



**UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA**

# **APLICABILIDADE E EFICÁCIA DE MATERIAIS RESTAURADORES BIOCERÂMICOS NA REMINERALIZAÇÃO DE LESÕES CARIOSAS INCIPIENTES - REVISÃO INTEGRATIVA**

[Applicability and efficacy of bioceramic restorative materials in the remineralisation of incipient carious lesions – Integrative Review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Giorgia Furia

Orientador:

Mestre Lúcia Pereira da Silva

Julho, 2024







**APLICABILIDADE E EFICÁCIA DE MATERIAIS  
RESTAURADORES BIOCERÂMICOS NA REMINERALIZAÇÃO  
DE LESÕES CARIOSAS INCIPIENTES - REVISÃO INTEGRATIVA**

[Applicability and efficacy of bioceramic restorative materials in the remineralisation of  
incipient carious lesions – Integrative Review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Giorgia Furia

Orientador:

Mestre Lígia Pereira da Silva

Julho, 2024



Dedico questa tesi alle due persone più importanti per me, ai miei genitori, che mi hanno dato l'opportunità di intraprendere questo bellissimo percorso, le due persone che sono sempre state al mio fianco, sostenendomi e credendo in me fin dal primo giorno.



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha orientadora, Mestre Lígia Pereira da Silva, pelo apoio, ajuda, conselho e paciência que me deu ao longo da realização desta revisão integrativa, no qual a sua competência foi essencial para a realização deste trabalho e que não teria sido o mesmo sem a sua ajuda. Muito obrigada para tudo.

Ringrazio i miei genitori, il mio papà, il mio mentore fin dal primo giorno, e la mia mamma, miei principali sostenitori. Grazie per aver creduto in me fin dal principio e per avermi permesso di vivere un' esperienza così importante per me , ve ne sarò sempre grata.

Un ringraziamento più che speciale alla mia binomia e cucciola Daria, per avermi accompagnato fin dal primo giorno in questo percorso universitario, per avermi aiutata, sostenuta e sopportata nei miei momenti più difficili; sei una persona speciale, ti porterò sempre con me;

A Mattia, in lui ho riconosciuto un fratello maggiore, grazie per tutti i consigli e per esserci sempre stato, nei momenti piu belli e quelli piu difficili.

Alle mie coinquiline Giulia e Maria Vittoria, grazie per essere state le migliori compagne di casa che potessi avere, per aver passato insieme momenti di pazzia, di felicità e di difficoltà, tra sessioni di studio intense, i miei momenti di schizzo, lo shopping e le cucinate tutte insieme;

Ai miei compagni di università, di avventure e di viaggio Ambra, Mario, Enrico, Alessandro, Davide, Tullio e Moa, avete reso questo percorso un' esperienza indimenticabile, vi porterò sempre nel mio cuore.

A Marina, la mia amica di casa, che nonostante la distanza è sempre stata al mio fianco, sostenendomi, senza mai lasciarmi sola un giorno e facendomi sentire a casa anche se distante.



## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar comparativamente a eficácia dos diversos materiais biocerâmicos atualmente disponíveis no mercado para a remineralização do esmalte em lesões de cárie incipientes. **Materiais e Métodos:** Este trabalho de revisão integrativa da literatura foi realizado a partir de uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados eletrônicas *PubMed/Medline*, *Cochrane Library* e *Science Direct* com os seguintes termos: “Bioceamic materials AND remineralisation OR dental caries”; “Bioactive glass AND remineralisation OR dental caries”; “Hydroxyapatite AND remineralisation OR dental caries”; “Amorphous calcium phosphate AND remineralisation OR dental caries”. A seleção dos estudos foi realizada respeitando critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada através o método *Quality Assessment Tool for in Vitro Studies* (QUIN) (Sheth et al, 2022). **Resultados:** Como resultado da pesquisa, foi encontrado um total de 249 artigos, dos quais 107 foram originados na base de dados *PubMed/Medline*, 112 artigos na *Cochrane Library* e 30 artigos na *Science Direct*. Uma vez removidos os estudos duplicados, um total de 222 artigos foram submetidos a uma seleção com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente descritos e, após a leitura do título e do resumo, um total de 9 artigos foram selecionados e utilizados para a elaboração desta revisão integrativa da literatura. **Conclusão:** Os resultados deste trabalho fornecem uma visão abrangente sobre a eficácia dos materiais biocerâmicos na remineralização do esmalte dentário em lesões cáries incipientes. A análise dos estudos selecionados revelou três enfoques principais que foram discutidos em profundidade: a comparação de eficácia entre materiais biocerâmicos e tradicionais, através da qual se demonstrou que os materiais biocerâmicos possuem um potencial significativo para substituir o flúor na remineralização do esmalte; a avaliação do potencial adjuvante dos materiais biocerâmicos, demonstrando a sua eficácia quando aplicados conjuntamente com materiais tradicionais, como o flúor; por último, o estudo da durabilidade dos efeitos remineralizantes, destacando-se a importância de realizar estudos com *follow-ups* mais prolongados.

**Palavras-chave:** Materiais Biocerâmicos; Remineralização; Cárie dentária; Vidro Bioativo; Hidroxiapatite; Fosfato de cálcio amorfo.



## ABSTRACT

**Objective:** To comparatively evaluate the effectiveness of various bioceramic materials currently available on the market for enamel remineralisation in incipient caries lesions.

**Materials and Methods:** This integrative literature review was based on a bibliographic search of the electronic databases PubMed/Medline, Cochrane Library and Science Direct using the following terms: "Bioceamic materials AND remineralisation OR dental caries"; "Bioactive glass AND remineralisation OR dental caries"; "Hydroxyapatite AND remineralisation OR dental caries"; "Amorphous calcium phosphate AND remineralisation OR dental caries". Studies were selected according to previously established inclusion and exclusion criteria. The quality of the studies was assessed using the Quality Assessment Tool for in Vitro Studies (QUIN) method (Sheth et al, 2022).

**Results:** As a result of the search, a total of 249 articles were found, of which 107 originated from the PubMed/Medline database, 112 articles from the Cochrane Library and 30 articles from Science Direct. Once duplicate studies had been removed, a total of 222 articles were screened based on the inclusion and exclusion criteria previously described and, after reading the title and abstract, a total of 9 articles were selected and used to draw up this integrative literature review. **Conclusion:** The results of this study provide a comprehensive overview of the effectiveness of bioceramic materials in remineralising tooth enamel in incipient carious lesions. The analysis of the selected studies revealed three main subjects that were discussed in depth: the comparison of efficacy between bioceramic and traditional materials, which demonstrated that bioceramic materials have significant potential to replace fluoride in enamel remineralisation; the evaluation of the adjuvant potential of bioceramic materials, demonstrating their efficacy when applied in conjunction with traditional materials such as fluoride; finally, the study of the durability of the remineralising effects, highlighting the importance of carrying out studies with longer follow-ups.

**Keywords:** Bioceramic materials; Remineralisation; Dental caries; Bioactive glass; Hydroxyapatite; Amorphous calcium phosphate.



## ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS .....	xvii
ÍNDICE DE TABELAS.....	xix
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS .....	xxi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
2.1 Critérios de elegibilidade.....	5
2.2. Fontes de informação e pesquisa .....	5
2.3. Seleção dos estudos e recolha de dados.....	5
2.4. Avaliação de qualidade dos estudos e análise do risco de viés .....	6
3. RESULTADOS.....	7
3.1. Seleção dos estudos .....	7
3.2. Determinação do riscos de vies .....	7
3.3. Características dos estudos incluídos para análise .....	11
3.4. Resultados da análise comparativa dos estudos incluídos para revisão .....	15
4. DISCUSSÃO.....	27
4.1. Comparação de Eficácia entre Materiais Biocerâmicos e Tradicionais .....	27
4.2. Avaliação do Potencial Adjuvante dos Materiais Biocerâmicos.....	28
4.3. Estudo da Durabilidade dos Efeitos Remineralizantes.....	29
4.4. Análise comparativa com estudos anteriores.....	31
4.5. Comparação da Eficácia entre Biocerâmica e Materiais Tradicionais .....	31
4.6. Avaliação do Potencial Adjuvante dos Materiais Biocerâmicos.....	32
4.7. Estudo da Durabilidade dos Efeitos Remineralizadores.....	33
5. CONCLUSÃO.....	35
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	37



