



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

EFICÁCIA DO MATERIAL BIOCERÂMICO CÁLCIO-FOSFATO AMORFO NA REMINERALIZAÇÃO DE LESÕES DE MANCHA BRANCA – REVISÃO SISTEMÁTICA

[Efficacy of Amorphous Calcium-Phosphate bioceramic material in the remineralization of white spot lesions – Systematic Review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Valentina Baccolini

Orientador:

Mestre Lúcia Pereira da Silva

Julho 2024

EFICÁCIA DO MATERIAL BIOCERÂMICO CÁLCIO-FOSFATO AMORFO NA REMINERALIZAÇÃO DE LESÕES DE MANCHA BRANCA – REVISÃO SISTEMÁTICA

[Efficacy of Amorphous Calcium-Phosphate bioceramic material in the remineralization of white spot lesions – Systematic Review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Valentina Baccolini

Orientador:

Mestre Lígia Pereira da Silva

Julho 2024

Ao meu pai, minha fonte de inspiração e à minha mãe, meu apoio constante, pelo seu amor incondicional. Os valores que vocês me transmitiram foram um guia fundamental neste caminho.

Sem vocês, não teria sido o mesmo.

AGRADECIMENTOS

Desejo agradecer, a minha orientadora, Lúcia Pereira Da Silva. Graças ao seu apoio, aos seus preciosos conselhos e ao seu feedback construtivo, que foram fundamentais para a concretização desta tese. Sem a sua orientação não teria sido o mesmo.

Gostaria de agradecer a todos os meus familiares por me apoiarem nesses anos de distanciamento e por sempre me fazerem sentir seu carinho. Em especial agradeço aos meus pais, que sempre me apoiaram e me incentivaram a alcançar meus objetivos, por sempre acreditar em mim; à minha irmã Martina, obrigada por sempre me acompanhar nesses anos, por ter o que há de mais sincero em mim. Sua presença me ajudou a superar os momentos mais difíceis, obrigada por sempre ter sido meu ombro e para me ensinar que a lua se vê mesmo daqui.

Um sincero agradecimento à minha avó Graziella, meu anjo da guarda, obrigada por ter sido minha confidente e por me transmitir valores saudáveis, que sempre levarei comigo e que me ajudaram nesses anos e por toda a vida.

Gostaria de agradecer ao Cesare por passar a maior parte desses anos comigo, por ser meu primeiro apoiador e minha primeira cobaia, por me dar amor e apoio em todos os momentos, por estar presente em meus sucessos e derrotas, obrigada por tornar meu caminho único.

Agradeço à minha amiga Michela, que sempre esteve ao meu lado durante 19 anos. Obrigada por tornar menos difíceis esses anos de distância, por estar sempre presente, por sempre me colocar de volta no caminho quando me perco.

À minha amiga e binômio Beatrice, nossos caminhos se cruzaram e sempre viajaram em paralelo sem nunca nos perdermos. Obrigada pelos momentos que passamos juntas, seu conforto foi precioso nos momentos difíceis e nossas risadas tornaram tudo mais fácil, sem você não teria sido a mesma coisa.

Agradeço à minha amiga Elena, obrigada por me trazer serenidade ao longo desses anos, por ter momentos de risadas e loucuras que só nós podemos entender e por me proporcionar os momentos mais sinceros, que sempre carrego comigo.

Agradeço à minha amiga Ilaria por sempre estar presente nesses anos, apesar da distância, e por estar sempre pronta para me ouvir e me ajudar nos momentos difíceis com as nossa

conversas.

Ao meu amigo Francesco (Sherbyes), obrigada por me proporcionar uma amizade boa e sincera, por estar presente nos momentos difíceis, por ser meu companheiro de risos, brincadeiras e agarrões pelos cabelos, obrigada por me fazer apreciar cogumelos e por tornar esses anos mais serenos.

À minha amiga Siria, obrigada por estar ao meu lado ao longo desses anos e por ser a minha companheira de filme (em qualquer momento e aula) e momentos especiais. Eu sei com certeza que em todas as noites, ao meu lado, sentado em uma cadeira ou sofá, estará tu.

Agradeço a quem compartilhou esses anos comigo como companheiros de quarto: ao Paolo por me proporcionar momentos de alegria com risadas e jogos de cartas e pingue-pongue e à Chiara por me proporcionar momentos únicos de risadas, momentos sinceros que sempre levarei comigo.

Agradeço à Índia e ao Marley cuja companhia e carinho incondicional tornaram esses anos de estudo mais leves.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que fizeram parte deste percurso, incluindo meus colegas de turma, que contribuíram para me proporcionar algo significativo. Todos vocês deixaram algo que sempre carregarei dentro de mim.

RESUMO

Introdução: Encontram-se disponíveis no mercado diversos materiais biocerâmicos capazes de promover a remineralização dos tecidos dentários duros, como, por exemplo, o Cálcio-Fosfato Amorfo (ACP). As lesões de mancha branca (WSL) representam um estado inicial de desmineralização do esmalte, sendo frequentemente encontradas em pacientes que utilizam aparelhos ortodônticos fixos ou em pacientes pediátricos com má higiene oral. A aplicação de produtos remineralizantes visa a prevenção e tratamento destas lesões, contudo, ainda não se verifica consenso entre autores a respeito da eficácia destes materiais. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática da literatura visando reunir e avaliar comparativamente resultados relacionados com o efeito remineralizante do CPP-ACP. **Materiais e Métodos:** Este trabalho foi registrado com o seguinte código (CRD42024540595) na base de dados PROSPERO. Os critérios de elegibilidade para a elaboração desta revisão seguem a estratégia PICO. Os critérios de inclusão aplicados foram os seguintes: (1) estudos realizados em dentição humana, (2) dentes com presença de uma ou mais lesões de mancha branca, (3) indivíduos com idade igual ou superior a onze anos, (4) estudos que visam avaliar a ação remineralizante do CPP-ACP. Os critérios de exclusão aplicados foram (1) estudos realizados com base em lesões de mancha branca criadas artificialmente, (2) aplicação de um material biocerâmico no grupo de controlo, (3) aplicação de materiais que não foram criados para fins médico-dentários, (4) lesões de mancha cuja etiologia seja fluorose, amelogenese imperfeita, hipomineralização incisivo-molar, (5) aplicação de materiais biocerâmicos com outros fins que não a remineralização da estrutura dentária. A qualidade dos estudos foi analisada através do CONSORT *checklist*. **Resultados:** Com base na pesquisa realizada, foram selecionados 14 artigos. A sua análise revelou que o CPP-ACP é um material eficaz na remineralização das WSLs, contudo, ainda não se encontra consenso nos resultados. A comparação da sua eficácia em relação aos efeitos obtidos com tratamentos placebo (dentífricos não fluoretados) sugere que o CPP-ACP aparenta ser superior. **Conclusão:** CPP-ACP aparenta ter um poder significativo na remineralização das WSLs. Quando associado ao flúor, esse efeito parece ser ainda maior. A variabilidade nos resultados dos estudos analisados destaca a necessidade de realização de pesquisas padronizadas, com períodos de acompanhamento mais longos, visando confirmar a eficácia do CPP-ACP

Palavras-Chave: Material biocerâmico; Fosfato de cálcio amorfo de caseína; Lesões de manchas brancas; Remineralização dentária; CPP-ACP.

ABSTRACT

Introduction: Several bioceramic materials are available on the market capable of promoting the remineralization of hard dental tissues, such as, for example, Amorphous Calcium-Phosphate (ACP). White spot lesions (WSL) represent an early state of enamel demineralization, and are frequently found in patients wearing fixed orthodontic appliances or in pediatric patients with poor oral hygiene. The application of remineralizing products aims to prevent and treat these injuries, however, there is still no consensus among authors regarding the effectiveness of these materials. **Objective:** To carry out a systematic review of the literature aiming to gather and comparatively evaluate results related to the remineralizing effect of CPP-ACP. **Materials and Methods:** This work was registered with the following code (CRD42024540595) in the PROSPERO database. The eligibility criteria for preparing this review follow the PICO strategy. The inclusion criteria applied were the following: (1) studies carried out on human dentition, (2) teeth with the presence of one or more white spot lesions, (3) individuals aged eleven years or older, (4) studies which aim to evaluate the remineralizing action of CPP-ACP. The exclusion criteria applied were (1) studies carried out based on artificially created white spot lesions, (2) application of a bioceramic material in the control group, (3) application of materials that were not created for medical-dental purposes, (4) stain lesions whose etiology is fluorosis, amelogenesis imperfecta, incisor-molar hypomineralization, (5) application of bioceramic materials for purposes other than the remineralization of the tooth structure. The quality of the studies was analyzed using the CONSORT checklist. **Results:** Based on the search carried out, 14 articles were selected. Their analysis revealed that CPP-ACP is an effective material in the remineralization of WSLs, however, there is still no consensus on the results. Comparison of its effectiveness in relation to the effects obtained with placebo treatments (non-fluoridated toothpastes) suggests that CPP-ACP appears to be superior. **Conclusion:** CPP-ACP appears to have significant power in remineralizing WSLs. When associated with fluoride, this effect appears to be even greater. The variability in the results of the studies analyzed highlights the need to carry out standardized research, with longer follow-up periods, aiming to confirm the effectiveness of CPP-ACP.

Keywords: Bioceramic material; Casein amorphous calcium phosphate; White spot lesions; Tooth remineralization; CPP-ACP.

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DESENVOLVIMENTO.....	7
2.1. Materiais e métodos.....	7
2.1.1. Critérios de inclusão, exclusão e elegibilidade.....	7
2.1.2. Estratégia de pesquisa.....	8
2.1.3. Análise qualitativa de viés dos estudos incluídos.....	11
2.2. Resultados.....	11
2.2.1. Resumo dos estudos incluídos e suas características.....	11
2.2.2. Características dos métodos e técnicas de avaliação de WSL.....	15
2.2.3. Eficiência dos métodos de remineralização para WSL: Análise comparativa	19
2.2.3.1. Análise da pasta CPP-ACP em comparação com flúor na remineralização das WSLs.....	19
2.2.3.2. Análise da pasta CPP-ACP em comparação com o placebo na remineralização das WSLs	24
2.2.3.3. Análise da pasta CPP-ACP em comparação com resina infiltrante na remineralização das WSLs	26
2.3. Discussão.....	26
3. CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS.....	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama de fluxo PRISMA (Preferred reporting items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisões sistemáticas.....	10
---	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Pergunta de pesquisa formulada utilizando o acrónimo PICO	7
Tabela 2 Palavras-chave e respetivas combinações usadas para as pesquisas em bases de dados eletrónicas.....	9
Tabela 3 Características dos estudos incluídos na análise sistemática	13
Tabela 4 Detalhe das técnicas de avaliação através da aplicação do equipamento DIAGNOdent.....	16
Tabela 5 Detalhe das técnicas de avaliação por inspeção visual aplicadas em cada investigação	17
Tabela 6 Detalhe das técnicas de avaliação por análise fotográfica aplicadas em cada investigação	18
Tabela 7 Resultados e conclusões do grupo de intervenção (CPP-ACP e CPP-ACPF) em comparação com o controlo (flúor)	21
Tabela 8 Resultados e conclusões do grupo de intervenção (CPP-ACP e CPP-ACPF) em comparação com o controlo (Placebo)	25
Tabela 9 Resultados e conclusões do grupo de intervenção (CPP-ACP e CPP-ACPF) em comparação com o controlo (ICON®)	26

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A. Descrição dos critérios CONSORT para avaliação da qualidade dos artigos 43

Anexo B. Avaliação dos artigos incluídos na análise sistemática utilizando os critérios CONSORT..... 47

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ACP	Cálcio-Fosfato Amorfo
CCI	Coefficiente de Correlação Intraclasse (Valores Kappa)
CONSORT	Padrões Consolidados de Teste de Relatórios (do inglês <i>Consolidated Standards of Reporting Trial</i>)
CPP	Fosfopéptidos de Caseína
CPP-ACP	Fosfopeptídeo-Fosfato de Cálcio Amorfo de Caseína
CPP-ACPF	Fosfato de Cálcio Amorfo de Caseína Fosfopeptídeo com Flúor
DD	Dispositivo DIAGNOdent
DMG	Dental Milestones Guaranteed
EKR	Sistema de Ekstrand, Kidd, Ricketts (do inglês Ekstrand, Kidd, <i>Ricketts system</i>)
EUA	Estados Unidos da América
F	Abertura (do diafragma)
GSE	Extrato de Semente de Uva (do inglês <i>Grape Seed Extract</i>)
IC	Índice de Cárie
IC	Intervalo de Confiança
ICDAS	Sistema Internacional de Detecção e Avaliação de Cárie
ICDAS II	Sistema Internacional de Detecção e Avaliação de Cárie II
ICON	Resina Infiltrante
ICS	Incisivo Central Superior
ILI	Incisivo Lateral Inferior
ISO	Organização Internacional de Normalização (do inglês <i>International Organization for Standardization</i>)
MIV	Verniz MI™
MP	Pasta MI™

MPP..... Pasta MI™ Plus

MW..... Milliwatt

NAF..... Fluoreto de Sódio

nm..... Nanómetros

PICO..... População, Intervenção, Comparação e *Outcome*

PRISMA..... Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

PROSPERO..... Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (do inglês *International Prospective Register of Systematic Reviews*)

QLF..... Perda Quantitativa de Fluorescência

RCT..... Ensaio Clínico Controlado Aleatorizado

s..... Segundos

WSL..... Lesões de Mancha Branca (do inglês *White Spot Lesions*)

1. INTRODUÇÃO

As lesões de mancha branca, também denominadas WSLs (*white spot lesions*), são sinais clínicos da desmineralização do esmalte dentário que podem evoluir para cárie dentária. No entanto, esta progressão pode ser evitada se medidas preventivas forem aplicadas. Aparelhos ortodônticos fixos, em combinação com a má higiene oral, são considerados fatores de risco para o aparecimento destas lesões (Imani et al., 2019).

