantemente com a sua forma sistémica e pré-eruptiva. Contudo, mediante as limitações que os fluoretos apresentavam houve a necessidade da pesquisa de novos agentes remineralizantes.

Atualmente, denota-se uma escassez de pesquisas relevantes que apresentem baixo risco de viés sobre o efeito do CPP-ACP na abordagem das lesões de cárie iniciais.

Li e os seus colaboradores numa revisão sistemática que tinha como objetivo, avaliar o efeito remineralizante a longo prazo (>3meses) do CPP-ACP *in vivo* em lesões de cárie precoce comparativamente com um placebo (pasta dentífrica com monofluorofosfato de sódio) constataram que o CPP-ACP apresenta um efeito remineralizante a longo prazo (>3meses) efetivo, embora esse efeito não tenha sido significativamente diferente dos agentes fluoretados. Contudo, o seu efeito sinérgico com os fluoretos para remineralizar lesões de cárie precoce ainda permanece com alguma controvérsia associada (Li *et al.*, 2014).

O CPP-ACP, mediante as revisões sistemáticas consultadas, não se apresenta como um agente que reúna um consenso claro e universal quanto à sua eficácia, contudo, a maioria dos autores reportam os seus efeitos favoráveis na remineralização das WSL.

Kucuk, Malkoc e Demir (2016) avaliaram o efeito de 3 agentes de remineralização comparativamente com saliva artificial: *GC Tooth Mousse*[®], a solução de fluoreto de sódio 50ppm[®] e a Clinpro 5000[®] utilizando tomografia microcomputorizada sobre as WSL criadas artificialmente. Os autores verificaram que a *GC Tooth Mousse*[®] e Clinpro 5000[®] diminuíram os volumes das lesões durante a experiência. Nos grupos de saliva artificial e fluoreto de sódio de 50ppm, as alterações de volume das WSL foram estatisticamente insignificantes. Quando os grupos de remineralização foram comparados ao final de 30 dias, a *GC Tooth Mousse*[®] foi o agente que apresentou melhor efeito de remineralização das WSL (Kucuk, Malkoc e Demir, 2016).

Neste estudo verificou-se ainda, que o potencial remineralizante do fluoreto de sódio de 50ppm foi menor do que a da Clinpro 5000[®], que contém 5000ppm de fluoreto. A Clinpro 5000[®] proporcionou uma melhoria de 20% no volume das WSL, cerca de 9% na área e profundidade da superfície e 22% na densidade mineral. Estes resultados indicam que o Clinpro 5000[®] apresenta uma boa capacidade terapêutica nas WSL, sendo a sua ação mais aparente no volume e na densidade da lesão do que na profundidade e na superfície da lesão. Neste estudo, quando aplicado por 10 dias, o CPP-ACP apresentou melhoria das WSL numa taxa de 72.3%, mediante os critérios clínicos e microscópicos considerados pelos autores. Quanto à densidade mineral, este estudo demonstrou que a densidade mineral aumentou constantemente em todos os grupos de estudo. Com base no volume, área, profundidade e densidade mineral após o período experimental de 30 dias, a *GC Tooth Mousse*[®] e a Clinpro 5000[®] foram os mais eficazes na remineralização das lesões de cárie incipientes (Kucuk, Malkoc e Demir, 2016).

Num estudo realizado por Ebrahimi e os seus colaboradores foi estudada a eficácia de três agentes na remineralização das WSL: CPP-ACP-F (MI Paste Plus[®]), pasta à base de água contendo hidroxiapatita e fluoretos (Remin Pro[®]) e um gel de fluoreto de sódio 2% (NaF 2%) em crianças. A estratégia terapêutica aplicada neste estudo consistiu na aplicação do agente remineralizante 3 vezes por dia durante 10 dias em comparação com um grupo de controlo (higiene oral regular realizada em casa). Sob as condições usadas neste estudo, os autores verificaram que a aplicação destes três agentes foi efetiva na redução da área das WSL em crianças entre os 7 e os 12 anos. Portanto, os autores reportam que estes agentes podem ser utilizados de forma eficaz na interceção da progressão destas lesões (Ebrahimi *et al.*, 2017)

Noutro estudo, realizado recentemente por Tahmasbi os seus colaboradores, e comparando os mesmos agentes remineralizantes, o objetivo residiu na avaliação da eficácia do fluoreto de sódio (NaF), do CPP-ACP-F (MI Paste Plus[®]) e uma pasta à base de água contendo hidroxiapatita e fluoretos (Remin Pro[®]) na prevenção da progressão das WSL. Os autores observaram que através dos valores de microdureza, o NaF teve a maior eficácia na prevenção da desmineralização do esmalte e, que entre os agentes estudados, o que apresenta maior efeito remineralizante nas WSL são os produtos que contêm na sua composição fluoretos (Tahmasbi *et al.*, 2019).