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Representação gráfica do diagrama PRISMA ( <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ).....	9
--	---



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Análise do risco de viés dos estudos analisados com recurso à <i>Quality Assessment Tool for in Vitro Studies</i> (QUIN) (Sheth et al., 2022).....	10
<b>Tabela 2.</b> Características dos estudos selecionados para a análise.....	23



## **LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS**

<b>ACP</b>	Fosfato de Cálcio Amorfo
<b>AmF</b>	Fluoreto de amina
<b>ANOVA</b>	Análise de variância
<b>BAG</b>	Vidro Bioativo
<b>Ca/P</b>	Cálcio/Fósforo
<b>CaCl</b>	Cloreto de Cálcio
<b>CaSP</b>	Sacarose Fosfato de Cálcio
<b>CH<sub>3</sub>COOH</b>	Ácido acético
<b>CPP-ACP</b>	Fosfopeptídeos de Caseína-Fosfato de Cálcio Amorfo
<b>CPP-ACPF</b>	Fosfopeptídeos de Caseína-Fluoreto de Fosfato de Cálcio Amorfo
<b>EDX</b>	Espectroscopia de Dispersão de Energia
<b>f-TCP</b>	Fosfato tricálcico funcionalizado
<b>GSE</b>	Extrato de Semente de Uva
<b>h</b>	Horas
<b>HA</b>	Hidroxiapatite
<b>HX-BGC</b>	Nova biocerâmica Huaxi
<b>KCl</b>	Cloreto de Potássio
<b>KOH</b>	Hidróxido de Potássio
<b>LMB</b>	Lesões de Mancha Branca
<b>M</b>	Molar
<b>MD</b>	Densidade mineral
<b>micro-CT</b>	Microtomografia computadorizada
<b>ml</b>	Mililitros

<b>mM</b>	Milimolar
<b>mmol/L</b>	Milimol por litro
<b>N</b>	Newton
<b>NaF</b>	Fluoreto de Sódio
<b>NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	Dihidrogénio fosfato de cálcio
<b>nHAp</b>	Nano-Hidroxiapatite
<b>°C</b>	Celsius
<b>p</b>	Profundidade
<b>ppm</b>	Partes por milhão
<b>PRISMA</b>	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
<b>QUIN</b>	<i>Quality Assessment Tool for in Vitro Studies</i>
<b>SEM</b>	Microscopia Eletrónica de Varredura
<b>SEM-EDX</b>	Microscopia Eletrónica de Varredura com Espectroscopia de Dispersão de Energia
<b>SMH</b>	Microdureza Superficial Basal
<b>SnF<sub>2</sub></b>	Fluoreto de estanho
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>TCP</b>	Fosfato Tricálcico
<b>TCP-F</b>	Fosfato Tricálcico com flúor
<b>TCS</b>	Silicato Tricálcico
<b>Verniz SF</b>	Verniz de fluoreto de sódio
<b>µm</b>	Micras

## 1. INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma patologia infecciosa, prevalente e facilmente prevenível, que danifica a estrutura dentária, causando desconforto e prejudicando a função dos dentes (Anil et al., 2022). De acordo com o Inquérito Nacional de Saúde Oral da China, a cárie dentária entre os adultos e os idosos aumentou significativamente nos últimos 10 anos (Xiangyu Guo et al., 2021). Por outro lado, nas últimas duas décadas, registou-se um aumento global da prevalência da cárie dentária (aproximadamente 2,3 mil milhões de pessoas, de acordo com o *Global Burden of Diseases*), o que suscitou um interesse crescente no desenvolvimento de melhores tratamentos e protocolos preventivos (Fernando et al., 2019).

A cárie dentária corresponde a uma condição bacteriana multifatorial associada especialmente ao estilo de vida, que leva à dissolução progressiva e à perda da estrutura mineral (hidroxiapatite) do dente, através de um processo designado desmineralização. Este processo ocorre devido ao estado de insaturação em relação à hidroxiapatite circundante, causado pela produção de ácido orgânico pelas bactérias da placa bacteriana adjacente, através da fermentação de açúcares da dieta (Fernando et al., 2019). Variáveis como a presença de bactérias cariogénicas, ocorrência de alterações no pH salivar e frequência de consumo de hidratos de carbono fermentáveis estão implicadas na desmineralização do esmalte e da dentina (Anil et al., 2022).

As lesões cariosas incipientes do esmalte correspondem a uma doença única, devido ao facto de o esmalte ser acelular e avascular e, por isso, não tem capacidade de reparação através de um mecanismo celular próprio (Manchery et al; 2019).

No entanto, o esmalte apresenta uma estrutura microporosa devido à presença de poros entre os seus prismas; esta estrutura mantém dinâmico o equilíbrio entre a desmineralização e a remineralização, permitindo assim uma troca de iões entre a cavidade oral, ou seja entre a saliva, placa bacteriana e a superfície do dente (Akkuç et al., 2023).

A desmineralização é contrariada por mecanismos de reparação intrínsecos através de iões de cálcio e fosfato biodisponíveis obtidos a partir da saliva, que reconstituem os cristais de apatite num processo denominado remineralização. No entanto, o consumo frequente de açúcares e/ou ácidos alimentares pode ultrapassar o efeito protetor da saliva,

causando uma desmineralização "líquida" e aumentando a porosidade e a fraqueza estrutural do dente, o que pode levar à cavitação da lesão (Fernando et al., 2019).

O processo de desenvolvimento da cárie envolve ciclos alternados de desmineralização e remineralização, sendo as lesões de mancha branca (LMB) o estágio mais precoce e o primeiro sinal clínico da progressão da cárie (Golzio et al., 2023).

As LMB correspondem a lesões reversíveis, com a localização mais comum no terço cervical do dente (Aykut-Yetkiner et al., 2015). As LMB desenvolvem-se pela acumulação de placa dentária, especialmente devido a uma higiene oral inadequada e caracterizam-se, clinicamente, por um aspecto de coloração branco-giz, opaco, podendo localizar-se em fissuras, fossas ou superfícies lisas dentárias (Aykut-Yetkiner et al., 2014). O esmalte, que é composto principalmente por hidroxiapatite inorgânica, é suscetível aos ácidos, causando a desmineralização e a formação de lesões de mancha branca (Xu et al., 2022).

As LMB podem ser reparadas através da remineralização, recorrendo a materiais e produtos específicos que potenciam a ação de remineralização intra-oral (Fernando et al., 2019), resultando num tratamento menos invasivo da doença (Ma et al., 2019). Para além das estratégias com flúor, a remineralização biomimética do esmalte é uma opção estudada pela sua capacidade remineralizadora (Yan et al., 2022).

Os agentes remineralizadores não fluoretados, como o fosfato de cálcio biodisponível, são considerados o tratamento *gold standard* para lesões de cárie dentária precoces, localizadas ao nível do esmalte (Hamdi et al., 2022). As abordagens atuais ao tratamento da cárie visam o controlo da sua progressão e a preservação do tecido dentário (Dai et al., 2019). Assim, uma das principais abordagens para promover a remineralização é a utilização de materiais como o fosfato de cálcio ou o vidro bioativo, que melhoram as propriedades mecânicas e de adesão (Khan., 2018). Os materiais biocerâmicos atualmente disponíveis para a remineralização de lesões de cárie dentária precoces correspondem ao Fosfato de cálcio amorfo (CPP-ACP), à Hidroxihapatite (HA) e ao Vidro Bioactivo (BAG).

Sabe-se que os fosfopeptídeos de caseína estabilizam o cálcio, o fosfato e outros iões, permitindo uma elevada supersaturação de iões solúveis na saliva para a remineralização da estrutura dentária deficiente em minerais (Fernando et al., 2019). O CPP-ACP, derivado da proteína caseína do leite, é capaz de promover a remineralização dentária

devido à sua capacidade de estabilizar o fosfato de cálcio amorfo (Golzio et al., 2023). A utilização combinada de CPP-ACP com fluoreto tópico demonstrou benefícios preventivos adicionais contra a cárie em comparação com o uso de fluoretos aplicados isoladamente (Sharda et al., 2020). Além disso, foi demonstrado que o silicato tricálcico (TCS) promove a remineralização em combinação com o flúor no esmalte desmineralizado, embora a evidência seja limitada (Hamdi et al., 2022). Tanto o CPP-ACP como o TCS representam abordagens bastante eficazes para a remineralização do esmalte, com potencial para prevenir e reverter as fases iniciais das lesões cariosas (Ma et al., 2019).