As WSLs mais comum encontram-se nas superfícies vestibulares dos incisivos laterais superiores, seguidas pelos caninos, pré-molares e, por fim, incisivos centrais (Lopatiene et al., 2016)

A nível clínico podemos reconhecê-las pelos seus traços característicos: (1) seu aspeto esbranquiçado e aparência opaca e (2) sua localização em várias partes do dente como fossas, fissuras ou até mesmo em zonas lisas (Ma et al., 2019).

Um método convencional que parece ser bastante eficiente para detetar lesões de manchas brancas é a inspeção visual (Tomažević et al., 2022).

O ICDAS (Sistema internacional de detecção e avaliação de cárie) é um instrumento de diagnóstico numa escala de valores que visa monitorar e detetar de uma forma visual as lesões de cárie, permitindo a análise quantitativa do estado de saúde do dente com base na sua profundidade (Rodrigues et al., 2013).

Em 2002, um grupo de especialistas criou um sistema simples, baseado em evidências, para diagnosticar e tratar a cárie dentária. Três grupos foram formados para analisar cáries coronais, radiculares e adjacentes. Para cárie coronal, o sistema *Ekstrand, Kidd, Ricketts system* (ERK System) foi adotado e ampliado, passando a ser ICDAS I com 7 escores. Foi proposto um sistema ICDAS de 2 dígitos: o primeiro dígito indica o estado da superfície, o segundo dígito designa o estado da cárie (Ekstrand et al., 2018).

No segundo dígito, o código 0 refere-se a uma superfície saudável do dente, enquanto o código 1 indica a primeira alteração visual no esmalte. O código 2 aponta para uma mudança visual distinta no esmalte, o código 3 representa uma fratura localizada do esmalte devido a cárie sem dentina visível ou sombra subjacente. O código 4 se refere-se a uma sombra escura subjacente à dentina com ou sem fratura localizada do esmalte. Já o código 5 corresponde a uma cavidade com dentina visível, e o código 6 descreve uma

cavidade grande e distinta com dentina visível (Marczuk-Kolada et al., 2020).

De acordo com o sistema ICDAS, as WSLs são classificadas pelo código 2 no segundo dígito (ou seja, são classificadas como uma alteração visual distinta no esmalte) (Bailey et al., 2009; Dikmen, 2015).

Outra escala para identificar as WSLs é chamada de descalcificação, analisada de acordo com os critérios definidos por Boyd, nos quais a pontuação varia de 0 a 3. Pontuação 0 indica uma mancha branca não visível, sem descalcificação ou destruição do esmalte; pontuação 1 indica uma mancha branca visível, com leve descalcificação, mas sem destruição do esmalte; pontuação 2 indica uma mancha branca visível, com superfície rugosa e descalcificação moderada; e a pontuação 3 indica uma mancha branca com descalcificação grave necessitando de restauração (Singh et al., 2016; Boyd, 1993).

Também a metodologia com fotografias digitais pode ser introduzida na análise segundo critérios do ICDAS (Beerens et al., 2018).

No entanto, é preciso ressaltar que o aspecto da visualização clínica das WSLs não deve ser subestimado, pois pode criar algumas dificuldades. Para ajudar nesse aspecto, foram desenvolvidos alguns sistemas mais precisos e confiáveis para serem associados à detecção visual (Krithikadatta et al., 2013).

Um desses sistemas é o DIAGNOdent (Kavo; Biberach; Alemanha), que, através da aplicação de fluorescência induzida por laser, é capaz de detectar cáries com grande sensibilidade, principalmente manchas brancas oclusais, utilizando leituras digitais que podem ser reproduzidas e acarretando vantagens (Krithikadatta et al., 2013). Este método baseado em luz visível, pode identificar a fluorescência retrodifusa do dente através de uma luz monocromática de 655 nanômetros (nm) libertada por um sensor/ponto (Gomez, 2015). Este dispositivo é capaz de medir a fluorescência gerada por porfirinas e cromóforos bacterianos, e o escore gerado pode variar de 0 a 99, sendo útil para monitorizar alterações nas lesões (Moriyama et al., 2014; Gomez, 2015).

De acordo com a literatura, cerca de metade dos pacientes submetidos a tratamento ortodôntico desenvolvem WSLs e, por esta razão, prevenir estas lesões é uma prioridade para os ortodontistas (Lopatiene et al., 2016). A etiologia principal é a atividade da placa bacteriana, podendo ser considerada como uma fase cariiosa inicial. As WSLs são o primeiro sinal de que os complexos sistemas físico-químicos que ajudam a manter o esmalte intacto e saudável mudaram em direção à desmineralização (Güçlü et al., 2016;

Cosma et al., 2019).

Um *gold standard* recomendado para a prevenção e regressão da cárie dentária precoce é ter uma boa higiene oral diária, controlar a alimentação e usar produtos fluoretados (Cosma et al., 2019; Güçlü et al., 2016).

O controlo das WSLs pode ocorrer de diferentes maneiras e envolve tanto a prevenção quanto a remineralização. O objetivo do Médico Dentista moderno é aproximar-se cada vez mais de uma abordagem profilática no tratamento dessas lesões, em oposição ao método convencional que se baseava na sua restauração e, portanto, um sistema menos conservador (John & Abdullah, 2016).

O flúor tem se mostrado muito eficaz no tratamento de WSLs, em todas as suas formas como dentífricos, géis ou vernizes. Contudo, surgiu uma preocupação em relação à terapia com flúor, pois existe o risco de o esmalte se tornar hipermineralizado, devido à grande quantidade de iões flúor, dificultando a entrada dos iões cálcio e fosfato na lesão, sendo estes últimos fundamentais para o processo de remineralização. Consequentemente, foram criadas pastas que visam aumentar os níveis de cálcio e fosfato na saliva e na placa bacteriana (Güçlü et al., 2016).

Diferentes formas de tratamento das WSLs foram introduzidas no mercado, como o fosfopeptídeo-fosfato de cálcio amorfo de caseína (CPP-ACP), utilizado como pasta GC MI ou GC MI Plus® (GC Dental, Estados Unidos da América), bem como o flúor em altas concentrações, na versão verniz ou colutório e, por fim, também a resina infiltrante (Yazarloo et al., 2023).

GC Tooth Mousse® Plus (GC Dental), é um produto existente no mercado que contém uma forma de fluoreto de fosfato de cálcio amorfo junto com o CPP-ACP que, no final, forma o fosfato de cálcio amorfo de caseína fosfopeptídeo com flúor (CPP-ACPF) (Imani et al., 2019).

O nanocomplexo de fluorofosfato (ACPF) é formado pela ligação de iões cálcio e fosfato com os iões fluoreto presentes na superfície do dente. O flúor incorporado ao complexo CPP-ACP ajuda a localizar os iões de cálcio e fosfato e, portanto, o ACPF aumenta os iões de cálcio, fosfato e flúor encontrados no esmalte (Rajan et al., 2015). Assim, o CPP-ACPF possui uma vantagem adicional: o flúor, que formará fluorapatite e remineralizará a lesão subjacente (Beerens et al., 2010).

Está comprovado que este sistema CPP-ACPF é altamente remineralizante e,

consequentemente, um material válido para o tratamento das WSLs (Thierens et al., 2019).

A aplicação de íões de cálcio e fosfato tem sido limitada devido à elevada frequência de fracasso relacionada com a sua baixa solubilidade. Em especial, se íões fluoreto também estiverem envolvidos, a difusão no esmalte subjacente não ocorre porque os íões insolúveis têm dificuldade em unir-se à placa dentária e permanecer na superfície do dente. Para resolver esta situação foi desenvolvido o CPP-ACP, no qual o CPP regula grandes concentrações de íões cálcio e fosfato, combinados com íões flúor, no esmalte (Indrapriyadharshini et al., 2018).

Por seu lado, a caseína é uma fosfoproteína do leite bovino resistente aos ácidos, tendo sido demonstrado que pode interagir com o cálcio e com o fosfato e que tem função anticariogénica, dado penetra rapidamente nas superfícies dos dentes (Reema et al., 2014).

Os fosfopéptidos de caseína (CPPs) têm capacidade de aumentar significativamente a concentração de fosfato de cálcio na placa dentária através dos seus numerosos resíduos de fosfoerilo que, no entanto, impedem que os fosfopeptídeos de caseína aumentem até à proporção fundamental para a precipitação do cálcio e fosfato (Reema et al., 2014). O CPP pode fazer parte de muitos produtos utilizados na higiene oral diária como mousses, chicletes, dentífricos e colutórios (Reynolds, 2018).

O CPP-ACP é um material biologicamente ativo que atua através de uma tecnologia na qual a caseína se liga à placa bacteriana, evitando assim que as bactérias adiram à superfície, e promove um atraso na formação de biofilme. Este produto tem capacidade remineralizante graças ao seu funcionamento como um depósito de cálcio e fosfato, juntamente com íões de flúor, melhorando assim a sua precipitação na superfície dentária (Beerens et al., 2010; Indrapriyadharshini et al., 2018; Ma et al., 2019).

Tanto em investigações *in vitro* como em ensaios clínicos foi demonstrado que o CPP-ACP apresenta função contra a cárie dentária e é capaz de reverter os estágios iniciais das lesões do esmalte com uma redução visual das WSLs (Bröchner et al., 2011; Ma et al., 2019).

Para as WSLs também a infiltração de resina surge como uma boa tecnologia inovadora que busca combinar e reduzir o impacto de métodos não invasivos e minimamente invasivos (Azizi, 2015).

A resina infiltrante, comercialmente denominada ICON® (DMG, Alemanha), utiliza resina de baixa viscosidade para penetrar a lesão e restaurá-la, interrompendo a progressão da cárie e também melhorando as propriedades mecânicas. Existem evidências de que este material seja válido para a prevenção de WSL, mas atualmente não existe evidência suficiente na literatura que comprove a eficácia da resina infiltrante na remineralização (Baafif et al., 2020; John & Abdullah 2023).

Embora as WSLs se tenham tornado uma consequência muito comum e consolidada em pacientes ortodônticos, ainda não existem evidências científicas que comprovem a eficácia dos diversos métodos de tratamento recente e disponíveis neste tipo de lesões (Lazar et al., 2023). Apesar de muitos estudos terem sido realizados, não há unanimidade a respeito da eficácia do CPP-ACP na prevenção e na remineralização destas lesões (Pithon et al., 2019).

Pretende-se, com esta revisão sistemática, analisar a evidência atualmente existente relacionada com a eficácia do material CPP-ACP na remineralização das lesões de mancha branca com etiologia, principalmente, pós-ortodôntica.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Materiais e métodos

Utilizou-se a plataforma PROSPERO (*The International Prospective Register of Systematic Reviews*) para registrar o protocolo envolvido na elaboração desta revisão sistemática com o resultado de aceitação, tendo sido atribuído o seguinte código de identificação: **CRD42024540595**.

2.1.1. Critérios de inclusão, exclusão e elegibilidade

Para avaliar a eficácia do material biocerâmico ACP-CPP na remineralização de lesões de mancha branca, os critérios de elegibilidade para a preparação desta revisão seguiram a seguinte estratégia PICO (Participantes, Intervenção, Comparação e *Outcome*) que pode ser consultada na Tabela 1.

Tabela 1

Pergunta de pesquisa formulada utilizando o acrónimo PICO

Participantes	Lesões de mancha branca em dentição humana
Intervenção	Aplicação de materiais biocerâmicos do tipo ACP-CPP
Comparação	Outros materiais e/ou produtos não biocerâmicos aplicados com o intuito de remineralização
<i>Outcome</i>	Remineralização de lesões de mancha branca

Os critérios de inclusão aplicados foram os seguintes: (1) estudos realizados em dentição humana, (2) dentes com presença de uma ou mais lesões de mancha branca, (3) indivíduos com idade igual ou superior a onze anos, (4) estudos que visam avaliar a ação remineralizante do CPP-ACP, (5) estudos do tipo ensaio clínico randomizado, estudo de coorte prospetivos e estudos pilotos. Além disso foram analisados apenas artigos publicados nos últimos 20 anos, no intervalo de 2004 a 2024.

Os critérios de exclusão aplicados foram (1) estudos realizados com base em lesões de mancha branca criadas artificialmente, (2) aplicação de um material biocerâmico no grupo de controlo, (3) aplicação de materiais que não foram criados para fins médico-dentários, (4) lesões de mancha branca cuja etiologia seja fluorose, amelogénese imperfeita, hipomineralização Incisivo-molar, (5) aplicação de materiais biocerâmicos com outros fins que não a remineralização da estrutura dentária, (6) estudos sem período de *follow-up*, (7) estudos sem indicação clara dos métodos de avaliação e reavaliação da situação clínica, (8) estudos com ausência do grupo controlo.

2.1.2. Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa metódica em três bases de dados electrónicas: *Pubmed*, *Google Scholar* e *Cochrane Library*, para publicações realizadas entre 2004 e 2024. A estratégia de pesquisa incluiu a combinação dos seguintes MeSH Terms: “*Casein amorphous calcium phosphate*”, “*White spot lesion*”, “*Remineralization*”, recorrendo aos operadores booleanos AND ou OR para a sua combinação (cf. Tabela 2).