No entanto, Taha e os seus colaboradores através de vários testes, incluindo medições da dureza do esmalte, e da formação de uma camada protetora rica em cálcio e fosfato, verificaram que os vidros bioativos, independentemente da formulação ou modo de aplicação, foram mais eficazes na remineralização do esmalte em comparação com outros agentes tópicos, como os fluoretos e os CPP-ACP (Taha *et al.*, 2017).

Um estudo realizado por Huang *et al.* (2013) apresentou como objetivo comparar a eficácia da CPP-ACP-F com 900ppm e um verniz com 22600ppm de flúor (Prevident[®]) com um grupo de controlo (regime de higiene oral padrão com pasta com 1100ppm de flúor). O verniz PreviDent[®] aumenta a remineralização superficial e diminui o processo de desmineralização em áreas profundas, enquanto que o agente ativo CPP-ACP presente no MI Paste Plus[®] estabiliza e localiza cálcio, fluoreto e fosfato na superfície do dente numa forma amorfa de libertação lenta, o que melhora a remineralização mais profunda das WSL. Neste estudo, não foram encontradas diferenças significativas na eficácia de ambos os vernizes fluoretados quando comparados com o grupo controlo durante um período de 8 semanas (Huang *et al.*, 2013).

A implementação de outros agentes com efeitos promissores nesta área carecem também de mais estudos, como o caso dos fosfatos de cálcio, uma vez que os seus benefícios parecem só serem atingidos através do aumento dos níveis de cálcio na placa dentária ou do aumento dos níveis de fluoreto biodisponível. Por outro lado, são poucos os estudos que comprovam que realmente o agente à base de cálcio consiga atingir o tecido alvo e resulte numa otimização da remineralização. Outras adversidades são encontradas relativamente à biocompatibilidades dos agentes incorporados e à forma de teste destes agentes, uma vez que, os modelos pré-clínicos podem não ser preditivos no desempenho clínico dos agentes e estes têm que ultrapassar a exigência de validação clínica direta para garantir a sua eficácia e aplicação clínica (Goswami, Saha e Chantri, 2012).

Com vista nos resultados obtidos, a controvérsia observada deve-se, essencialmente, às diferenças metodológicas, ao tamanho das amostras, e também, devido às diferenças a nível dos métodos utilizados, nomeadamente, o tipo de agentes utilizados, o grupo de controlo e o tempo de ação dos mesmos. Tendo em consideração as várias limitações detetadas na literatura denota-se que o agente que parece apresentar melhores resultados neste contexto é o CPP-ACP associado aos fluoretos, quando aplicado por longos períodos de tempo.

No entanto, evidencia-se com este trabalho de revisão narrativa que são necessários estudos adicionais com metodologias cientificamente válidas e protocoladas para que ilações mais consistentes possam ser retiradas sobre esta temática.

IV. CONCLUSÃO

A presença de WSL em pacientes pediátricos é uma condição, na atualidade, bastante prevalente e conseqüente, na maior parte dos casos, de uma higiene oral inadequada que pode estar dificultada por falta de destreza manual ou incapacidade física dos pacientes ou, nomeadamente, associada à utilização de aparelhos ortodônticos fixos.

O sucesso na abordagem preventivo-terapêutica das WSL depende do seu diagnóstico precoce e da aplicação de agentes remineralizantes ajustados e adequados mediante as evidências científicas atuais, cujo objetivo deve residir sempre na prevenção e intercepção destas lesões em detrimento de tratamentos restauradores e mais invasivos.

Apesar da importância da abordagem clínica desta condição é fundamental que o Médico Dentista consiga motivar e instruir os seus pacientes pediátricos e responsáveis para a prática de uma higiene oral correta no seu domicílio, uma vez que representa o complemento mais importante para o sucesso do tratamento a implementar.

Nas últimas décadas os avanços tecnológicos, permitiram que atualmente estejam disponíveis agentes remineralizantes com características cada vez mais aprimoradas, utilizados isoladamente ou em combinação com outros que demonstrem efeitos sinérgicos na abordagem desta condição. A evolução, especificamente, na área dos materiais dentários proporciona igualmente uma intervenção importante não só com vista à melhoria considerável no potencial de remineralização destas lesões, mas também, na melhoria da estética associada.

V. BIBLIOGRAFIA

Abdullah Z. e Joseph J. (2016). Minimally Invasive Treatment of White Spot Lesions – A systematic Review. *Oral health Prev Dent*, 14(3), pp. 197-205.