A HA é fundamental na estrutura do esmalte, obliterando pequenos poros superficiais e tornando-a biocompatível e bioactiva (Grocholewicz et al., 2020). A nano-hidroxiapatite (nHAp) tem atraído interesse devido às suas propriedades únicas, incluindo maior solubilidade, energia de superfície e biocompatibilidade, tornando-a uma opção promissora para a remineralização de lesões cariosas precoces (Anil et al., 2022). Estes nanocristais sintéticos, estrutural e quimicamente semelhantes à hidroxiapatite do esmalte humano, são capazes de preencher os espaços interprismáticos do esmalte e promover a remineralização (Wierich et al., 2022).

O BAG, inicialmente desenvolvido para o tratamento de defeitos ósseos, tem demonstrado propriedades bioactivas e biocompatibilidade promissoras. Estudos anteriores destacaram o seu potencial na prevenção da desmineralização do esmalte e da progressão da cárie dentária através da libertação de iões e do aumento do pH no ambiente oral (Guo et al., 2021). Existem diferentes tipos de vidro bioativo, como o vidro à base de silicato e o vidro à base de fosfato, ambos caracterizados por uma estrutura mesoporosa que promove a formação de uma camada semelhante à apatite na superfície do dente (Dai et al., 2019). A deposição de hidroxiapatite na superfície contribui para a reparação de defeitos ósseos e para a remineralização dentária, reduzindo a sensibilidade (Guo et al., 2021). As propriedades bioactivas do BAG revolucionaram várias aplicações clínicas em diversas áreas médicas, incluindo a Medicina Dentária, visando a regeneração de tecidos duros (Skallevold et al., 2019).

A morfologia dos cristais de hidroxiapatite e a composição química da superfície do esmalte são indicadores do estado de saúde do tecido dentário. Vários métodos são utilizados para avaliar o estado da superfície do esmalte, entre eles (1) a microscopia electrónica de varrimento (scanning electron microscopy; SEM) que permite obter

informações qualitativas sobre a morfologia dos prismas do esmalte, e (2) a espectroscopia de dispersão de energia (*energy-dispersive X-ray spectroscopy*; EDX) que quantifica as principais características dos componentes do esmalte, entre os quais o cálcio e o fósforo (Vitiello et al., 2022).

Um outro método de avaliação é a (3) microtomografia computadorizada (micro-CT) que corresponde a uma técnica standard para estudar *in vitro* a evolução das lesões do esmalte e o seu conteúdo, avaliando a desmineralização ou a remineralização. As principais vantagens da micro-CT são as suas propriedades não destrutivas e a possibilidade de visualização em profundidade e em três dimensões. Estão disponíveis diferentes métodos para quantificar a densidade mineral do esmalte utilizando a micro-CT, baseados principalmente na atenuação dos raios X transmitidos através do objecto e os níveis de cinza presentes na imagem reconstruída (Aziz et al., 2024).

O objetivo deste trabalho de revisão integrativa da literatura é reunir informação relacionada com a eficácia dos diferentes materiais biocerâmicos atualmente disponíveis no mercado na remineralização do esmalte em lesões cáries incipientes, comparativamente com outros materiais tradicionalmente aplicados para esse objetivo (como produtos fluoretados). Assim, com este estudo, pretende-se perceber se os novos materiais biocerâmicos, por si só ou como adjuvantes, podem substituir os produtos de remineralização mais tradicionais.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 Critérios de elegibilidade

Este trabalho procurou responder à questão de investigação: “ Os diferentes materiais restauradores biocerâmicos comercialmente disponíveis apresentam comprovada eficácia na remineralização do esmalte em lesões de cárie iniciais?”.

Para efectuar a comparação da eficácia dos materiais biocerâmicos, quando aplicados em lesões de cárie incipiente, com os outros produtos disponíveis comercialmente, foi aplicada a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, *Outcome*) na pesquisa realizada. Assim:

- **População (P):** Lesões de cárie incipiente em dentição permanente humana;
- **Intervenção (I):** Aplicação de materiais restauradores biocerâmicos;
- **Comparação (C):** Outros materiais/produtos que não sejam biocerâmicos (como, por exemplo, colutórios ou dentífricos fluoretados);
- **Outcome (O):** Remineralização de lesões de cárie incipiente.

### 2.2. Fontes de informação e pesquisa

Para realizar esta revisão integrativa foi conduzida uma pesquisa e análise bibliográfica nas bases de dados eletrónicas *Pubmed*, *CochraneLibrary* e *ScienceDirect*.

### 2.3. Seleção dos estudos e recolha de dados

Para a realização das pesquisas bibliográficas nas bases eletrónicas acima mencionadas foram utilizadas palavras-chaves (*MeSh Terms*) combinadas entre si de diversas formas através dos operadores booleanos “OR” e “AND”, chegando à configuração seguinte: (Bioceramics materials OR Bioactive glass OR Hidroxiapatite OR Amorphous calcium phosphate) AND (remineralisation) AND (dental caries).

Os critérios de seleção dos artigos incluídos seguiram duas fases: a fase de rastreio e a fase de inclusão. Na fase de rastreio, a seleção dos artigos resultantes da pesquisa efetuada foi feita com base no título e no resumo. Na fase de inclusão, a seleção foi feita com base na leitura integral da publicação. Assim, foram determinados como critérios de inclusão: (1) estudos *in vitro*, (2) publicados nos últimos 10 anos, (3) realização de *follow-up* com indicação do método de reavaliação e da eficácia da intervenção realizada. Por outro lado,

os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) estudos realizados em dentição animal ou em dentição humana decídua, (2) estudos realizados em lesões cáries mais avançadas, (3) estudos nos quais os materiais biocerâmicos foram aplicados com outros fins que não a restauração da estrutura dentária e a sua remineralização (exemplo: em endodontia ou regeneração óssea).

#### **2.4. Avaliação de qualidade dos estudos e análise do risco de viés**

A análise do risco de viés e a avaliação qualitativa dos estudos selecionados foi efectuada para cada estudo utilizando o *Quality Assessment Tool for in Vitro Studies* (The QUIN) (Sheth et al., 2022). Este método de avaliação consiste em 12 critérios com pontuações para cada domínio (adeguadamente especificado = 2 pontos; inadeguadamente especificado = 1 ponto; não especificado = 0 pontos; não aplicável = critério excluído). A pontuação final de cada estudo foi obtida através da aplicação da fórmula:  $\text{Score total} \times 100/2 \times \text{número de critérios aplicáveis}$ .

Os resultados obtidos classificam a qualidade metodológica dos estudos da seguinte maneira: (1) valor superior a 70%: baixo risco de viés; (2) valor entre 50% e 70%: médio risco de viés; (3) e valor inferior a 50%: alto risco de viés.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Seleção dos estudos

Como resultado da pesquisa foi encontrado um total de 250 artigos dos quais 108 foram originados na base de dados *Pubmed/Medline*, 112 artigos na *CochraneLibrary* e 30 artigos na *ScienceDirect*. Uma vez removidos os estudos duplicados, um total de 222 foi submetido a rastreio através da leitura do título e do resumo (n=27 foram eliminados). Seguiu-se a análise dos artigos selecionados (n=12) com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente descritos. Um total de 9 artigos foram selecionados e utilizados para a elaboração desta revisão integrativa da literatura. O processo de seleção dos artigos pode ser verificado através da consulta do diagrama PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (cf. Figura 1).

Os estudos selecionados e levados em consideração foram os seguintes: Vyavhare S et al., (2015), Manchery et al., (2019), Thimmaiah et al., (2019), Joshi et al., (2020), Gore et al., (2022), Vitiello et al., (2022), Jena et al., (2022), Akkücü et al., (2023), Aziz et al., (2024).

#### 3.2. Determinação do riscos de vies

A avaliação detalhada da qualidade metodológica dos estudos é apresentada na Tabela 1. Três estudos apresentavam um risco de viés baixo (Thimmaiah et al., 2019; Akkücü et al., 2023; Aziz et al., 2024), os restantes seis tiveram um risco de viés médio.