Tabela 2

Palavras-chave e respectivas combinações usadas para as pesquisas em bases de dados eletrônicas.

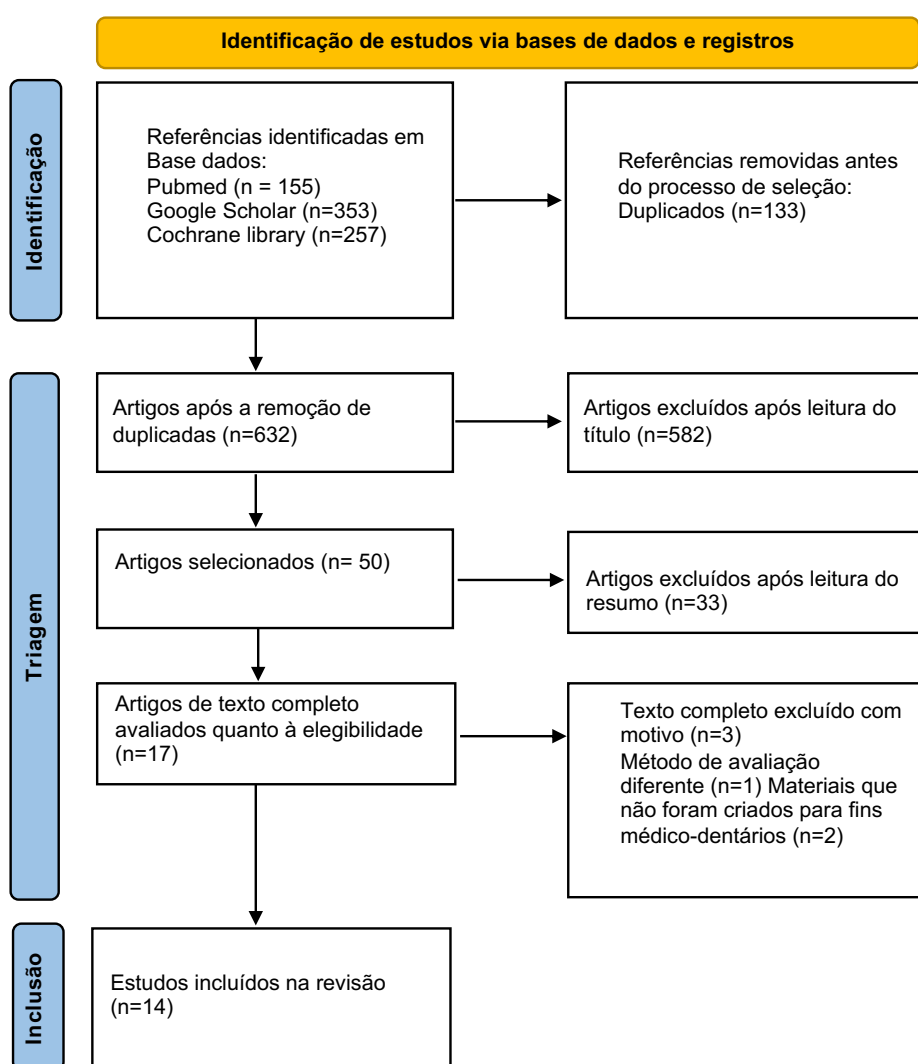
Pubmed	(((("caseinate"[All Fields] OR "caseinates"[All Fields] OR "caseine"[All Fields] OR "caseins"[MeSH Terms] OR "caseins"[All Fields] OR "casein"[All Fields]) AND ("amorphous calcium phosphate"[Supplementary Concept] OR "amorphous calcium phosphate"[All Fields]) AND (("white"[MeSH Terms] OR "white"[All Fields] OR "white people"[MeSH Terms] OR ("white"[All Fields] AND "people"[All Fields]) OR "white people"[All Fields] OR "whites"[All Fields]) AND "spot"[All Fields] AND ("lesion"[All Fields] OR "lesion s"[All Fields] OR "lesional"[All Fields] OR "lesions"[All Fields])) AND (("remineralization"[All Fields] OR "remineralize"[All Fields] OR "remineralized"[All Fields] OR "remineralizing"[All Fields]) AND ("teeth s"[All Fields] OR "teeths"[All Fields] OR "tooth"[MeSH Terms] OR "tooth"[All Fields] OR "teeth"[All Fields] OR "tooth s"[All Fields] OR "tooths"[All Fields]))) OR (("microbiology"[MeSH Subheading] OR "microbiology"[All Fields] OR "mi"[All Fields]) AND ("paint"[MeSH Terms] OR "paint"[All Fields] OR "varnish"[All Fields] OR "varnished"[All Fields] OR "varnishing"[All Fields] OR "varnishes"[All Fields])) OR "WSL"[All Fields] OR (("microbiology"[MeSH Subheading] OR "microbiology"[All Fields] OR "mi"[All Fields]) AND ("ointments"[MeSH Terms] OR "ointments"[All Fields] OR "paste"[All Fields] OR "pastes"[All Fields] OR "pasting"[All Fields]) AND "plus"[All Fields])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2004:2024[pdat]))TranslationCasein:"caseinate"[All Fields] OR "caseinates"[All Fields] OR "caseine"[All Fields] OR "caseins"[MeSH Terms] OR "caseins"[All Fields] OR "casein"[All Fields].Amorphous calcium phosphate:"amorphous calcium phosphate"[Supplementary Concept] OR "amorphous calcium phosphate"[All Fields]white:"white"[MeSH Terms] OR "white"[All Fields] OR "white people"[MeSH Terms] OR ("white"[All Fields] AND "people"[All Fields]) OR "white people"[All Fields] OR "whites"[All Fields]Lesions: "lesion"[All Fields] OR "lesion's"[All Fields] OR "lesional"[All Fields] OR "lesions"[All Fields]Remineralization:"remineralization"[All Fields] OR "remineralize"[All Fields] OR "remineralized"[All Fields] OR "remineralizing"[All Fields]Teeth:"teeth's"[All Fields] OR "teeths"[All Fields] OR "tooth"[MeSH Terms] OR "tooth"[All Fields] OR "teeth"[All Fields] OR "tooth's"[All Fields] OR "tooths"[All Fields]MI:"microbiology"[Subheading] OR "microbiology"[All Fields] OR "mi"[All Fields]varnish:"paint"[MeSH Terms] OR "paint"[All Fields] OR "varnish"[All Fields] OR "varnished"[All Fields] OR "varnishing"[All Fields] OR "varnishes"[All Fields]MI:"microbiology"[Subheading] OR "microbiology"[All Fields] OR "mi"[All Fields]paste:"ointments"[MeSH Terms] OR "ointments"[All Fields] OR "paste"[All Fields] OR "pastes"[All Fields] OR "pasting"[All Fields].
Google Scholar	(((((((Casein amorphous calcium phosphate)) AND ((white spot lesions))) AND ((remineralization teeth)))) OR ((MI varnish))) AND ((WSL))) AND (RCT)
Cochrane Library	(((((((Casein amorphous calcium phosphate)) AND ((white spot lesions))) AND ((remineralization teeth)))) OR ((MI varnish))) OR ((WSL))) OR ((MI paste plus))

Com base nos critérios de inclusão e exclusão foram identificados 765 artigos potencialmente elegíveis. Após a eliminação dos artigos duplicados (n=133), restaram 632 artigos. Foi feita uma seleção das publicações através da leitura do título, tendo sido eliminados 582 artigos. Consequentemente, 50 artigos foram selecionados para a leitura do resumo. Destes 50 artigos, 33 foram eliminados, restando 17 artigos para leitura integral. Após esta etapa, eliminou-se um artigo por aplicar metodologia diferente das

selecionadas (Perda quantitativa de fluorescência; QLF) (n=1) e outros dois artigos que recorreram a materiais sem fins médico-dentários como comparadores (nomeadamente, pó de pérola e extrato de sementes de uva (*Grape seed extract*; GSE) (n=2). Desta maneira, 14 artigos foram incluídos para realizar esta revisão sistemática de acordo com os critérios de inclusão e exclusão mencionados (cf. Figura1).

Figura 1

Diagrama de fluxo PRISMA (Preferred reporting items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisões sistemáticas



Legenda: n – número.

2.1.3. Análise qualitativa de viés dos estudos incluídos

A análise qualitativa dos estudos incluídos nesta revisão foi realizada segundo os critérios CONSORT (*Consolidated Standards Of Reporting Trials*) (cf. Anexo A). Os resultados desta avaliação podem ser consultados no Anexo B.

A *checklist* CONSORT é composta por 25 itens e a qualidade dos estudos analisados é avaliada através de um total de 37 critérios, baseados na maneira como os estudos apresentam as diversas características em título e resumo, metodologia, resultados, discussão e outras informações resumidas (Falci & Marques, 2015).

Com base na avaliação dos critérios, podemos afirmar que os estudos de Beerens et al. (2018), Wang et al. (2023), Krithikadatta et al. (2013), Rechmann et al. (2018), Robertson et al. (2011), Bailey et al. (2009), Singh et al. (2016) e Karabekiroğlu et al. (2017) são de alta qualidade. Os estudos de Huang et al. (2013), Baafif et al. (2020) e Llana-Puy (2013) são considerados de média qualidade. Por fim, os estudos de Mahmood et al. (2023), Yazicioğlu et al. (2017) e Mishra et al. (2023) são considerados de baixa qualidade.

2.2. Resultados

2.2.1. Resumo dos estudos incluídos e suas características

A idade dos participantes variou de um valor mínimo de 11 (Robertson et al., 2011) até um máximo de 56 anos (Wang et al., 2023). No geral, as investigações foram predominantemente realizadas em amostras de adolescentes.

A duração dos estudos (período de *follow-up*) variou de um mínimo de 4 semanas (Yazicioğlu et al., 2017) ou 30 dias (Krithikadatta et al., 2013) a um máximo de 3 anos (Karabekiroğlu et al., 2017). Verificou-se a predominância das investigações com períodos de acompanhamento de longa duração.

Treze dos estudos selecionados (Huang et al., 2013; Bailey et al., 2009; Mahmood et al., 2023; Krithikadatta et al., 2013; Wang et al., 2023; Karabekiroğlu et al., 2017; Singh et al., 2016; Beerens et al., 2018; Robertson et al., 2011; Reechman et al., 2018; Llana-Puy, 2013; Mishra et al., 2023; Yazicioğlu et al., 2017) organizaram aleatoriamente a amostra de dentes com WSL em grupos experimentais e de controlo, com aplicação de diferentes intervenções experimentais, enquanto um estudo (Baafif et al., 2020) executou a técnica

da boca dividida (*split mouth technique*).

Na maioria dos estudos, as WSL ocorriam na face vestibular (Huang et al., 2011; Wang et al., 2023; Karabekiroğlu et al., 2017; Beerens et al., 2018). Com a exceção do estudo de Krithikadatta et al. (2013), as WSL localizavam-se maioritariamente na superfície oclusal do dente.

Em sete estudos (Bailey et al., 2009; Mahmood et al., 2023; Krithikadatta et al., 2013; Wang et al., 2023; Karabekiroğlu et al., 2017; Singh et al., 2016; Mishra et al., 2023), um produto à base de CPP-ACP foi aplicado no grupo experimental, enquanto que em nove estudos (Huang et al., 2013; Baafif et al., 2020; Krithikadatta et al., 2013; Beerens et al., 2018; Robertson et al., 2011; Reechman et al., 2018; Llana-Puy, 2013; Mishra et al., 2023; Yazicioğlu et al., 2017) foi aplicada uma pasta contendo CPP-ACPF. Em dois estudos (Mishra et al., 2023; Krithikadatta et al., 2013) produtos contendo CPP-ACP e CPP-ACPF foram aplicados no mesmo grupo experimental.

Em relação ao grupo de controlo, em quatro estudos (Bailey et al., 2009; Wang et al., 2023; Beerens et al., 2018; Robertson et al., 2011), este correspondeu ao grupo placebo.

Seis estudos (Huang et al., 2013; Krithikadatta et al., 2013; Singh et al., 2016; Llana-Puy, 2013; Mishra et al., 2023; Wang et al., 2023) apresentavam mais de um grupo experimental; a investigação de Yazicioğlu et al. (2017) envolveu mais de um grupo de controlo.

Em todos os estudos, os autores entregaram o material CPP-ACP em consultórios, em formato de pasta, visando a sua disponibilização aos pacientes.

A análise das características dos estudos incluídos apresenta-se nas tabelas que se seguem (cf. Tabela 3).