Al-Batayneh O., Jbarat R. e Al-Khateeb (2017). Effect of application sequence of fluoride and CPP-ACP on remineralization of white spot lesions in primary teeth: An in-vitro study. *Archives of Oral Biology*, 83, pp. 236-240.

Asokan S., Geethaoriya PR e Vijayasankari V. (2019). Effect of nonfluoridated remineralizing agents on initial enamel carious lesions: A systematic review. *Indian Journal of Dental Research*, 30(2), pp. 282-290.

Ebrahimi M. et al. (2017). The effects of three remineralizing agentes of white spot lesions in children: A two-week, single-blind, randomized clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(5), pp. 641-648.

Farzanegan F. et al. (2018). An In Vitro Study on the Effect of Amorphous Calcium Phosphate and Fluoride Solutions on Color Improvement of White Spot Lesions. *Dentistry Journal*, 6(3).

Goswami M., Saha S. e Chaitra T. (2012). Latest developments in non-fluoridated remineralizing technologies. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 30(1), pp. 2-5.

Huang G., et al. (2013). Effectiveness of MI Paste Plus and PreviDent fluoride varnish for treatment of white spot lesions: A randomized controlled trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 143(1), pp. 31-41.

Huang G., et al. (2013). MI Paste Plus and PreviDent Fluoride Varnish Appear No More Effective Than Normal Home Care for Improving the Appearance of White Spot Lesions. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 13(3), pp. 114-116.

Kamath P. et al. (2017). A comparative evaluation of the remineralization potential of three commercially available remineralizing agents on white spot lesions in primary teeth: An in vitro study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 35(3), pp. 229-237.

Krishman V., Bhatia A., e Varma H. (2016). Development, characterization and comparison of two strontium doped nano hydroxyapatite molecules for enamel repair/regeneration. *Elsevier Health*, 32(5), pp. 646-659.

Kucuk E., Malkoc S. e Demir A. (2016). Microcomputed tomography evaluation of white spot lesion remineralization with various procedures. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 150(3), pp. 483-490.

Li J., *et al.* (2014). Long-term remineralizing effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) on early caries lesions in vivo: A systematic review. *Journal of Dentistry*, 42(7), pp. 769-777. ~

Pliska B., *et al.* (2012). Treatment of white spot lesions with ACP paste and microabrasion. *The Angle Orthodontist*, 82(5), pp. 765-769.

Savas S., Kavrik F. e Kucukyilmaz E. (2016). Evaluation of the remineralization capacity of CPP-ACP containing fluoride varnish by different quantitative methods. *Journal of Applied Oral Science*, 24(3), pp. 198-203.

Taha A., *et al.* (2017). The effect of bioactive glasses on enamel remineralization: A systematic review. *Journal of Dentistry*, 67, pp. 9-17.

Tahmasbi S., *et al.* (2019). Prevention of white spot lesions using three remineralizing agents: An in vitro comparative study. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 13(1), pp. 36-42.

Vashisht R. *et al.* (2013). Role of casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate in remineralization of white spot lesions and inhibition of *Streptococcus mutans*?. *Journal of Conservative Dentistry*, 16(4), pp. 342-346.

ANEXOS

ANEXO I: Tabela 1. Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados *B-On*.

Combinação dos Termos de pesquisa	Número total de artigos	Artigos incluídos pelo título	Artigos incluídos pelo resumo	Artigos incluídos pela leitura integral
<i>Remineralizing agents AND white spot lesion</i>	46	27	8	3
<i>Remineralizing agents AND white spot lesion NOT dental caries</i>	40	36	13	5
<i>Remineralizing agents AND white spot lesion AND pediatric patients</i>	16	12	3	2

ANEXO II: Tabela 2. Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados *PubMed*.

Combinação dos Termos de pesquisa	Número total de artigos	Artigos incluídos pelo título	Artigos incluídos pelo resumo	Artigos incluídos pela leitura integral
<i>Remineralizing agents AND white spot lesion</i>	5	3	1	1
<i>Remineralizing agents AND white spot lesion NOT dental caries</i>	1	1	1	1
<i>Remineralizing agents AND white spot lesion AND pediatric patients</i>	1	1	1	1

ANEXO III: Tabela 3. Pesquisa bibliográfica realizada na base dados *Web Of Science*.

Combinação dos Termos de pesquisa	Número total de artigos	Artigos incluídos pelo título	Artigos incluídos pelo resumo	Artigos incluídos pela leitura integral
<i>Remineralizing agents AND white spot lesion</i>	7	3	2	2
<i>Remineralizing agents AND white spot lesion NOT dental caries</i>	1	1	1	1
<i>Remineralizing agents AND white spot lesion AND pediatric patients</i>	3	2	1	1