Todos os 9 estudos analisados apresentavam o objetivo claramente definido, que deveria ser seguido ao longo de todo o processo (critério 1); os critérios correspondentes ao método de medição do *outcome* e os detalhes do examinador do resultado foram adequadamente avaliados em todos os artigos (respectivamente, critérios 8 e 9). A explicação da metodologia foi adequadamente detalhada em todos os estudos, com exceção do estudo de Aziz et al. (2024) (critério 5).

A explicação do cálculo do tamanho da amostra não foi realizada em cinco estudos; no estudo de Vyavhare et al. (2015) foi inadequadamente detalhada, enquanto que nas restantes três investigações foi explicada de forma adequada (Joshi et al., 2019; Thimmaiah et al., 2019; Aziz et al., 2024) (critério 2).

A explicação da técnica de amostragem não foi detalhada em quase todos os estudos com exceção do estudo de Thimmaiah et al. (2019), Gore et al. (2022) e Akkücü et al. (2023)

(critério 3). Os detalhes do examinador não foram avaliados em todos os estudos com exceção do estudo de Thimmaiah et al. (2019) (critério 6).

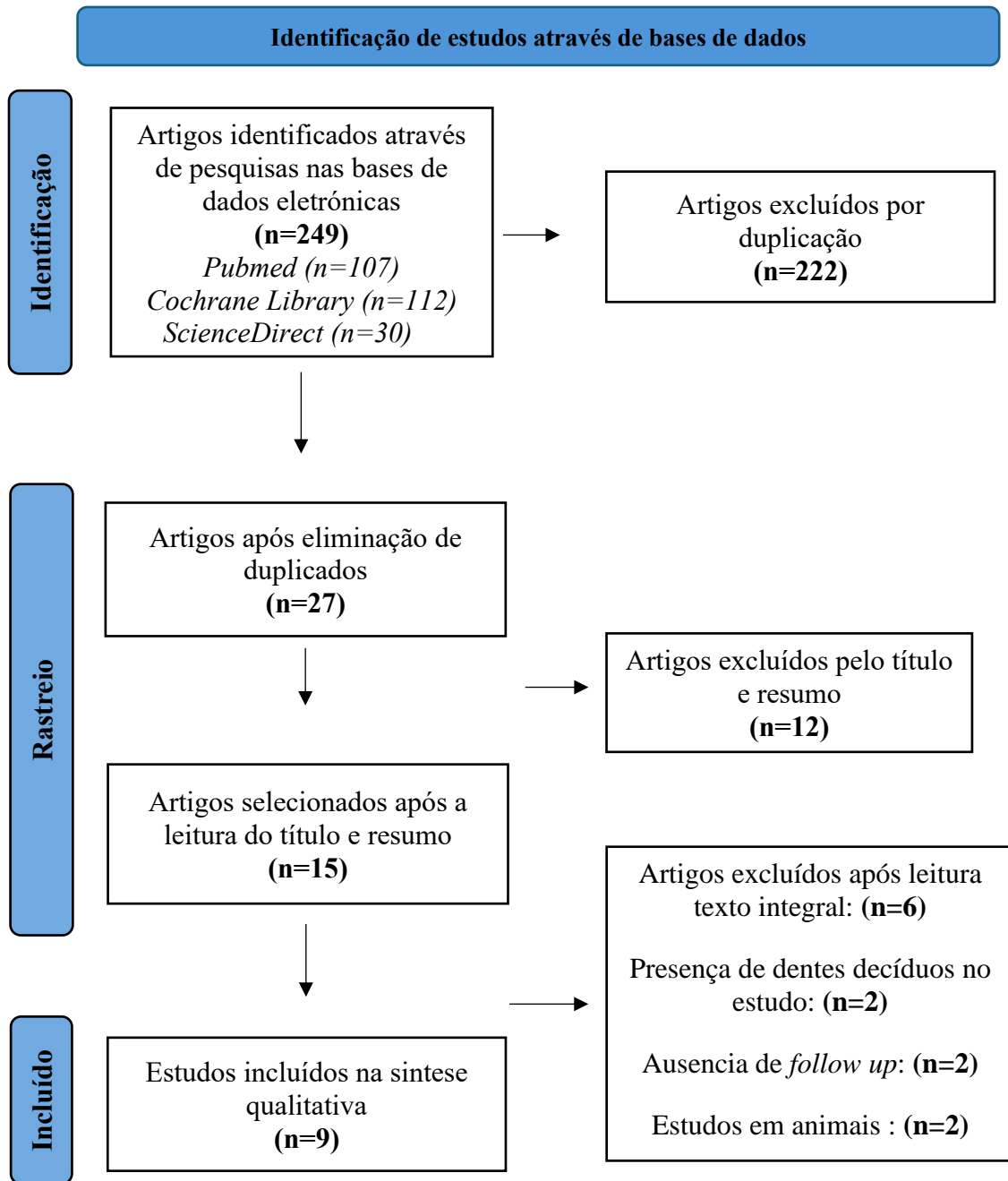
O grupo de comparação foi adequadamente explicado em quase todas as investigações analisadas com exceção de três estudos (Vyavhare et al., 2015; Manchery et al., 2019; Akkuç et al., 2023) (critério 4).

A randomização foi adequadamente avaliada em apenas quatro estudos (Manchery et al., 2019; Thimmaiah et al., 2019; Akkuç et al., 2023; Aziz et al., 2024 ) (critério 7). A ocultação não foi avaliada em todos os estudos com exceção dos estudos de Manchery et al. (2019) e Akkuç et al. (2023) (critério 10).

As análises estatísticas e a apresentação dos resultados foram adequadamente apresentadas, com exceção dos estudos de Joshi et al. (2019) e de Manchery et al. (2019) (critérios 11 e 12 ).

**Figura 1**

Representação gráfica do diagrama PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).



**Legenda:** n - número.

**Tabela 1**

*Análise do risco de viés dos estudos analisados com recurso à Quality Assessment Tool for in Vitro Studies (QUIN) (Sheth et al., 2022).*

<b>ESTUDO</b>	<b>Objectivo claramente definido</b>	<b>Explicação detalhada do cálculo do tamanho da amostra</b>	<b>Explicação detalhada da técnica de amostragem</b>	<b>Detalhes do grupo de comparação</b>	<b>Explicação detalhada da metodologia</b>	<b>Detalhes do operador</b>	<b>Randomização</b>	<b>Método de medição do outcome</b>	<b>Detalhes do avaliador do outcome</b>	<b>Cegamento / Ocultação</b>	<b>Análise estatística</b>	<b>Apresentação dos resultados</b>	<b>Risco de Viés</b>
<b>Autor (Ano)</b>													
<b>Vyavhare et al. (2015)</b>	2	1	0	0	2	0	0	2	2	0	2	2	Médio
<b>Joshi et al. (2019)</b>	2	2	0	2	2	0	0	2	2	0	0	0	Médio
<b>Manchery et al. (2019)</b>	2	0	0	0	2	0	2	2	2	1	2	1	Médio
<b>Thimmaiah et al. (2019)</b>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	Baixo
<b>Gore et al. (2022)</b>	2	0	1	2	2	0	0	2	2	0	2	2	Médio
<b>Jena et al. (2022)</b>	2	0	0	2	2	0	0	2	2	0	2	2	Médio
<b>Vitiello et al. (2022)</b>	2	0	0	2	2	0	0	2	2	0	2	2	Médio
<b>Akküç et al. (2023)</b>	2	0	1	0	2	0	2	2	2	2	2	2	Baixo
<b>Aziz et al. (2024)</b>	2	2	0	2	1	0	2	2	2	0	2	2	Baixo

**Legenda:** 0 - não especificado, não aplicável ou critério excluído; 1 - inadequadamente especificado; 2 - adequadamente especificado.

### 3.3. Características dos estudos incluídos para análise

Nos 9 estudos *in vitro* selecionados, o tamanho amostral variou entre um número mínimo de 26 dentes, até um tamanho amostral máximo de 120 dentes.

Os autores dividiram as amostras em vários grupos com o objetivo de analisar os efeitos dos materiais biocerâmicos na remineralização do esmalte, em lesões de cárie iniciais comparativamente, com a ação de outros materiais. Todas as investigações tinham presente um grupo controle, com exceção dos estudos de Thimmaiah et al. (2019), Manchery et al. (2019) e Akkuç et al. (2023).

O período de *follow-up* aplicado variou entre 7 dias (Vitiello et al., 2022) e 30 dias (Thimmaiah et al., 2019).