Tabela 3*Características dos estudos incluídos na análise sistemática (continua na próxima página)*

Estudos (Autor, Ano)	Tipo de estudo	Tamanho amostral(n)	Idade dos participantes (mín. – máx.)	Localização da lesão	Grupo Experimental	Grupo Controlo	Período de <i>follow up</i>
Huang et al., 2013	RCT simples- cego	115	12-20	Vestibular	Gr.1: CPP-ACPF (GC MI Plus®, EUA); Gr.2: Prevident verniz fluoretada	Gr.3: Cuidados ambulatorios	8 semanas
Bayley et al., 2009	RCT duplo- cego	55	12-18	Não indicado	Gr.1: CPP-ACP (MI Paste®, EUA)	Gr.2: Placebo	12 semanas
Mahmood et al., 2023	RCT comparativo	126	13-27	Não indicado	Gr.1: CPP-ACP (MI Paste®, EUA)	Gr.2: Cuidados ambulatorios	56 dias
Baafif et al., 2020	RCT (Técnica de boca dividida)	30	20-40	Superfície lisa	Gr.1: CPP-ACPF (GC MI Paste Plus®, EUA)	Gr.2: ICON®, DMG (Alemanha)	12 meses
Krithikadatta et al., 2013	Estudo piloto	45	17-20	Occlusal	Gr.1: 10% CPP-ACP + 0.2% NaF (GC MI Paste Plus®, EUA); Gr.2: 10% CPP-ACP (MI Paste®, EUA)	Gr.3: 0.5% NaF (colutório)	30 dias
Wang et al., 2023	RCT prospectivo, duplo-cego	79	12-56	Vestibular	Gr.2: CPP-ACP (MI Paste® EUA) Gr.3: Resina infiltrante ICON® (DMG, Alemanha); Gr.1: Verniz fluoretada	Gr.4: Placebo	12 meses
Karabekiroğlu et al., 2017	RCT simples- cego	59	14-20	Vestibular	Gr1: CPP-ACP (MI Paste®, EUA)	Gr2: Dentífrico fluoretado	3 anos

Legenda: RCT- Ensaio clínico controlado aleatorizado; EUA- Estados Unidos da América; Gr- Grupo, DMG- *Dental Milestones Guaranteed*; ICON®- Resina infiltrante; CPP-ACP- Fosfopeptídeo-Fosfato de Cálcio Amorfo de Caseína; CPP-ACPF- Fosfato de Cálcio Amorfo de Caseína Fosfopeptídeo com Flúor; Mín.- Mínimo; Máx.- Máximo.

Tabela 3

Características dos estudos incluídos na análise sistemática (continuação)

Estudos (Autor, Ano)	Tipo de estudo	Tamanho amostral (n)	Idade dos participantes (mín. – máx.)	Localização da lesão	Grupo Experimental	Grupo Controlo	Período de <i>follow up</i>
Singh et al., 2016	RCT	45	16-25	Não indicado	Gr.3: CPP-ACP (MI Paste®, EUA); Gr.2: Verniz fluoretado	Gr.1: Dentífrico fluoretado	5 meses
Beerens et al., 2018	RCT prospectivo, duplo-cego;	51	12-19	Vestibular	Gr.1: CPP-ACPF (GC MI Plus®, EUA)	Gr2: Placebo	12 meses
Robertson et al., 2011	RCT prospectivo duplo cego;	60	12 - máx	Não indicado	Gr.1: CPP-ACPF (GC MI Plus®, EUA)	Gr.2: Placebo	3 meses
Reechman et al., 2018	RCT prospectivo	40	11 - máx	Não indicado	Gr.1: CPP-ACPF (GC MI Plus®, EUA)	Gr.2: Colutório fluor	12 meses
Liena-Puy, 2013	RCT comparativo	135	13-27	Vestibular	Gr.1: CPP-ACPF (GC MI Plus®, EUA); Gr.2: Verniz fluoretado	Gr.3: Cuidados ambulatorios	8 semanas
Mishra et al., 2023	Estudo prospectivo	75	14-23	Vestibular	Gr2: Bochecho bucal com flúor; Gr3: Colgate® Total; Gr4: CPP-ACP (MI Paste®, EUA); Gr5: CPP-ACPF (GC MI Plus®, EUA)	Grupo1: Cuidados ambulatorios	12 meses
Yazicioğlu et al., 2017	Estudo <i>in vivo</i> ;	30	18-30	Oclusal	Gr 1-3: CPP-ACPF (GC MI Plus®, EUA)	Gr 2-4: Dentífrico fluoretado	4 semanas

Legenda: RCT- Ensaio clínico controlado aleatorizado; EUA- Estados Unidos da América; Gr- Grupo; DMG- *Dental Milestones Guaranteed*; CPP-ACP- Fosfopeptídeo-Fosfato de Cálcio Amorfo de Caseína; CPP-ACPF- Fosfato de Cálcio Amorfo de Caseína Fosfopeptídeo com Flúor; Mín.- Mínimo; Máx.- Máximo.

2.2.2. Características dos métodos e técnicas de avaliação de WSL

Krithikadatta et al. (2013); Karabekiroğlu et al. (2017); Mishra et al. (2023); Singh et al. (2016); Yazicioğlu et al. (2017) e Baafif et al. (2020) compararam a eficácia da pasta CPP-ACP usando o método DIAGNOdent. Esta abordagem foi projetada para avaliar a remineralização de WSLs através de fluorescência retroespalhada emitida por um laser monocromático.

A análise com o aparelho DIAGNOdent envolve a utilização de duas sondas: a sonda A, direcionada para a análise das faces oclusais, graças ao seu formato estreito que lhe permite de atingir as fissuras; a sonda B, aplicada na avaliação da face proximal e em superfícies lisas (Krithikadatta et al., 2013; Singh et al., 2016).

Baafif et al. (2020), Krithikadatta et al. (2013), Karabekiroğlu et al. (2017), Mishra et al. (2023) e Yazicioğlu et al. (2017) utilizaram isolamento relativo com rolo de algodão e secagem do dente prévia com seringa de ar. Enquanto Singh et al. (2016) especifica que apenas realizou a secagem do dente.

Os autores Krithikadatta et al. (2013) e Mishra et al. (2023) ressaltaram que, para identificar a área opaca de maneira adequada, o tempo de secagem deve localizar-se entre 5 e os 10 segundos.

Todos os dispositivos de diagnóstico DIAGNOdent foram ajustados de acordo com as especificações do fabricante. Krithikadatta et al. (2013) definiram o intervalo para detecção de WSL entre 12 e 30 unidade de DD.

As características da metodologia DIAGNOdent aplicada em cada investigação encontram-se resumidas na tabela abaixo (cf. Tabela 4).

Tabela 4

Detalhe das técnicas de avaliação através da aplicação do equipamento DIAGNOdent

Estudo (Autor, Ano)	Preparação dentária	Calibragem do equipamento	Tipo de sonda
Krithikadatta et al., 2013	Luz cirúrgica, profilaxia com ultrassons e pasta Limpar fissuras com algodão embebido em álcool. Secar por 10s	Configurado entre 12 e 30 unidade de DD	Sonda A Sonda B
Karabekiroğlu et al., 2017	Dentes limpos com rolo de algodão. Secagem com seringa de ar	Calibragem conforme as especificações do fabricante	Não especificado
Singh et al., 2016	Profilaxia com pasta e secagem	Não especificado	Não especificado
Baafif et al., 2020	Dentes limpos com rolo de algodão. Secagem com seringa de ar	Calibragem conforme as especificações do fabricante	Não especificado
Mishra et al., 2023	Refletor de luz dentária. Limpar os dentes com uso de profilaxia sem pasta. Isolamento com rolos de algodão. Inspeção visual inicialmente efetuada com dente húmido e depois secagem por 5s	Calibragem conforme as especificações do fabricante	Sonda A Sonda B
Yazicioğlu et al., 2017	Dentes isolados com rolos de algodão e depois secagem com seringa de ar	Aparelho calibrado com padrões cerâmicos	Não especificado

Legenda: DD- Dispositivo DIAGNOdent; s- segundos; mW- Milliwatt; nm- Nanómetros.

Apesar de não terem aplicado o método DIAGNOdent, Reechman et al. (2018), Mahmood et al. (2023), Yazicioğlu et al. (2017) e Bailey et al. (2009) referem ter efetuada a avaliação da superfície dentária por inspeção visual. Yazicioğlu et al. (2017) e Bailey et al. (2009) não especificaram como prepararam as amostras para inspeção visual.

Singh et al. (2016) e Yazicioğlu et al., (2017), aplicaram conjuntamente o método DIANOdent e a inspeção visual para obter uma compreensão mais completa dos efeitos da pasta CPP-ACP.

Reechman et al. (2018) e Singh et al. (2016) realizaram a profilaxia dentária com ultrassom e pedra-pomes, visando obter superfícies dentárias livres de detritos e uma maior visibilidade das lesões. Mahmood et al. (2023) aplicaram o método de isolamento relativo e secagem prévia do dente.

Os detalhes da metodologia por inspeção visual aplicada por estes autores encontram-se resumidos na tabela que se segue (cf. Tabela 5).

Tabela 5

Detalhe das técnicas de avaliação por inspeção visual aplicadas em cada investigação

Estudo (Autor, Ano)	Preparação dentária	Avaliação clínica	Pontuação	Confiabilidade (CCI)
Mahmood et al., 2023	Dentes secos e limpos com algodão e secos (5 s)	Iluminação dentária padrão	ICDAS	Não especificado
Bailey et al., 2009	Dentes limpos com algodão e secos (5s)	Avaliação clínica é realizada por 3 examinadores primeiro com o dente húmido e depois com o dente seco (jato de ar 5s).	ICDAS II	Interexaminadores: 0.80, 0.73, 0.83 Intraexaminadores: 0.92, 0.88, 0.72
Reechman et al., 2018	Profilaxia dentária com ultrassom sem pasta Secagem com jato de ar (5s)	Avaliação visual realizada por 2 examinadores usando uma lupa	ICDAS	Médio: 0,739 Ponderado: 0,788
Yazicioğlu et al., 2017	Secagem com jato de ar (5s)	Exame efetuado por 2 examinadores	ICDAS II	Não especificado
Singh et al., 2016	Profilaxia dentária com ultrassom e pasta não fluoretada	Não especificado	Pontuação (0-3)	Não especificado

Legenda: s- Segundo; ICDAS- Sistema internacional de detecção e avaliação de cárie; ICDAS II- Sistema internacional de detecção e avaliação de cárie II; CCI- Coeficiente de correlação intraclasse (valores Kappa).

A análise baseada em fotografias digitais foi realizada por Wang et al. (2023), Huang et al. (2013), Beerens et al. (2018), Llana-Puy (2013) e Robertson et al. (2011), visando a calibragem de imagens para medir com precisão a área e a intensidade das lesões. Llana-Puy (2013) e Huang et al. (2013) recortaram as fotografias para focar a análise apenas nas lesões.

Wang et al. (2023) e Llana-puy (2013) usaram o *software ImageJ (Image Processing and Analysis in Java, Washington, Estados Unidos da América)* para processar e analisar as imagens. Este *software* é considerado um método de medição confiável, muito intuitivo e fácil de usar, com total aceitação pelos pacientes (Wang et al., 2023). Huang et al. (2013) usaram o adobe o Photoshop® (Califórnia, Estados Unidos da América) para ajustar o brilho, uniformizar as cores entre os conjuntos e salvar imagens dos incisivos superiores.

Wang et al. (2023) calibraram a câmara digital, ajustada para tempo de exposição e abertura, posicionando-a perpendicularmente à superfície do dente com WSLs

Huang et al. (2013) realizaram o exame fotográfico e, posteriormente, as imagens foram

analisada por 5 especialistas e 5 não especialistas da área médico-dentária. Llana-Puy (2013) fez o mesmo com 2 examinadores - primeiro por um Médico Dentista e, por fim, por um estudante da área da Medicina Dentária. Neste mesmo estudo, o grau de melhoria das lesões foi avaliado individualmente através da utilização de uma escala visual analógica. Para cada paciente, o valor mediano dos scores da escala visual analógica em cada grupo foi selecionado para representar o percentual de melhorias.

As características da análise fotográfica executada nos diversos estudos encontra-se agrupada na tabela abaixo (cf. Tabela 6).

Tabela 6

Detalhe das técnicas de avaliação por análise fotográfica aplicadas em cada investigação

Estudo (Autor, Ano)	Calibragem e metodologia	Sistema de análise	Sistema de pontuação
Beerens et al., 2018	Fotografias intra orais	2 examinadores calibrados	ICDAS
Wang et al., 2023	Fotografias intra orais digitais (posição perpendicular em relação às WSLs). Calibrado: F=25, ISO 800 e com velocidade do obturador 1/125	ImageJ (cálculo da área total da superfície da WSL)	ICDAS A alteração visível no esmalte visível após a secagem foi excluída (Code 1)
Huang et al., 2013	Fotografias intra orais (4 ICS)	Adobe Photoshop® 5 examinadores especialistas e 5 não especialistas	Não especificado
Llana Puy, 2013	Fotografias intra orais (4 ICS)	ImageJ (cálculo da área total da superfície da WSL) 2 examinadores	Superfície total do dente em escala analógica
Robertson et al., 2011	Fotografia intra oral <i>standard</i> efetuada com luz controlada	Não especificado	ICDAS

Legenda: F– Abertura (do diafragma); WSL- *White spot lesions*; ICDAS- Sistema internacional de detecção e avaliação de cárie; ICS- Incisivos centrais superiores; ISO- *International organization for standardization*;

2.2.3. Eficiência dos métodos de remineralização para WSL: Análise comparativa

2.2.3.1. Análise da pasta CPP-ACP em comparação com flúor na remineralização das WSLs

A análise da pasta CPP-ACP comparada com o flúor foi realizada nos seguintes nove estudos: Llena-Puy (2013); Mahmood et al. (2023); Huang et al. (2013); Reechman et al. (2018); Singh et al. (2016); Karabekiroğlu et al. (2017); Yazicioğlu et al. (2017); Mishra et al. (2023) e Krithikadatta et al. (2013).

Em todos os estudos listados acima, o material CPP-ACP foi aplicado isoladamente ou em combinação com flúor (CPP-ACPF), demonstrando benefícios na remineralização das WSLs.

Cinco destes estudos (Llena-Puy, 2013; Mahmood et al., 2023; Huang et al., 2013; Reechman et al., 2018; Singh et al., 2016; Karabekiroğlu et al., 2017) apresentaram resultados eficazes. Contudo não tornaram evidente a superioridade significativa do CPP-ACP em comparação com o flúor.

Os estudos de Mahmood et al. (2023), Singh et al. (2016), Karabekiroğlu et al. (2017), Huang et al. (2013), Yazicioğlu et al. (2017), Krithikadatta et al. (2013) e Mishra et al. (2023) relataram diferenças estatísticas significativas entre os grupos testados.

Singh et al. (2016) não obtiveram valores significativos com os resultados obtidos com DIAGNOdent ($p=0,614$), enquanto que Yazicioğlu et al. (2017) também não registaram diferenças significativas com a inspeção visual ($p=1,000$). Também Reechman et al. (2018) não obtiveram diferenças estatísticas significativas entre grupos ($p=0,88$).

Todos os autores listados abaixo encontraram um benefício remineralizante da WSL com CPP-ACP, mas nenhum benefício adicional comparado ao flúor.

Singh et al. (2016) durante o seu estudo, com um período de acompanhamento de seis meses, não encontrou nenhuma diferença na comparação do CPP-ACP (Pasta MI™, EUA) com o flúor nem quando aplicado o dispositivo DIAGNOdent, nem com a inspeção visual. De igual forma, Mahmood et al. (2023), após cinquenta e seis dias de estudo, não obtiveram diferenças importantes entre os dois grupos CPP-ACP (Pasta MI™, EUA) e flúor. Reechman et al. (2018) também não detectaram alterações significativas entre MPP (Paste MI™ plus, EUA) e MIV (Verniz MI™, EUA).

O estudo de Karabekiroğlu et al. (2017) não encontrou, após três anos, diferença

significativa na comparação do CPP-ACP (Pasta MI™, EUA) com o flúor.

O estudo de Llana-Puy (2013) não demonstrou benefícios adicionais da pasta CPP-ACPF (Paste MI™ plus, EUA) em comparação com o flúor, tendo os resultados sido avaliados por cinco examinadores, incluindo especialistas e leigos. A mesma comparação foi feita por Huang et al. (2013), que obtiveram resultados insatisfatórios, fazendo uso também da autoavaliação, obtendo o resultado de 37% de remineralização.

Em oposição, três estudos encontraram benefícios adicionais do uso de CPP-ACP em comparação ao flúor.

O estudo de Yazicioğlu et al. (2017) evidenciou que, após quatro semanas, a pasta CPP-ACPF (Paste MI™ plus, EUA) teve um efeito remineralizante nas WSLs. Mishra et al. (2023), com o seu estudo de doze meses, observaram que o CPP-ACP (Pasta MI™, EUA) promove a remineralização das WSLs. Os autores relataram que o CPP-ACPF (Paste MI™ plus, EUA) apresentou uma maior regressão das lesões.

Também Krithikadatta et al. (2013) mostraram que as lesões tratadas com o CPP-ACP (Pasta MI™, EUA) tiveram uma regressão maiores que aquelas nas quais foi aplicado o flúor. Embora o CPP-ACPF tenha mostrado resultados satisfatórios, não foram superiores ao CPP-ACP aplicado isoladamente.

Os resultados desta comparação encontram-se resumidos e associados aos autores nas tabelas abaixo (cf. Tabela 7).

Tabela 7

Resultados e conclusões do grupo de intervenção (CPP-ACP e CPP-ACPF) em comparação com o controlo (flúor) (continua nas páginas seguintes)

Estudo (Autor, Ano)	Método de avaliação	Resultados	Conclusão
Singh et al., 2016	DIAGNOdent com fluorescência a laser;	DIAGNOdent Gr.1: p= 0,744 Gr.3: p= 0,614 Gr.3: 100.64 ± 42.33 Gr.1: 118.71 ± 46.46	A adição de verniz fluoretado com CPP-ACPF (Paste MI™ plus, EUA), juntamente com o uso diário de dentífrico fluoretado, não mostrou nenhum benefício adicional no processo de remineralização das WSL pós-ortodônticas
	Inspeção visual (pontuação 0-3) <i>Follow-up</i> 6 meses	Inspeção visual Gr.1: p= 0,078 Gr.3: p= 0,008 Gr.1: 06.14 ± 5.24 Gr.3: 07.71 ± 7.66	
Yazicioğlu et al., 2017	DIAGNOdent com fluorescência a laser (pontuação 1-4)	DIAGNOdent Gr.1/3: p < 0.001 Gr.2/4: p > 0,05 Gr.1/3: 2.82±2.77; 3.22±2.85 Gr. 2/4: 6.75±3.42; 10.22±5.14	Verificou-se que o uso de MPP (Paste MI™ plus, EUA) teve um efeito remineralizante nas WSLs
	Inspeção visual (ICDAS) <i>Follow-up</i> 4 semanas	Inspeção visual p= 1,000 Gr.1/3: 2; 29 Gr.2/4: 16; 29	
Reechman et al., 2018	Inspeção visual (ICDAS) <i>Follow-up</i> 12 meses	p= 0.88 Gr.1: 22.3 ± 5.9 Gr.2: 22.6 ± 4.9	O uso diário de MPP (Paste MI™ plus, EUA) e a aplicação trimestral de MIV (Verniz MI™, EUA) do fluor, não demonstraram diferenças estatísticas significativas.

Legenda: WSL- *White spot lesions*; Gr- Grupo; ICDAS- Sistema internacional de deteção e avaliação de cárie; MPP- Paste MI™ plus; MIV- Verniz MI™ EUA

Tabela 7

Resultados e conclusões do grupo de intervenção (CPP-ACP e CPP-ACPF) em comparação com o controlo (flúor) (continua nas páginas seguintes)

Estudo (Autor, Ano)	Método de Avaliação	Resultados	Conclusão
Krithikatta et al., 2013	DIAGNOdent com avaliação clínica <i>Follow-up</i> 30 dias	Gr.1- Gr.2 -Gr.3: p: < 0,0001 Gr.1: 6.87 ± 1.90; Gr.2: 7.33 ± 1.80; Gr.3: 10.47 ± 4.10	O CPP-ACPF (Paste MI™ plus, EUA) não apresentou vantagens significativas sobre o uso de CPP-ACP sozinho na remineralização de lesões oclusais. No entanto, o colutório demonstrou ser menos eficaz do que o uso de CPP-ACP (Pasta MI™, EUA)
Karabekiroğlu et al., 2017	DIAGNOdent com fluorescência a laser <i>Follow-up</i> 3 anos	Entre T1 e T2 p < 0,001 Entre Gr.1/2: p= 0,006 Gr.1: 4.76±2.48 Gr.2: 8.20±4.38	O CPP-ACP (Pasta MI™, EUA) não foi mais eficaz do que o dentífrico fluoretado na atenuação do aparecimento de WSLs.
Mishra et al., 2023	DIAGNOdent com fluorescência a laser <i>Follow up</i> 12 meses	Valor p ≤ 0,05 Gr.5: 7.8 Gr.4: 10,13 Gr.1: 16.4	O uso de CPP-ACP (Pasta MI™, EUA) e o uso de MPP (Paste MI™ plus, EUA) mostraram-se úteis na promoção da remineralização em comparação aos cuidados ambulatoriais, mas o MPP foi mais eficaz
Mahmood et al., 2023	Inspeção visual (ICDAS) <i>Follow-up</i> 56 dias	Dia 15 Gr1/2: p= 0,001 Dia 34 Gr1/2: p= 0,095 Dia 56: Gr1/2: p= 0,001 Gr1: 2.23+0.75 Gr2: 1.16+0.40	Embora eficaz, não há evidência clínica de superioridade da pasta CPP-ACP (Pasta MI™, EUA).

Legenda: WSL- *White spot lesions*; Gr- Grupo; CI- Intervalo de confiança; ICDAS- Sistema internacional de deteção e avaliação de cárie; CPP- ACP- Fosfopeptídeo-Fosfato de Cálcio Amorfo de Caseína; NAF- Fluoreto de sódio; MPP- Paste MI™ plus

Tabela 7

Resultados e conclusões do grupo de intervenção (CPP-ACP e CPP-ACPF) em comparação com o controlo (flúor) (continua nas páginas seguintes)

Estudo (Autor, Ano)	Método de Avaliação	Resultados	Conclusão
Liéna-Puy, 2013	Análises fotográfica (ImageJ <i>software</i>)	Painel especialistas: Gr.1: 21,1% Gr.3: 27,3% Painel leigo: Gr.1: 29,4% Gr.3: 25,4%	Nenhuma diferença fundamental entre MPP (Paste MI™ plus, EUA) em comparação com o uso de dentífrico na melhoria do WSL
	(<i>Follow-up 8 semanas</i>)	Não há significância entre grupos Valo p não referido	
Huang et al., 2013	Análises fotográfica	Especialistas: Gr.1 (21%) Gr.3 (25%) Painel leigo Gr.1(29%) Gr.3 (25%)	Não se encontraram diferenças na eficácia entre o MPP (Paste MI™ plus, EUA) e um dentífrico tradicional no tratamento de WSLs
	(<i>Follow-up 8 semanas</i>)	Autoavaliação G1- G2 - G3: (37%) P= 0.025	

Legenda: WSL- *White spot lesions*; Gr- Grupo; ICDAS- Sistema internacional de deteção e avaliação de cárie; CPP-ACP- Fosfopeptídeo-Fosfato de Cálcio Amorfo de Caseína; MPP- Paste MI™ plus;

2.2.3.2. Análise da pasta CPP-ACP em comparação com o placebo na remineralização das WSLs

O CPP-ACP comparado com o placebo foi analisado pelos seguintes quatro estudos: Bailey et al. (2009); Wang et al. (2023); Beerens et al. (2018); Robertson et al. (2011).

Houve resultados satisfatórios nos estudos de Bailey et al. (2009) e Robertson et al. (2011) e nenhum resultado significativo no estudo de Beerens et al. (2018) e Wang et al. (2023).

Não foi encontrada significância entre os grupos no estudo de Bailey et al. (2009) ($p=0,16$) e Robertson et al. (2011), enquanto que nos estudos de Wang et al. (2023) e Beerens et al. (2018) foram observadas diferenças significativas ($p= 0,001$ em ambos).

De acordo com o estudo de Bailey et al. (2009) houve uma diminuição satisfatória nas WSLs após doze semanas, Os autores relataram uma regressão da lesão de 149 lesões (72%) com a aplicação de CPP-ACP (Pasta MI™, EUA) teve uma Regressão de 149 lesões (72%), em comparação com o placebo (58,7%).

Robertson et al. (2011) relataram que o material CPP-ACPF (Paste MI™ plus, EUA) apresenta potencial remineralizante, indicando uma diminuição de 44,8% em comparação com o placebo (43.1 %).

Enquanto Wang et al. (2023) realizaram um estudo aplicando diferentes materiais remineralizantes, incluindo CPP-ACP (Pasta MI™, EUA) tendo observado efeitos satisfatórios mas não significativamente superiores aos do placebo.

Também Beerens et al. (2018), num estudo de doze meses, apresentaram os resultados obtido por dois examinadores e não encontraram melhorias significativas nas lesões após a aplicação de CPP-ACPF (Paste MI™ plus, EUA) comparada ao placebo.

Os resultados da comparação com o placebo estão agrupados para cada autor na tabela abaixo (cf. Tabela 8).

Tabela 8*Resultados e conclusões do grupo de intervenção (CPP-ACP e CPP-ACPF) em comparação com o controlo (Placebo)*

Autor (Autor, Ano)	Método de Avaliação	Resultados	Conclusão
Bailey et al., 2009	Inspeção visual (ICDAS)	P= 0,16 Gr.1: 149 (72%) Gr.2: 118 (58,7%)	O número das WSLs pós-ortodônticos diminuiu significativamente em comparação com o placebo
	<i>Follow-up</i> 12 semanas		
Robertson et al., 2011	Análise fotográfica (ICDAS)	Valor p não referido Gr.1: 80 (- 44.8%) Gr.2: 166 (+43.1 %)	O uso do MPP (Paste MI™ plus, EUA) reduziu o número de WSLs.
	<i>Follow-up</i> 3 meses		
Beerens et al., 2018	Análise fotográfica (ICDAS)	P < 0,001 Gr.1: 444 Gr.2: 426	O uso de MPP (Paste MI™ plus, EUA) em pacientes ortodônticos com manchas brancas não levou a melhorias significativas nessas lesões
	<i>(Follow-up</i> 12 meses)		
Wang et al., 2023	Análise fotográficas (imageJ image)	p < 0,001 Gr.1: 17.43 ± 9.31 Gr.2: 17.87 ± 7.07	O uso de dentífrico fluoretado, com ou sem CPP-ACP (Pasta MI™, EUA) demonstrou efeitos terapêuticos
	<i>(Follow-up</i> 12 meses)		

Legenda: WSL- *White spot lesions*; Gr- Grupo; ICDAS- Sistema internacional de deteção e avaliação de cárie; CI- Intervalo de Confiança; CPP-ACP- Fosfopeptídeo-Fosfato de Cálcio Amorfo de Caseína; MPP- Paste MI™ plus

2.2.3.3. Análise da pasta CPP-ACP em comparação com resina infiltrante na remineralização das WSLs

A comparação com a resina infiltrante foi avaliada por um estudo (Baafif et al., 2020), tendo sido encontrados melhores resultados para a pasta CPP-ACPF (Paste MI™ Plus, EUA) em comparação com os resultados obtidos após a aplicação de resina infiltrante ($p < 0.001$).