Nos estudos de Gore et al. (2022), Jena et al. (2022) e Joshi et al. (2019), a microdureza superficial foi testada com um testador de dureza de Vickers. Em dois estudos (Aziz et al., 2024 e Akkuç et al., 2023) a microdureza superficial, a densidade mineral, a área superficial e o volume de profundidade foram medidas através de micro-CT.

Os autores Vitiello et al. (2022) e Thimmaiah et al. (2019) analisaram a morfologia da superfície do esmalte através de SEM e EDX. As amostras dos estudos de Joshi et al. (2019), Manchery et al. (2019) e Vyavhar et al. (2015) foram submetidas a ciclagem de pH para determinar a capacidade de remineralização dos materiais/produtos aplicados.

Aziz et al. (2024) realizaram um estudo em pré-molares (n = 32), dividindo a amostra em 4 grupos (n = 8). No primeiro grupo foi administrado Sensodyne repair and protect<sup>®</sup> contendo 1426 partes por milhão (ppm) fluoreto e fosfosilicato de cálcio e sódio (Novamin<sup>®</sup>); no segundo grupo foi aplicado Clinpro tooth crème<sup>®</sup> com flúor e fosfato tricálcico funcionalizado (f-TCP); ao terceiro grupo que é o grupo positivo foi aplicado Colgate<sup>®</sup> Cavity Protection contendo fluoreto 1450 ppm; o quarto grupo correspondeu ao grupo de controle negativo (água desionizada). A todos os grupos, com exceção do grupo de controle, foi aplicada uma pasta dentífrica. A mistura dissolúvel da pasta dentífrica dos grupos 1, 2 e 3 foi preparada com uma proporção de 1:3 entre pasta e água desionizada. A pasta e a água desionizada foram misturadas através de agitação mecânica por 5 minutos, utilizando um misturador a vórtice. Subsequentemente, as amostras foram centrifugadas por 20 minutos a 25 graus Celsius (°C). O objetivo deste estudo foi aquele de avaliar o otencia de remineralização de três pastas (fosfolicato de cálcio e sódio f-TCP

e fluoreto 1450 ppm). A densidade mineral do esmalte foi avaliada através de micro-CT; a dureza e o módulo elástico foram determinados por testes nano mecânicos. O *follow-up* deste procedimento foi realizado após 10 dias.

No estudo de Gore et al. (2022) a amostra composta por pré-molares (n = 120) foi dividida em 6 grupos (n = 20). Foi efetuado o processo de desmineralização nos grupos II, III, IV, V e VI, por um total de 72 horas (h). O grupo I foi o grupo controle. Ao segundo grupo foi apenas realizado o processo de desmineralização; ao grupo III foi aplicada a pasta de CPP-ACP; ao grupo IV foi aplicada sacarose fosfato de cálcio (CaSP); ao grupo V o Fluoreto de Amina (AmF) e, ao grupo VI, a nHAp. O objetivo deste estudo foi comparar o potencial de remineralização de todas estes produtos. A microdureza dos 5 grupos foi avaliada através do instrumento de Vickers após o período de *follow-up* (14 dias).

Jena et al. (2022) realizaram um estudo com uma amostra de pré-molares recém extraídos (n = 48) divididos em 4 grupos (n = 12). As amostras foram submetidas a um processo de desmineralização através da aplicação de cloreto de cálcio (2.0 milimol por litro (mmol/L)) e fosfato trissódico (2.0 mmol/L) em tampão de acetato (75 mmol/L) por uma duração total de 5 dias a um pH a 4,6. Ao grupo A foi administrado fosfolicato de cálcio e sódio (BAG); ao grupo B, fosfato tricálcico; ao grupo C os agentes remineralizantes de ozono e, o grupo D correspondeu ao grupo controle (ao qual foi aplicada água desionizada). Os produtos foram aplicados três vezes por dia, durante 4 minutos. O objetivo foi aquele de avaliar a capacidade de remineralização dos materiais aplicados nas amostras. A microdureza em todos os grupos foi avaliada através o método Vickers. O *follow-up* deste estudo foi de 12 dias.

No estudo de Joshi et al. (2019) foi obtida uma amostra de pré-molares (n = 60) divididos em 6 grupos (n = 12 para os primeiros 4; n = 6 por os últimos dois). O grupo 1 recebeu vidro bioativo NovaMin® (BioMin, Reino Unido); o grupo 2 recebeu nano-hidroxiapatite Aclaim® (Group Pharmaceuticals, Índia); o terceiro grupo recebeu fosfato tricálcico funcionalizado (f-TCP); o quarto grupo recebeu extrato de sementes de uva (*grape seed extract*; GSE); o quinto grupo recebeu pasta dentífrica fluoretada com 1000 ppm; o último grupo correspondeu ao controle no qual se aplicou água desionizada. As amostras foram avaliadas inicialmente quanto a microdureza superficial basal (SMH), através de um testador Vickers. A metodologia utilizada envolveu a colocação das amostras numa solução desmineralizante com pH 4,5 por 48 horas, realizando ciclagem do pH durante o período de *follow-up*. O objetivo deste estudo era de avaliar a eficácia dos materiais

utilizados e o potencial de remineralização destes 4 agentes comercialmente disponíveis. O *follow-up* deste estudo foi de 21 dias.

O estudo de Akkuç et al. (2023) foi realizado numa amostra de molares permanentes (n = 45) divididos em três grupos principais e, subsequentemente, divididos em outros três subgrupos (n = 5). Para o grupo 1 foi realizada a desmineralização artificial, criando lesões cariosas artificiais, através o ciclos específico de desmineralização com diferentes substâncias explicadas na explicação dos resultados, o grupo 2 foi desmineralizado por ação de sumo de laranja; para o grupo 3 utilizou-se a coca-cola criando no grupo 2 e grupo 3 lesões de erosão artificial. De seguida, foram aplicados diferentes produtos remineralizantes: para o grupo 1a, 2a e 3a foi aplicada pasta dentífrica Sensodyne™ (Filadélfia, Estado Unidos da América), ao subgrupo 1b, 2b e 3b foi administrado o creme tópico de GC tooth Mousse® (Tóquio, Japão) e nos subgrupos 1c, 2c e 3c foram aplicados cremes dentários à base de ervas. O objetivo deste estudo foi analisar a eficácia de remineralização do Sensodyne™ contendo fluoreto de sódio (NaF), do GC tooth Mousse® contendo CPP-ACP e do creme à base de ervas de Agarta na cárie inicial do esmalte. A metodologia para avaliar a eficácia destes produtos foi através da aplicação de tomografia microcomputadorizada (micro-CT) e microscopia eletrónica de varredura (SEM); a densidade mineral, área superficial e o volume de profundidade da lesão foram calculadas através da micro-CT. Este estudo apresentava um *follow-up* total de 15 dias.

Vitiello et al. (2022) realizaram um estudo em dentes molares (n = 36) e divididos em 6 grupos (n = 6). O primeiro grupo (G1) foi tratado com CPP-ACP; o segundo grupo (G2) foi tratado com um gel contendo nHAp; o terceiro grupo (G3) foi tratado com verniz de fluoruro de sódio (SF); ao quarto grupo (G4) foi aplicado um dentífrico contendo fosfato de cálcio amorfo (ACP) funcionalizado com flúor; os grupos 5 e 6 corresponderam a grupos de controlo (no G5 foram criadas lesões artificiais não tratadas; no G6, o esmalte hígido não sofreu desmineralização, nem tratamento). Todas as amostras, com exceção do G6, foram imersas numa solução desmineralizante com pH 4.4 por 72h. G1, G2, G3 e G4 foram submetidos a ciclagem de pH uma vez por dia durante 7 dias. O objetivo deste estudo foi de comparar qualitativa e quantitativamente a eficácia remineralizante de quatro agentes comercialmente disponíveis em lesões artificiais utilizando o SEM-EDX como método de avaliação. O *follow up* realizado por este estudo foi de 7 dias.