Os resultados da comparação estão apresentados na tabela abaixo (cf. Tabela 9).

Tabela 9

Resultados e conclusões do grupo de intervenção (CPP-ACP e CPP-ACPF) em comparação com o controlo (ICON®)

Estudo (Autor, Ano)	Método de Avaliação	Resultados	Conclusão
Baafif et al., 2020	DIAGNOdent com fluorescência a laser <i>Follow-up</i> 12 meses	$P < 0.001$ Gr.1: 5.893 ± 1.286 Gr.2: 9.607 ± 2.283	Tanto o ICON® (DMG, Alemanha), quanto o CPP-ACPF (Paste MI™ plus, EUA) foram eficazes no tratamento de WSL, contudo a pasta CPP-ACPF foi mais eficaz

Legenda: WSL- *White spot lesions*; Gr- Grupo; CPP-ACPF- Fosfato de Cálcio Amorfo de Caseína Fosfopeptídeo com Flúor; ICON®- Resina Infiltrante; DMG- *Dental Milestones Guaranteed*

2.3. Discussão

Com o desenvolvimento contínuo de novos produtos para prevenir WSL, surgiu o interesse em produtos capazes de libertarem substâncias ativas durante os processos de desmineralização e remineralização. Foi demonstrado que produtos contendo CPP-ACP, derivados da caseína do leite, promovem eficazmente a remineralização de lesões cariosas (Phiton et al., 2019).

O potencial do CPP-ACP na prevenção da desmineralização do esmalte e na promoção da remineralização das lesões tem sido destacado através de vários estudos. Este composto biocerâmico foi testado em modelos animais, modelos *in vitro*, modelos humanos *in situ* e estudos clínicos, todos mostrando resultados promissores relativamente à sua eficácia (Abdullah & John, 2016).

Nesta revisão sistemática a eficácia do CPP-ACP e, adicionalmente, do CPP-ACPF foi avaliada em comparação com outros materiais como produtos fluoretados, resina infiltrante (ICON®) e, por vezes, com placebos. Foram selecionados artigos *in vivo*, principalmente ensaios clínicos randomizados.

Os quatorze estudos incluídos nesta revisão revelam que o material biocerâmico CPP-ACP é geralmente eficaz na remineralização de WSL, com alguns estudos mostrando resultados significativamente melhores comparativamente ao flúor, ao placebo e à resina infiltrante. No entanto nem todos os estudos apresentam resultados significativamente superiores aos observados nos grupos de controlo. De fato, os resultados parecem ser variáveis.

Quanto à eficácia deste material em comparação com o flúor, os estudos incluídos demonstraram existir resultados contraditórios. Llana-Puy (2013) e Yazicioğlu et al. (2017) realizaram estudos randomizados, recorrendo a análise fotográfica para o primeiro autor e DIAGNOdent e inspeção visual para o segundo. Em ambas as investigações foram comparadas a pasta MPP com dentífricos fluoretados, tendo sido obtidos resultados insatisfatórios em relação ao objetivo traçado para o estudo de Llana-Puy (2013). Em contraste, embora o estudo de Yazicioğlu et al. (2017) tenha durado apenas 4 semanas, os autores obtiveram bons resultados, demonstrando que o CPP-ACP possui efeito remineralizante ($p < 0,001$).

Não obstante, o estudo de Beerens et al. (2010), que não foi incluído na nossa pesquisa, comparou o CPP-ACPF com o flúor e foram obtidos resultados negativos relativamente ao processo de remineralização pelo material biocerâmico.

De acordo com alguns estudos, verificou-se que a pasta MI Paste® Plus, em comparação com a pasta MI Paste®, tem um maior benefício terapêutico. No entanto, o verniz MI provou ser mais eficaz do que o flúor quando aplicado isoladamente (Imani et al., 2019; Nadar et al., 2022).

Os resultados do trabalho conduzido por Mishra et al. (2023) sugerem que, em pacientes com alto risco de cárie dentária, o uso concomitante de CPP-ACP e flúor poderia oferecer vantagens significativas na manutenção da saúde oral durante o tratamento ortodôntico. Em particular foi examinado o efeito de diferentes regimes de tratamento na remineralização de WSLs em pacientes submetidos a tratamentos ortodônticos por um período prolongado (12 meses). Utilizando o DIAGNOdent com fluorescência a laser

para monitorizar alterações nas lesões, os grupos nos quais foi aplicado CPP-ACP (Grupo 4) e CPP-ACPF (Grupo 5), mostraram uma redução significativa na desmineralização e uma promoção da remineralização (Mishra et al., 2023).

Em oposição, os resultados do estudo *in vitro* conduzido por Metha et al. (2013) mostraram que tanto o CPP-ACP quanto o CPP-ACFP produziram remineralização significativa nas lesões artificiais em comparação com saliva artificial ($p < 0,001$). No entanto, ao comparar o efeito remineralizante do CPP-ACP com o do CPP-ACFP, não surgiu nenhuma diferença significativa entre os dois.

Por outro lado, o estudo de Krithikadatta et al. (2013) examinou a eficácia do CPP-ACP aplicado isoladamente e em combinação com o flúor, juntamente com um colutório (0,5% NaF), na remineralização de WSL oclusais durante um período de tratamento mais curto (30 dias). Usando o DIAGNOdent e análise clínica, os autores observaram que a combinação de CPP-ACP e flúor não mostrou vantagens significativas sobre o uso de CPP-ACP isolado na promoção da remineralização da lesão. Além disso, destacaram que o colutório (0,5% NaF) foi menos eficaz que o CPP-ACP (Krithikadatta et al., 2013).

Por sua vez, Huang et al. (2013) não encontraram resultados que levassem a concluir a superioridade do CPP-ACPF relativamente ao flúor. O mesmo se verificou na investigação de Reechman et al. (2018).

Apesar disso, outros estudos afirmam que agentes contendo flúor e/ou CPP-ACP apresentam maior eficácia na prevenção e tratamento de WSL, ao mesmo tempo que oferecem os benefícios adicionais da suplementação de flúor (Rajendran et al., 2022). A inclusão do CPP-ACP melhora a absorção do flúor pela placa dentária, contribuindo ainda mais para a remineralização do esmalte (Reechman et al., 2018).

Outros três estudos nesta revisão analisaram a pasta CPP-ACP com flúor e os resultados destacam diferentes abordagens na gestão e tratamento de WSLs pós-ortodônticas. Singh et al. (2016) exploraram a eficácia das combinações de tratamentos, destacando resultados significativos para o tratamento com verniz fluoretado e CPP-ACP.

Mahmood et al. (2023) compararam diretamente o CPP-ACP com uma pasta com alto teor de flúor, mostrando melhorias significativas no grupo CPP-ACP, em alguns períodos de avaliação, mas sem superioridade geral ao longo do período de tratamento (56 dias). Karabekiroğlu et al. (2017) também destacaram que, apesar das melhorias iniciais com o CPP-ACP, o tratamento com dentífrico fluoretado com baixa concentração de flúor foi

igualmente eficaz na prevenção do aparecimento de novas lesões após 36 meses.

Em oposição, Agnihotri et al. (2012) realizaram um estudo *in vitro* em pré-molares criando WSLs artificiais e os resultados indicaram claramente que os materiais preventivos utilizados durante o tratamento ortodôntico fixo, incluindo aqueles contendo CPP-ACP, inibem a desmineralização do esmalte ao redor dos *brackets* ortodônticos. Os resultados do estudo *in vivo* de Bröchner et al. (2011) estão de acordo com este último, indicando que o tratamento tópico de WSLs com agente contendo CPP-ACP levou a uma redução significativa na fluorescência e na área de 58% das lesões após quatro semanas. No entanto, a magnitude da melhoria não foi maior do que a regressão natural observada com o uso diário de dentífrico fluoretado, sugerindo que, embora o CPP-ACP possa ser eficaz na gestão de WSLs pós-ortodôntica, o seu efeito não é significativamente diferente do uso regular de dentífrico fluoretado (Bröchner et al., 2011).

Em suma, enquanto o CPP-ACP mostra potencial como uma alternativa viável ao flúor em dentífricos diários para a remineralização do esmalte, a combinação de CPP-ACP com flúor parece oferecer um efeito sinérgico mais robusto na manutenção da saúde oral, especialmente em populações de alto risco para cárie dentária e durante tratamentos ortodônticos prolongados.

Nesta revisão sistemática também foi examinada a eficácia do CPP-ACP em comparação com o placebo. Os resultados obtidos nesta análise foram incertos e inconclusivos.

O estudo de Bailey et al. (2009) mostrou que a maioria das WSLs tendem a regredir ou permanecer estáveis em 12 semanas, no entanto, esse efeito não foi observado quando aplicado o tratamento placebo.

O estudo de Wang et al. (2023) examinou a eficácia de diferentes tratamentos na redução das WSLs em pacientes ortodônticos, e os resultados mostraram que, tanto no grupo experimental (CPP-ACP) como no grupo controle (placebo), verificaram-se melhorias significativas ($p < 0,001$). Os autores também indicam que, embora todos os tratamentos tenham contribuído para a redução das WSLs, não houve diferença significativa entre o CPP-ACP e o placebo (Wang et al., 2023).

Beerens et al. (2018) mostraram que o uso de MPP não levou a melhorias significativas nas WSL em pacientes ortodônticos em comparação ao placebo. Uma justificação para estes resultados pode ser a composição da saliva que atua como um remineralizante natural devido às suas propriedades e ao depósito de minerais no esmalte dentário (Singh

et al., 2016).

Ao contrário dos estudos analisados anteriormente, a investigação de Robertson et al. (2011) demonstrou que o uso do MI Paste® Plus, durante o tratamento ortodôntico, reduz significativamente o número de WSLs.

No grupo tratado com CPP-ACPF (MI Paste® Plus), o número de lesões diminuiu de 145 para 80, representando uma redução de 44,8%. Em contrapartida, o grupo controle tratado com pasta placebo, apresentou um aumento do número de lesões (aumento de 43,1%). Estes resultados mostraram que o grupo tratado com CPP-ACPF apresentou uma redução significativa nas WSLs, confirmando a eficácia do CPP-ACPF como tratamento ativo em comparação com nenhum tratamento (Robertson et al., 2011).

O estudo *in vitro* de Thierens et al. (2019) também demonstrou a eficácia do CPP-ACP e do CPP-ACPF na promoção da remineralização de WSLs. Estes dois agentes reduziram significativamente o volume e a profundidade das lesões, ao mesmo tempo que aumentaram o conteúdo mineral. O CPP-ACP, em particular, alcançou resultados notáveis, destacando o seu potencial em tratamentos dentários que visem prevenir a desmineralização (Thierens et al., 2019).

No estudo de Oliveira et al. (2014) foram analisados produtos placebo, MPP e MIV. De acordo com este estudo, o CPP-ACPF apresentou melhor desempenho que o CPP-ACP aplicado isoladamente, mas não atingiu os níveis de remineralização do dentífrico fluoretado (1,1% NaF). No entanto, ofereceu um benefício adicional em relação ao placebo ao demonstrar a eficácia da combinação de CPP-ACP e flúor.

Ma et al. (2019) defendem que mais estudos deveriam ser realizados com o objetivo de remover o fator confundidor representado pelo produto fluoretado. A terapia com flúor tem sido considerada o tratamento não invasivo padrão para lesões cáries precoces, devido à sua capacidade de promover a remineralização do esmalte dentário e inibir a progressão das lesões cáries. Contudo, apesar dos seus benefícios, o uso do flúor apresenta vários inconvenientes que não podem ser ignorados. Um dos principais problemas é a biotoxicidade, que pode resultar do uso excessivo ou inadequado de flúor, podendo ter efeitos adversos significativos à saúde. Um exemplo desse efeito é a fluorose dentária, condição que causa descoloração e manchas no esmalte dentário. Além disso de acordo com Ma e colaboradores, o CPP-ACP oferece as vantagens de preservar ao máximo a substância dentária e ter grande aceitação pelos pacientes, garantindo um nível

de segurança extremamente elevado. No entanto, este produto não é isento de riscos, tendo sido relatados casos de reações alérgicas (Ma et al., 2019).

Existem materiais naturais como o pó de pérola que, de acordo com o estudo de El-Sherif et al. (2022), demonstrou uma eficácia de remineralização comparável à do CPP-ACP.

Para obter uma visão mais ampla de como e em que nível o CPP-ACP foi eficiente, esta revisão sistemática também incluiu estudos que o comparam com a resina infiltrante.

No estudo realizado por Baafif et al. (2020), usando o DIAGNOdent com fluorescência a laser, os tratamentos ICON® e CPP-ACPF demonstraram ser eficazes no tratamento de WSLs durante o período de 12 meses. No entanto, os resultados indicaram claramente que a pasta CPP-ACPF apresentou maior capacidade de melhorar a gravidade das lesões em comparação ao tratamento com ICON® ($p < 0.001$). A capacidade superior do CPP-ACPF em promover a remineralização pode ser atribuída à sua formulação que, por sua vez, promove a libertação ativa de substâncias durante os processos de desmineralização e remineralização do esmalte dentário (Baafif et al., 2020).

Em contraste, um estudo *in vitro* que analisou a mudança de cor após o tratamento com resina infiltrante, mostrou uma melhoria significativa após um único procedimento. Por outro lado, o uso de CPP-ACP não resultou em alterações significativas, mesmo após o período de 8 semanas, e, assim, a infiltração da superfície da lesão de cárie com resina mostrou-se superior ao tratamento com CPP-ACP (Pintanon et al., 2016).

É importante ressaltar que, segundo alguns estudos, a simulação exata e objetiva dos aspetos biológicos das WSLs é complexa e não pode de ser realizada de forma adequada *in vitro* (Soares et al., 2017).

O presente trabalho permitiu observar que o CPP-ACP demonstra maior eficácia em estudos *in vivo* com períodos de acompanhamento de curto prazo. No entanto, a maioria das pesquisas de longo prazo revela uma menor eficácia desse material na remineralização de lesões de mancha branca.

De acordo com esta conclusão, estão os estudos de Reechman et al. (2018), Beerens et al. (2018) e Mishra et al. (2023) que mostram que, num período de 12 meses, o material não resultou em nenhuma alteração significativa quando comparado ao grupo controlo. De igual forma, também se podem mencionar os trabalhos efetuados por Singh et al. (2016), de 5 meses, e o de Karabekiroğlu et al. (2017) com duração de 3 anos.

Em oposição, alguns estudos defendem a tese oposta, ou seja, que a aplicação de CPP-ACP resulta numa boa remineralização em curto ou médio tempo, tais como Krithikadatta et al. (2013), com 30 dias de análise, Bailey et al. (2009) e Robertson et al. (2011) que conduziram o estudo por 12 semanas, e, finalmente, Yazicioğlu et al. (2017) que conduziram a investigação durante 4 semanas.

Embora as recentes melhorias nas técnicas de detecção precoce de cárie tenham reduzido o tempo necessário para medir as alterações de desmineralização e remineralização, as evidências de estudos de CPP-ACP e outros agentes preventivos de cárie indicam que é necessário um período de monitorização de pelo menos três meses para avaliar completamente os seus efeitos e a sua segurança (Li et al., 2014).

De acordo com os resultados da presente revisão, seria altamente aconselhável ampliar os estudos *in vivo* de longo prazo para avaliar os efeitos contínuos e a sustentabilidade da eficácia do CPP-ACP. É fundamental que estes estudos se aprofundem na eficácia do CPP-ACP não apenas em comparação com métodos tradicionais como o flúor, mas também em comparação com técnicas mais recentes.

Salienta-se que a escolha de um método de avaliação influencia significativamente o resultado obtido, dado que numerosos parâmetros de avaliação podem fornecer uma análise aprofundada do desempenho do CPP-ACP em termos de conformidade, aparência estética e restauração funcional, todos essenciais no contexto da Medicina Dentária conservadora (Ma et al., 2019).

Diferentes metodologias têm sido utilizadas na detecção de WSLs em estudos anteriores (Li et al., 2014). Os resultados dos estudos analisados nesta revisão foram apresentados por meio do DIAGNOdent, fotografias intraorais e *scores* ICDAS.

A repetibilidade de tais metodologias permanece limitada e, recentemente, foram introduzidos dispositivos baseados em fluorescência para detecção precoce de lesões de cárie, incluindo o sistema de fluorescência a laser DIAGNOdent (Li et al., 2014).

O sistema DIAGNOdent foi aplicado nos estudos de Krithikadatta et al. (2013) Karabekiroğlu et al. (2017), Mishra et al. (2023), Singh et al. (2016) Yazicioğlu et al. (2017) e Baafif et al. (2020) demonstrando alto grau de especificidade e sensibilidade na detecção de lesões cariosas limitadas ao esmalte. No entanto, apresenta menor sensibilidade na detecção de lesões oclusais de cárie iniciais (Krithikadatta et al., 2013).

Estudos de Wang et al. (2023), Huang et al. (2013), Beerens et al. (2018), Liena-Puy

(2013) e Robertson et al. (2011) usaram fotografias intraorais digitais para calibrar com precisão a área e intensidade das lesões. Este método permite uma análise detalhada e repetível das lesões ao longo do tempo, comparando as condições iniciais com os acompanhamentos.

A avaliação visual foi utilizada por Reechman et al. (2018), Mahmood et al. (2023) Yazicioğlu et al. (2017) e Bailey et al. (2016) recorrendo aos critérios ICDAS para determinar o grau de remineralização das lesões. Este método baseia-se na observação direta de lesões de cárie e na classificação de acordo com um sistema de pontuação predefinido. O diagnóstico de WSLs utilizando técnicas tradicionais, como o exame visual, provou ser ineficaz e impreciso (Yazicioğlu et al., 2017).

A implementação de métodos de avaliação padronizados deve ser considerada em estudos futuros para identificar o curso das lesões de mancha branca e obter resultados mais confiáveis sobre a eficácia do material. Além disso, e considerando o aumento da eficácia do CPP-ACP quando combinado com outros materiais, seria benéfico que estudos futuros investigassem tratamentos remineralizantes adicionais que possam ser combinados com fosfato de cálcio amorfo. Esta abordagem poderá potencializar ainda mais a ação do CPP-ACP, melhorando significativamente o processo de remineralização do esmalte dentário e oferecendo soluções mais eficazes no tratamento e prevenção da cárie dentária.

Esta revisão sistemática apresenta algumas limitações, pois não foram analisadas características dos indivíduos, como a etnia e aspetos socioeconómicos e culturais, sendo importante que estas particularidades sejam incluídas nas investigações para obter resultados mais completos.

Em geral apoia-se o uso do CPP-ACP em diversas condições clínicas, oferecendo aos profissionais de Medicina Dentária uma opção adicional para o tratamento de lesões cáries precoces com ação exclusiva sobre o esmalte superficial e não sobre cáries cavitadas. A comparabilidade entre o CPP-ACP e o flúor permite que os profissionais escolham com base nas preferências pessoais ou específicas do paciente.

A superioridade do CPP-ACP em relação a materiais como o ICON® e a tratamentos placebo (como dentífricos não fluoretados) confirma a sua utilidade como produto remineralizante ativo.

3. CONCLUSÃO

O CPP-ACP é, atualmente, um dos principais tratamentos disponíveis para WSLs, que se tornam cada vez mais comuns, especialmente na presença de má higiene oral ou após tratamentos ortodônticos. A sua fórmula, com a presença do complexo de caseína, tem demonstrado um poder significativo na remineralização de lesões superficiais do esmalte. Quando associado ao flúor o efeito obtido aparenta ser maior, oferecendo assim uma alternativa promissora para a prevenção e tratamento da cárie dentária.

No entanto, há uma inconsistência nos resultados quando comparado com a aplicação isolada de flúor, com alguns estudos apontando uma superioridade do CPP-ACP, enquanto outros não encontraram diferenças significativas. Esse contraste pode estar relacionado com diferentes metodologias aplicadas nos diversos estudos, aos métodos de avaliação utilizados e aos variáveis períodos de acompanhamento.

Comparativamente aos efeitos obtidos através de tratamentos placebo, o CPP-ACP também mostrou resultados variados, embora a maioria dos estudos sugira a sua superioridade, destacando a necessidade de mais estudos para elucidar esses achados. Ainda, a comparação do seu efeito com o obtido através da aplicação de resina infiltrante ICON® mostrou-se a favor do CPP-ACP (com adição de flúor).

Estudos de curto prazo tendem a mostrar resultados mais favoráveis para o CPP-ACP, enquanto pesquisas de longo prazo revelam uma menor eficácia em alguns casos.

A variabilidade nos resultados dos estudos atuais destaca a necessidade de mais pesquisas padronizadas e de períodos de acompanhamento mais longos para confirmar a eficácia do CPP-ACP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdullah, Z., & John, J. (2016). Minimally Invasive Treatment of White Spot Lesions— A Systematic Review. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 14(3), 197–205. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a35745>
- Agnihotri, Y., Pragada, N., Patri, G., & Thajuraj, P. (2012). The Effect of CPP-ACP on Remineralization of Artificial Caries like lesions: An Invitro study. *IJMD*, 2.
- Azizi, Z. (2015). Management of White Spot Lesions Using Resin Infiltration Technique: A Review. *Open Journal of Dentistry and Oral Medicine*, 3(1), 1–6. <https://doi.org/10.13189/ojdom.2015.030101>
- Baafif, H. A., Alibrahim, I. F., Alotaibi, S. H., Alharbi, H. G., Shubaily, M. N., & Wahdan Elkwehy. (2020). The efficacy of resin infiltrant and casein phosphopeptide–amorphous calcium fluoride phosphate in treatment of white spot lesions (comparative study). *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 10(4), 438–438. https://doi.org/10.4103/jispcd.jispcd_483_19
- Bailey, D. L., Adams, G. G., Tsao, C. E., Hyslop, A., Escobar, K., Manton, D. J., Reynolds, E. C., & Morgan, M. V. (2009). Regression of Post-orthodontic Lesions by a Remineralizing Cream. *Journal of Dental Research*, 88(12), 1148–1153. <https://doi.org/10.1177/0022034509347168>
- Beerens, M. W., Ten Cate, J. M., Buijs, M. J., & Van Der Veen, M. H. (2018). Long-term remineralizing effect of MI Paste Plus on regression of early caries after orthodontic fixed appliance treatment: A 12-month follow-up randomized controlled trial. *European Journal of Orthodontics*, 40(5), 457–464. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjx085>
- Beerens, M. W., Van Der Veen, M. H., Van Beek, H., & Ten Cate, J. M. (2010). Effects of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate paste on white spot lesions and dental plaque after orthodontic treatment: a 3-month follow-up. *European Journal of Oral Sciences*, 118(6), 610–617. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2010.00780.x>
- Boyd, R. L. (1993). Comparison of three self-applied topical fluoride preparations for control of decalcification. *The Angle Orthodontist*, 63(1), 25–30. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(1993\)063<0025:COTSTF>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(1993)063<0025:COTSTF>2.0.CO;2)
- Bröchner, A., Christensen, C., Kristensen, B., Tranæus, S., Karlsson, L., Sonnesen, L., & Twetman, S. (2010). Treatment of post-orthodontic white spot lesions with casein phosphopeptide-stabilised amorphous calcium phosphate. *Clinical Oral Investigations*, 15(3), 369–373. <https://doi.org/10.1007/s00784-010-0401-2>
- Cosma, L. L., Şuhani, R. D., Mesaroş, A., & Badea, M. E. (2019). Current treatment modalities of orthodontically induced white spot lesions and their outcome – a literature review. *Medicine and Pharmacy Reports*, 92(1), 25–30. <https://doi.org/10.15386/cjmed-1090>
- Dikmen, B. (2015). Icdas II criteria (international caries detection and assessment system). *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 49(3), 63–72. <https://doi.org/10.17096/jiufd.38691>

- Ekstrand, K., Gimenez, T., Ferreira, Fernanda R., Mendes, Fausto M., & Braga, Mariana M. (2018). The International Caries Detection and Assessment System – ICDAS: A Systematic Review. *Caries Research*, 52(5), 406–419. <https://doi.org/10.1159/000486429>
- Elahe Gholamrezayi, Yazarloo, S., Amir Hossein Mirhashemi, & Arab, S. (2023). Systematic review of preventive and treatment measures regarding orthodontically induced white spot lesions. *Dental and Medical Problems*, 60(3), 527–535. <https://doi.org/10.17219/dmp/140964>
- El-Sherif, S. A., Shaalan, O. O., Hamza, N. K., & Baz, M. A. E. (2022). Remineralization Potential Of Pearl Powder Compared To Casein Phosphopeptide Amorphous Calcium Phosphate On Enamel White Spot Lesions (Randomized Clinical Trial). *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 6062–6071. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S09.723>
- Falci, S. G. M., & Marques, L. S. (2015). CONSORT: When and how to use it. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 20(3), 13–15. <https://doi.org/10.1590/2176-9451.20.3.013-015.ebo>
- Gangadharamurthy Nadar, B., Yavagal, P., Velangi, C., Yavagal, C., & Basavaraj, S. (n.d.). Efficacy of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate varnish in remineralizing white spot lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dental Research Journal*, 1. Retrieved April 15, 2024
- Gomez, J. (2015). Detection and diagnosis of the early caries lesion. *BMC Oral Health*, 15 Suppl 1(Suppl 1), S3. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-15-S1-S3>
- Güçlü, Z. A., Alaçam, A., & Coleman, N. J. (2016). A 12-Week Assessment of the Treatment of White Spot Lesions with CPP-ACP Paste and/or Fluoride Varnish. *BioMed Research International*, 2016, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/8357621>
- Huang, G. J., Roloff-Chiang, B., Mills, B. E., Shalchi, S., Spiekerman, C., Korpak, A. M., Starrett, J. L., Greenlee, G. M., Drangsholt, R. J., & Matunas, J. C. (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), 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.09.007>
- Imani, M., Safaei, M., Afnaniesfandabad, A., Moradpoor, H., Sadeghi, M., Golshah, A., Sharifi, R., & Mozaffari, H. (2019). Efficacy of CPP-ACP and CPP-ACPF for Prevention and Remineralization of White Spot Lesions in Orthodontic Patients: a Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. *Acta Informatica Medica*, 27(3), 199. <https://doi.org/10.5455/aim.2019.27.199-204>
- Indrapriyadharshini, K., Madan Kumar, P. D., Sharma, K., & Iyer, K. (2018). Remineralizing potential of CPP-ACP in white spot lesions—A systematic review. *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research*, 29(4), 487–496. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_364_17
- Krithikadatta, J., Fredrick, C., Abarajithan, M., & Kandaswamy, D. (2013). Remineralisation of occlusal white spot lesion with a combination of 10% CPP-ACP and 0.2% sodium fluoride evaluated using Diagnodent: A pilot study. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 11(2), 191–196. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a29736>