No estudo realizado por Manchery et al. (2019), a amostra correspondeu a dentes pré-molares (n = 48) divididos em 3 grupos (n = 16) aos quais foram aplicados pastas

dentífricas com diferentes produtos. O grupo A recebeu pasta dentífrica contendo nano-hidroxiapatite, o grupo B recebeu dentífrico com NovaMin® e o grupo C recebeu pasta contendo flúor. As amostras foram desmineralizadas por um total de 96h e sujeitas a uma ciclagem de pH por 7 dias. A verificação das alterações no curso destes 7 dias, foi efetuada através de microscopia de luz polarizada. O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a capacidade de remineralização entres os vários produtos nas cáries criadas artificialmente. O *follow up* total deste estudo foi de 7 dias.

Thimmaiah et al. (2019) realizaram um estudo em pré-molares (n = 40), divididos por 4 grupos (n = 10). Aos quatro grupos foram aplicados diferentes produtos: Grupo 1 – GC tooth Mousse® Plus (que contém CPP-ACP); grupo 2 – creme dental ClinPro™ Tooth Crème (3M ESPE™, Minnesota, Estados Unidos da América); Grupo 3 – pasta dentífrica Aclaim®; Grupo 4 – saliva artificial. As amostras foram imersas em solução desmineralizante por uma duração total de 96h. No início do estudo e após a remineralização as amostras foram analisadas por SEM-EDX para análise elementar (Ca/P). O objetivo deste estudo foi avaliar quantitativamente o potencial de remineralização do CPP-ACP, TCP e a nHAp. através a microscopia eletrônica de varredura e raios-X de energia dispersiva (SEM-EDX). O *follow up* teve uma duração total de 30 dias.

Vyavhar et al. (2015) fizeram um estudo utilizando como amostras incisivos maxilares permanentes (n = 26) e divididos em 4 grupos (n = 6; n =2 para o grupo controlo) aos quais foram administrados quatro dentífricos diferentes: grupo A – dentífrico com nano-hidroxiapatite; grupo B – GC Tooth Mousse® contendo CPP-ACP; grupo C – Colgate® Total (Manhattan, Nova Iorque) contendo fluoretos; grupo D – grupo controlo. A metodologia aplicada neste estudo criou lesões cariosas iniciais do esmalte artificiais através da ação de soluções desmineralizantes. A remineralização foi efetuada com 4 ciclos de pH com intervalos de 3 dias. Foram realizadas medições de microdureza superficial antes e depois da desmineralização e também após 3, 6, 9 e 12 dias de ciclagem do pH. O objetivo deste estudo procurava determinar se a nano-hidroxiapatite e o CPP-ACP podem ser utilizados como alternativa ao flúor visando a remineralização de lesões de cárie precoce. A eficácia dos diferentes produtos foi avaliada através de microscopia ótica de varredura. O *follow up* total deste estudo foi de 12 dias.

Os detalhes relacionados com os estudos previamente mencionados estão representados na Tabela 2.

### **3.4. Resultados da análise comparativa dos estudos incluídos para revisão**

Nos estudos realizados por Joshi et al. (2019) e por Manchery et al. (2019) foi comparada apenas a eficácia do BAG, do nHAp, enquanto Joshi et al. (2019) e Aziz et al. (2024) procuraram comparar a ação do TCP com outros tipo de materiais. No estudo realizado por Jena et al. (2022) foi comparada a eficácia do BAG e do TCP com outros produtos.

Joshi et al. (2019) avaliaram as amostras no início no que diz respeito à microdureza superficial basal (SMH) através de um testador de Vickers; a mesma avaliação foi novamente realizada após as amostras serem colocadas numa solução desmineralizante por 48 horas e também após ciclagem do pH. Para o desenvolvimento deste estudo foi elaborados vários produtos: (1) a saliva artificial que foi preparada através de substâncias químicas e água desionizada; (2) uma substância desmineralizante elaborada misturando várias substâncias químicas (cloreto de cálcio 2.2 milimolar (mM), fosfato de potássio monobásico 2.2 mM e ácido láctico 0.05 mM, com um pH 4.5 regulado com hidróxido de sódio 50%). As amostras foram submetidos ao agente desmineralizante por 48 horas numa incubadora a 37°C.

O agente remineralizante foi preparado através de mistura manual de uma pasta dentífrica com água desionizada, tendo sido utilizados os vários agentes: NovaMin® para o grupo 1; Aclaim® para o grupo 2; ClinPro™ Tooth Crème para o grupo 3; GSE para o grupo 4 e Colgate® para o grupo 5. As amostras foram conservadas em saliva artificial a uma temperatura de 37°C.

Através do testador de microdureza de Vickers não foi encontrada nenhuma diferença estatística entre os vários grupos após a desmineralização. No entanto, todos os grupos mostraram diferenças significativas em SMH depois do processo de remineralização. Os resultados deste estudo mostram que o BAG tem uma recuperação do SMH de 96.75%, correspondendo à melhor recuperação em comparação com os outros materiais aplicados (respectivamente de 95.83% para o f-TCP; 90.88% para o nHAp ; 48.71% para o GSE).

Os 4 agentes utilizados apresentaram potencial variável de remineralização do esmalte. BAG mostrou o potencial máximo, seguido por f-TCP e nHAp, não existindo diferenças

estatisticamente significativas entre estes três materiais. Contudo, estes três materiais mostraram diferenças significativas com os restantes grupos: Grupo 1 (BAG) mostrou uma grande diferença em relação aos grupos 4, 5 e 6 (respectivamente GSE, dentífrico com flúor e controlo negativo com água desionizada); Grupo 2 (nHAp) e Grupo 3 (f-TCP) mostraram diferenças com os grupos 5 e 6.

No estudo realizado por Manchery et al. (2019) foram realizadas lesões cáries artificiais em todas as amostras nos 3 diferentes grupos. Os produtos utilizados para a desmineralização foram: cloreto de cálcio 2.2 mM, fosfato de sódio 2.2 mM e ácido acético 0.05 molar (M) com adição de hidróxido de potássio 1 M para atingir um pH 4.4.

A solução de remineralização estava composta por 1.5 mM de cloreto de cálcio, 0.9 mM de di-hidrogénio fosfato de sódio e 0.15 de cloreto de potássio com um pH 7.0. As amostras foram submetidas a uma solução de formalina 10% previamente à desmineralização; depois deste procedimento, as amostras foram colocadas em substâncias desmineralizantes por 96 h, criando assim lesões cáries de 100-200 micras ( $\mu\text{m}$ ).

A profundidade média das lesões pré-tratamento, nos vários grupos, variou entre  $153.58 \pm 59.76 \mu\text{m}$  a  $168.10 \pm 57.73 \mu\text{m}$ . Após estes procedimentos, aos três grupos foram administrados, respectivamente: nHAp (grupo A), NovaMin® (grupo B) e produto fluoretado (grupo B).

As comparações entre as profundidades das lesões pré e pós-remineralização em todos os grupos foram altamente significativas ( $p < 0.001$ ). Não foram encontradas diferenças substanciais na profundidade média das lesões entre os vários grupos antes e após ciclagem de pH. No entanto, foi observada uma diminuição das lesões em todos os grupos (cada ciclo do pH previa 3 horas de desmineralização, duas vezes por dia, e 2 horas de remineralização intermédia). O registo das alterações foi feito por microscopia de luz polarizada, demonstrando que as profundidades das lesões diminuíram significativamente em 10.6% no grupo A (nHAp), 6.73% no grupo B (NovaMin®) e 9.58% no grupo C (fluoreto). Os resultados demonstraram, portanto, que o produto mais eficaz para a remineralização foi a nHAp, seguida por fluoreto e, por último, o NovaMin®, contendo fosfolicato de sódio e cálcio.

Aziz et al. (2024) utilizaram como materiais biocerâmicos o fosfolicato de cálcio e sódio e o f-TCP em comparação com outros produtos. Avaliaram a densidade mineral através de micro-CT e a dureza e módulo de elasticidade através de testes nanomecânicos.

Os autores dividiram 32 pré-molares em 4 grupos (n=8). O primeiro grupo recebeu fosfolicato de cálcio e sódio; o segundo grupo f-TCP; o terceiro grupo correspondeu ao grupo controlo positivo (fluoreto 1450 ppm) e o grupo 4 foi o controlo negativo (água desionizada).

As amostras foram submetidas a uma solução desmineralizante, formada por: 2.2 mM de cloreto de cálcio (CaCl), 2.2 mM de hidrogénio fosfato de potássio e 0.05 M de ácido acético regulado com 5 M de hidróxido de potássio com pH 4.4. As amostras foram incubadas para realizar a desmineralização numa temperatura de 37°C por um total de 96 h numa solução constituída por 8.75 mililitro (ml) de ácido láctico (85%), 0.16 mM de cálcio diluído num litro de água desionizada. A solução remineralizante era constituída por: 1.5 mM de cloreto de cálcio, 0.9 de hidrogénio fosfato de sódio e 1.5 M cloreto de potássio (KCl) a pH 7. Para cada amostra, um extrato da lesão desmineralizada foi recoberto com esmalte resistente aos ácidos, para servir como um controlo. Em seguida as amostras foram submetidas a ciclagem do pH durante 10 dias.

Os resultados finais mostraram que, ao nível da densidade mineral, os primeiros três grupos tiveram um ganho de mineral mais elevado em comparação ao grupo controlo (grupo 4). Em comparação ao grupo 3 (fluoreto 1450 ppm), o grupo 1 (fosfolicato de cálcio e sódio) e o grupo 2 (f-TCP) tiveram uma percentagem de ganho mineral mais elevada. Ao nível de dureza e módulo de elasticidade, no estrato externo de esmalte, o grupo que recebeu f-TCP obteve valores mais altos em comparação com o grupo que recebeu fluoreto (controlo positivo) e o grupo do controlo negativo (água desionizada). No estrato interno de esmalte, o grupo 1 e o grupo 2 tiveram valores de módulo de elasticidade mais elevados em comparação com o grupo 3 e 4. Portanto, os valores foram significativamente mais elevados nos grupos que receberam fosfolicato de cálcio e sódio e f-TCP em comparação com os outros dois grupos. Em conclusão, a percentagem de aumento de densidade mineral foi superior nos grupos 1 a 3 em relação ao grupo 4, sendo que os grupos 1 e 2 exibem maior aumento que o grupo 3.

Jena et al. (2022) compararam a eficácia do BAG com o TCP e com agentes remineralizantes de ozono em três grupos, respectivamente, e com um quarto grupo com

água desionizada (grupo controlo). Foi realizada uma desmineralização artificial em todos grupos, nas superfícies vestibulares, mantendo os dentes em cloreto de cálcio e fosfato trissódico numa solução tampão de vinagre por 5 dias com um pH de 4.6.

A remineralização dos dentes foi realizada através dos seguintes produtos: para o grupo A, fosfolicato de cálcio e sódio (BAG); para o grupo B, fosfato tricálcico (ClinPro™ Tooth Crème); para o grupo C, agentes remineralizantes com ozono; para o grupo D (controlo), água desionizada. O procedimento foi efetuado por 12 dias durante 4 minutos.

O grau de desmineralização/remineralização e a microdureza foi determinado em todos os quatro grupos através do valor de dureza de Vickers.

Depois da remineralização, verificou-se um aumento da microdureza de um valor de 310.43, 284.87 e de 267.34 Newton (N) respectivamente nos grupos A, B e C. No Grupo D não se verificou nenhuma alteração. Os autores concluíram que o BAG, seguido do TCP, apresentam maior capacidade de remineralização.

Akkuç et al. (2023) aplicaram o CPP-ACP como único material biocerâmico. Os autores dividiram as suas amostras em três grupos e, de seguida, em outros três subgrupos (n=5), nos quais foram criadas lesões cáries artificiais através de ciclos de desmineralização.

Ao grupo 1, foi aplicada uma solução desmineralizante, para criar lesões de cárie artificiais, constituída por: cloreto de cálcio 2.2 mM (CaCl), dihidrogénio fosfato de cálcio 2.2 mM (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), ácido acético 0.5 M (CH<sub>3</sub>COOH) e hidróxido de potássio 1 M (KOH) durante 6 horas; a solução de remineralização era composta por CaCl 1.5 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a 0.9 mM, cloreto de potássio 0.15 M (KCl) e KOH 1M por 18 horas; o grupo 2 foi submetido a 50 ml de sumo de laranja para criar lesões de erosão artificiais e, o grupo 3, a 50 ml de coca-cola. A densidade mineral (MD), área superficial e o volume de profundidade das lesões foram analisados através de micro-CT.

Ao nível da MD, esta encontrava-se diminuída em todos os grupos, tendo aumentado após a escovagem com todos os três produtos. A diminuição da MD nas lesões de erosão foi maior em comparação com as lesões cáries artificiais. O maior aumento de MD, em profundidade, verificou-se nos subgrupos 1b, 2b e 3b que receberam GC tooth Mousse® com CPP-ACP e o menor aumento verificou-se na pasta dentífrica com Agarta aplicada aos subgrupos 1c, 2c e 3c.

Em relação ao volume da lesão, notou-se uma diminuição após a utilização dos três produtos de remineralização em todos os grupos; mas a maior variação de volume foi verificada no subgrupo 2a que recebeu Sensodyne™ com NaF.

Ao nível da área superficial, depois do processo de remineralização, verificou-se uma diminuição significativa nos subgrupos 1a, 1b, 2b, 3a e 3b. A maior redução foi verificada no subgrupo 1a (Sensodyne™) e a menor foi detectada no subgrupo 3c (Agarta). A pasta dentífrica Sensodyne™ resultou ser o agente mais eficaz na redução da área superficial.

A diminuição da profundidade, com exceção dos subgrupo 3a e 3b, foi estatisticamente significativa. Sensodyne™ foi o agente com maior recuperação, seguido por GC tooth Mousse® e Agarta. Em conclusão, todos os três agentes causaram um aumento estatisticamente significativo na MD e diminuição na área superficial e no volume de profundidade da lesão ( $p < 0.05$ ). No entanto, existem diferenças entres os vários produtos: o maior efeito foi obtido através da aplicação de NaF, seguido do CPP-ACP e, por último, da Agarta.

Thimmaiah et al. (2019) analisaram a eficácia de três biomateriais - CPP-ACP, TCP e nHAp comparativamente com outros materiais. Foram criadas lesões cariosas incipientes artificialmente através de um processo de desmineralização no qual as amostras foram colocadas em solução desmineralizante por 96 h (2 mmol/L de cálcio, 2 mmol/L de fósforo e 0.075 mmol/L de acetato num pH de 4.3 com uma temperatura de 37°C. As amostras foram avaliadas antes e depois da remineralização através da técnica SEM-EDX.

Cada amostra foi tratada diariamente com os respectivos produtos remineralizantes: grupo 1 GC Tooth Mousse® Plus, grupo 2 ClinPro™ Tooth crème, grupo 3 Aclaim® e o grupo 4 com saliva artificial. De seguida, as amostras foram lavadas com água desionizada e submetidas a saliva artificial (37°C), trocada a cada 24 h. Ao grupo controlo foi aplicada apenas saliva. Passados 30 dias de remineralização as amostras foram submetidas a análises de SEM/EDX.

Os autores observaram maior eficácia para a remineralização realizada através da aplicação de CPP-ACP. Foi realizada uma análise post-hoc para cada grupo, em três intervalos de tempo diferentes, que demonstrou que a diferença entre os valores médios antes e após remineralização com TCP com flúor foi maior, sendo esta diferença estatisticamente significativa. CPP-ACP e TCP podem promover a remineralização de

lesões cáries incipientes de forma significativa comparativamente com os outros produtos aplicados.

Gore et al. (2022) utilizaram o CPP-ACP e o nHAp em comparação com outros materiais. Todas as amostras, com exceção do grupo 1 (grupo controle), foram submetidas a um processo de desmineralização, tendo sido imersos em 50 ml de solução desmineralizante constituída por monossódico fosfato 2.2 mM, cloreto de cálcio 2.2 mM e ácido láctico a 0.05 M, por um total de 72 h a 37°C numa incubadora universal. As amostras dos grupos 3, 4, 5 e 6 foram remineralizadas a cada 24 h durante 14 dias, tendo-lhes sido aplicados agentes remineralizantes por 3 minutos, lavagem com água e colocação em saliva artificial. Depois de cada ciclo de remineralização, todas as amostras foram incubadas a 37°C. O grupo controle foi apenas imerso em saliva artificial depois. A microdureza das amostras foi avaliada pelo instrumento de Vickers após 14 dias. O teste de Vickers mostrou que a microdureza do grupo controle (esmalte não desmineralizado e não tratado) estava mais alta em comparação aos outros grupos ( $p < 0.05$ ). A nHAp tinha uma microdureza média mais elevada em comparação com os outros grupos. Em suma, em relação à variação da microdureza, o grupo no qual foi aplicada nHAp foi aquele com maior valor registado ao fim do estudo, seguido por AmF, CaSP e, por último, CPP-ACP.