- Karabekiroğlu, S., Ünlü, N., Küçükyılmaz, E., Şener, S., Botsali, M. S., & Malkoç, S. (2017). Treatment of post-orthodontic white spot lesions with CPP-ACP paste: A three year follow up study. *Dental Materials Journal*, 36(6), 791–797. <https://doi.org/10.4012/dmj.2016-228>
- Lazar, L., Vlasa, A., Beresescu, L., Bud, A., Lazar, A. P., Matei, L., & Bud, E. (2023). White Spot Lesions (WSLs)-Post-Orthodontic Occurrence, Management and Treatment Alternatives: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(5), 1908. <https://doi.org/10.3390/jcm12051908>
- Li, J., Xie, X., Wang, Y., Yin, W., Antoun, J. S., Farella, M., & Mei, L. (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), 769–777. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.03.015>
- Llena-Puy, C. (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), 114–116. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2013.07.012>
- Lopatiene, K., Borisovaite, M., & Lapenaite, E. (2016). Prevention and Treatment of White Spot Lesions During and After Treatment with Fixed Orthodontic Appliances: a Systematic Literature Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 7(2). <https://doi.org/10.5037/jomr.2016.7201>
- Ma, X., Lin, X., Zhong, T., & Xie, F. (2019). Evaluation of the efficacy of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of white spot lesions in vitro and clinical research: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0977-0>
- Marczuk-Kolada, G., Luczaj-Cepowicz, E., Obidzinska, M., & Rozycki, J. (2020). Performance of ICDAS II and fluorescence methods on detection of occlusal caries—An ex vivo study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 29, 101609. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.101609>
- Mahmood, A., Jbbar, A., Mushtaq, M., Hussain, S., Baloch, M. A., & Salman, S. (2023). Comparison of Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate and High-Fluoride Dentifrices in reducing White spot Lesions during Orthodontic Treatment. *Annals of PIMS-Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Medical University*, 19(1), Artigo 1. <https://doi.org/10.48036/apims.v19i1.757>
- Mehta, R., Nandlal, B., & Prashanth, S. (2013). Comparative evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride on artificial enamel white spot lesion: An: in vitro: light fluorescence study. *Indian Journal of Dental Research*, 24(6), 681. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.127610>
- Mishra, S., Mani, S., Sonawane, A., Viragi, P., Toshniwal, N. G., & Manerikar, R. (2023). Assessment of White Spot Lesion and Enamel Demineralization in Orthodontic Patients With Fixed Brackets—A Clinical Appraisal Using Fluoride Mouth Rinse, Fluoride Varnish Containing CPP-ACP, and CPP-ACFP. *Journal of Indian Orthodontic Society*, 57(2), 91–97. <https://doi.org/10.1177/03015742221076915>

- Moriyama, C. M., Rodrigues, J. A., Lussi, A., & Diniz, M. B. (2014). Effectiveness of Fluorescence-Based Methods to Detect in situ Demineralization and Remineralization on Smooth Surfaces. *Caries Research*, 48(6), 507–514. <https://doi.org/10.1159/000363074>
- Nadar, B. G., Yavagal, P. C., Velangi, C. S., Yavagal, C. M., & Basavaraj, S. P. (2022). Efficacy of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate varnish in remineralizing white spot lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dental Research Journal*, 19, 48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35915716/>
- Oliveira, G. M. S., Ritter, A. V., Heymann, H. O., Swift, E., Donovan, T., Brock, G., & Wright, T. (2014). Remineralization effect of CPP-ACP and fluoride for white spot lesions in vitro. *Journal of Dentistry*, 42(12), 1592–1602. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.09.004>
- Pintanon, P., Sattabanasuk, V., & Banomyong, D. (2016). Effectiveness of Caries Infiltration and CPP-ACP Containing Paste on Color Change and Surface Hardness of Artificial White Spot Enamel Lesions Correspondence to. 133. <https://doi.org/10.14456/jdat.2016.12>
- Pithon, M. M., Baião, F. S., Sant'Anna, L. I. D., Tanaka, O. M., & Cople-Maia, L. (2019). Effectiveness of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate-containing products in the prevention and treatment of white spot lesions in orthodontic patients: A systematic review. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 10(2), e12391. <https://doi.org/10.1111/jicd.12391>
- Rajan, R., Krishnan, R., Bhaskaran, B., & Kumar, S. V. (2015). A Polarized Light Microscopic Study to Comparatively evaluate Four Remineralizing Agents on Enamel viz CPP-ACPF, ReminPro, SHY-NM and Colgate Strong Teeth. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 8(1), 42–47. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1281>
- Rajendran, R., Hussain, M. S., Sandhya, R., Ashik, M., Thomas, A. J., & Mammen, R. E. (2022). Effect of Remineralization Agents on White Spot Lesions: A Systematic Review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 14(Suppl 1), S7. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_836_21
- Rechmann, P., Bekmezian, S., Rechmann, B. M. T., Chaffee, B. W., & Featherstone, J. D. B. (2018). MI Varnish and MI Paste Plus in a caries prevention and remineralization study: A randomized controlled trial. *Clinical Oral Investigations*, 22(6), 2229–2239. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2314-9>
- Reema, S. D., Lahiri, P. K., & Roy, S. S. (2014). Review of casein phosphopeptides-amorphous calcium phosphate. *The Chinese Journal of Dental Research: The Official Journal of the Scientific Section of the Chinese Stomatological Association (CSA)*, 17(1), 7–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25028684>
- Reynolds, E. (2008). Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence? *Australian Dental Journal*, 53(3), 268–273. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2008.00061.x>
- Robertson, M. A., Kau, C. H., English, J. D., Lee, R. P., Powers, J., & Nguyen, J. T. (2011). MI Paste Plus to prevent demineralization in orthodontic patients: A prospective randomized controlled trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140(5), 660–668. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2010.10.025>

- Rodrigues, J. A., de Oliveira, R. S., Hug, I., Neuhaus, K., & Lussi, A. (2013). Performance of experienced dentists in Switzerland after an e-learning program on ICDAS occlusal caries detection. *Journal of Dental Education*, 77(8), 1086–1091. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23929579/>
- Shen, P., McKeever, A., Walker, G. D., Yuan, Y., Reynolds, C., Fernando, J. R., Chen, Y.-Y., MacRae, C. M., Schneider, P., & Reynolds, E. C. (2020). Remineralization and fluoride uptake of white spot lesions under dental varnishes. *Australian Dental Journal*, 65(4), 278–285. <https://doi.org/10.1111/adj.12787>
- Singh, S., Singh, S. P., Goyal, A., Utreja, A. K., & Jena, A. K. (2016). Effects of various remineralizing agents on the outcome of post-orthodontic white spot lesions (WSLs): a clinical trial. *Progress in Orthodontics*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s40510-016-0138-9>
- Soares, R., De Ataíde, I. D. N., Fernandes, M., & Lambor, R. (2017). Assessment of Enamel Remineralisation After Treatment with Four Different Remineralising Agents: A Scanning Electron Microscopy (SEM) Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 11(4), ZC136–ZC141. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23594.9758>
- Thierens, L. A. M., Moerman, S., Elst, C. van, Vercruyse, C., Maes, P., Temmerman, L., Roo, N. M. C. de, Verbeeck, R. M. H., & Pauw, G. A. M. de. (2019). The in vitro remineralizing effect of CPP-ACP and CPP-ACPF after 6 and 12 weeks on initial caries lesion. *Journal of Applied Oral Science*, 27. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0589>
- Tomažević, T., Drevenšek, M., & Rok Kosem. (2022). Evaluation of fluoride varnish treatment of postorthodontic white spot lesions by visual inspection and laser fluorescence—A randomized controlled study. *Clinical and Experimental Dental Research*, 8(4), 931–938. <https://doi.org/10.1002/cre2.579>
- Wang, Q., Zhou, Y., Cui, T., Li, J., Chin, E., Hao, G., & Zhi, Q. (2023). Comparative evaluation of four treatments for postorthodontic white spot lesions: a randomized controlled trial. *Clinical Oral Investigations*. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05209-6>
- Yazıcıoğlu, O., Yaman, B. C., Güler, A., & Koray, F. (2017). Quantitative Evaluation of the Enamel Caries Which Were Treated with Casein Phosphopeptide-amorphous Calcium Fluoride Phosphate. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 20(6), 686. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.180073>
- Yazarloo, S., Arab, S., Mirhashemi, A. H., & Gholamrezayi, E. (2023). Systematic review of preventive and treatment measures regarding orthodontically induced white spot lesions. *Dental and Medical Problems*, 60(3), 527–535. <https://doi.org/10.17219/dmp/140964>

ANEXOS

Anexo A

. Descrição dos critérios CONSORT para avaliação da qualidade dos artigos

Título e Resumo

1a. O título do estudo identifica claramente que se trata de um ensaio randomizado.

1b. O resumo fornece um resumo estruturado do desenho do ensaio, métodos, resultados e conclusões, seguindo as diretrizes CONSORT para resumos.

Introdução Contexto e Objetivos

2a. O contexto científico é explicado de forma abrangente, fornecendo a justificativa para o estudo.

2b. Os objetivos específicos ou hipóteses do estudo são claramente declarados.

Métodos Desenho do Ensaio

3a. O desenho do ensaio, incluindo sua natureza (por exemplo, paralelo), razão de alocação e quaisquer mudanças relevantes feitas após o início, são descritos.

4a. Critérios claros de elegibilidade para os participantes são detalhados.

4b. Os locais e configurações onde os dados foram coletados são especificados.

5. As intervenções para cada grupo de maneira suficientemente detalhadas para que possam ser reproduzidas.

Resultados

6a. Medidas de desfecho primárias e secundárias completamente definidas são delineadas, incluindo métodos e momentos de avaliação.

7a. A justificativa para determinar o tamanho da amostra é explicada.

8a. O método utilizado para gerar a sequência de alocação aleatória é descrito.

8b. Detalhes sobre o tipo de randomização e quaisquer restrições (por exemplo, bloqueio) são incluídos.

9. O mecanismo usado para implementar a sequência de alocação aleatória é descrito, junto com as etapas tomadas para ocultar a sequência até a atribuição das intervenções.

10. Os papéis das pessoas envolvidas na geração da sequência aleatória, na inscrição dos participantes e na atribuição das intervenções são especificados.

11a. Detalhes são fornecidos sobre quem foi cegado após a atribuição das intervenções e como isso foi feito.

11b. Se aplicável, a similaridade das intervenções é descrita.

12a. Métodos estatísticos utilizados para comparar grupos para os desfechos primários e secundários são delineados.

12b. Métodos para análises adicionais, como análises de subgrupos e análises ajustadas, são especificados.

Resultados Fluxo de Participantes

13a. Um diagrama de fluxo de participantes é fortemente recomendado, detalhando números atribuídos, tratados conforme planejado e analisados para o desfecho primário por grupo.

13b. Razões para perdas e exclusões após a randomização são fornecidas para cada grupo.

14a. Datas específicas definindo os períodos de recrutamento e acompanhamento são declaradas.

14b. Razões para o término ou interrupção do ensaio são explicadas.

15. Características demográficas e clínicas basais para cada grupo são apresentadas em formato tabular.

16. O número de participantes incluídos em cada análise por grupo originalmente atribuído é documentado.

17a. Resultados para os desfechos primários e secundários são apresentados por grupo, juntamente com tamanhos de efeito estimados e sua precisão (por exemplo, intervalos de confiança de 95%).

17b. Para desfechos binários, são relatados tamanhos de efeito absolutos e relativos.

18. Resultados de quaisquer outras análises realizadas, distinguindo entre análises pré-especificadas e exploratórias, são fornecidos.

19. Danos importantes ou efeitos não intencionais observados em cada grupo são relatados.

Discussão e Limitações

20. Limitações do ensaio, abordando fontes potenciais de viés, imprecisão e considerações sobre múltiplas análises, são discutidas.

21. A validade externa e aplicabilidade dos achados do ensaio são consideradas. Interpretação.

22. A interpretação dos resultados é consistente, equilibrando benefícios e danos enquanto considera evidências relevantes.

Outras Informações

23. O número de registro do ensaio e o nome do registro do ensaio são fornecidos. Protocolo

24. Informações sobre onde o protocolo completo do ensaio pode ser acessado são incluídas, se disponíveis.

25. Fontes de financiamento e apoio (por exemplo, fornecimento de medicamentos) são reconhecidas, juntamente com o papel dos financiadores

Anexo B. Avaliação dos artigos incluídos na análise sistemática utilizando os critérios CONSORT.

Crítérios	1a	1b	2a	2b	3a	3b	4a	4b	5	6a	6b	7a	7b	8a	8b	9	10	11	11	12	12	13	13	14	14	15	16	17	17	18	19	20	21	22	23	24	25			
Beerens et al., 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
Wang et al., 2023	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
Llena-Puy, 2013	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-		
Huang et al., 2013	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-		
Krithikadatta et al., 2013	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-		
Karabekiroğlu et al., 2017	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-		
Singh et al., 2016	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-		
Baafif et al., 2020	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+		
Mishra et al., 2023	-	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	
Yazicioğlu et al., 2017	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	
Mahmood et al., 2023	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	
Bailey et al., 2009	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-
Reechman et al., 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	
Robertson et al., 2011	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	

Legenda: Com o símbolo (+) indica que o artigo cumpre o critério, com o símbolo (-) significa que não cumpre o critério