Vyavhar et al. (2015) utilizaram o nHAp e CPP-ACP, respectivamente, para o grupo A e para o grupo B em comparação com outros produtos tais como o flúor (grupo C). As amostras foram preparadas com solução desmineralizante com ácido láctico 0.05 M, cloreto de cálcio e sódio 2.2 mM e dihidrogénio ortofosfato 2.2 mM.

O programa de ciclos foi concebido para se aproximar da dinâmica do pH do ambiente oral: duas horas de desmineralização por dia, com o tempo restante em saliva artificial a atuar como solução remineralizante. As soluções desmineralizadoras e remineralizadoras foram feitas a cada três dias, com pH ajustado para 4.5 e 7.2, respetivamente. No início e após a remineralização as amostras foram avaliadas por SEM-EDX para análise elementar (Ca/P).

A observação por MEV revelou que as superfícies previamente à desmineralização eram lisas, enquanto após o processo apresentavam uma textura não uniforme e rugosa, com notável aumento na porosidade. Diferentes agentes depositaram revestimentos distintos nas superfícies do esmalte tratadas.

Após a ciclagem de pH, nos grupos de nHAp, ocorreu sedimentação de cristais nas superfícies do esmalte após a desmineralização, resultando na redução das cavidades e defeitos superficiais do esmalte. No grupo CPP-ACP, foi observado um padrão de desmineralização em favo de mel menor, com estrutura interprismática parcialmente remineralizada e dissolução do núcleo do prisma. Já o grupo no qual foi aplicado flúor apresentou formação de estruturas globulares de diferentes tamanhos com irregularidades na superfície. O grupo de controlo exibiu múltiplas porosidades, superfície irregular e leve precipitação superficial amorfa. Os valores de SMH aumentaram consideravelmente em todos os grupos de tratamento após 12 dias de ciclagem de pH, em comparação com os valores após desmineralização. O flúor e a nano-hidroxiapatite demonstraram efeito de remineralização superficial mais significativo em comparação com os outros grupos em cada intervalo de ciclagem de pH. O CPP-ACP mostrou potencial de remineralização superficial comparável ao grupo de controlo. A percentagem de aumento da SMH foi significativamente maior no grupo de nanohidroxiapatite em comparação com o CPP-ACP e o grupo de controlo, mas não em relação ao grupo que recebeu fluoreto. Em suma, a percentagem de recuperação da microdureza superficial da nanohidroxiapatite e do fluoreto foi significativamente maior que a do CPP-ACP e do grupo controlo. Não houve diferença entre a percentagem de recuperação de microdureza superficial entre nHAp e o fluoreto.

Vitiello et al. (2022) utilizaram o CPP-ACP, o nHAp e o ACP com flúor em comparação com outros materiais. Os grupos experimentais 1 a 4 foram submetidos a ciclagem do pH, ao grupo 5 foram criadas lesões artificiais que não foram tratadas e, por fim, o grupo 6 apresentava o esmalte hígido, não desmineralizado, e não tratado.

Todos os grupos, com exceção do grupo 6, foram imersos por 72 h numa solução desmineralizante com ácido láctico a 0.1 M com pH 4.4 para criar uma lesão inicial do esmalte; após a formação da lesão, as amostras foram lavadas com água desionizada. Durante todo o estudo, o grupo 5 foi colocado em saliva artificial, para simular a cavidade oral, sem aplicação de qualquer material/produto com capacidade de remineralização. Os outros grupos receberam diferentes agentes remineralizantes (G1: CPP-ACP; G2: gel com nHAp; G3: verniz SF; G4: com ACP com flúor) e foram submetidos a ciclagem do pH com processos de desmineralização e remineralização. Foram realizadas análises de morfologia da superfície do esmalte por SEM e EDX.

As imagens SEM do grupo 6 mostravam o aspecto típico regular das estruturas de cristais do esmalte íntegro. No grupo 5, a integridade dos prismas do esmalte estava comprometida, com superfícies irregulares. Os grupos 1 e 2 mostravam uma recuperação parcial dos cristais dos prismas do esmalte, com uma ligeira dissolução interprismática. Os grupos 3 e 4 apresentavam superfícies irregulares do esmalte com resíduos de materiais.

A relação Ca/P apresentava-se muito mais elevada no grupo 6 em comparação com os grupos 1, 2 e 5. O grupo 4 mostrou um aumento muito maior em comparação ao grupo 3. As maiores diferenças foram detectadas no grupo 6.

Em suma, os autores concluíram que os produtos CPP-ACP e nHAp apresentavam melhor remineralização superficial comparativamente com os restantes materiais testados.

**Tabela 2**

*Características dos estudos selecionados para a análise comparativa (continua nas próximas páginas). Esta tabela reúne informações relativas ao tamanho amostral, objetivos de investigação, períodos de follow-up aplicados, tipo de intervenção efetuada e principais outcomes.*

<b>Autor, Ano</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Período de follow-up</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Métodos de avaliação</b>	<b>Principais Resultados</b>
Aziz et al., 2024	32 pré-molares divididos em 4 grupos (n = 8): Grupo 1: Sensodyne® 1426 ppm de flúor e fosfosilicato de cálcio e sódio (Novamin®); Grupo 2: Clinpro tooth crème® com fluor e f-TCP Grupo 3: Controlo positivo com Colgate® Cavity Protection 1450 ppm de flúor Grupo 4: Controlo negativo (água desionizada)	Avaliar o potencial de remineralização de três pastas em lesões de cárie incipientes	10 dias	Lesões artificiais criadas com imersão em solução desmineralizante (96h)  Amostras sujeitas a ciclagem de pH durante 10 dias	Densidade mineral avaliada por micro-CT  Dureza e módulo elástico avaliados por testes nanomecânicos	Percentagem de aumento de densidade mineral superior nos grupos 1 a 3  Grupos 1 e 2 exibem maior aumento que o grupo 3
Akkuç et al., 2023	45 molares divididos em subgrupos (n = 5): Subgrupo 1a: Sensodyne™ Subgrupo 1b: GC tooth Mousse® Subgrupo 1c: Agarta Subgrupo 2a: Sensodyne™ Subgrupo 2b: GC tooth Mousse Subgrupo 2c: Agarta Subgrupo 3a: Sensodyne™ Subgrupo 3b: GC tooth Mousse® Subgrupo 3c: Agarta	Investigar a eficácia da remineralização por Sensodyne™ (contendo NaF), GC tooth Mousse® (contendo CPP-ACP) e creme dental à base de ervas de Agarta na cárie inicial	15 dias	Lesões artificiais com ciclos de desmineralização (grupo 1), sumo de laranja (grupo 2) e coca-cola (grupo 3)  Aplicação de Sensodyne™, GC tooth Mousse® e creme dental à base de ervas durante 15 dias	Densidade mineral, área superficial e profundidade da lesão foram calculados usando micro-CT em três alturas diferentes (basal, após desmineralização e após remineralização) e SEM	Os três agentes causaram aumento estatisticamente significativo na densidade mineral e diminuição na profundidade da lesão (p < 0.05)  Existem diferenças entre os grupos, sendo o Sensodyne™ aquele que apresenta melhores resultados

**Legenda:** CPP-ACP: Fosfopeptídeos de Caseína-Fosfato de Cálcio Amorfo; f-TCP: fosfato tricálcico funcionalizado; h: horas; micro-CT: Microtomografia computadorizada; n: número; NaF: Fluoreto de Sódio; p: profundidade; ppm: partes por milhão; SEM: Microscopia eletrônica de Varredura.

**Tabela 2***Características dos estudos selecionados para a análise comparativa (continuação).*

<b>Autor, Ano</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Período de follow-up</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Métodos de avaliação</b>	<b>Principais Resultados</b>
Gore et al., 2022	120 pré-molares divididos em 6 grupos (n = 20): Grupo I: Controlo (esmalte não desmineralizado e não tratado) Grupo II: Apenas desmineralização Grupo III: CPP-ACP Grupo IV: CaSP Grupo V: AmF Grupo VI: nHAp	Avaliar e comparar o potencial de remineralização de CPP-ACP, sacarose fosfato de cálcio (CaSP), fluoreto de amina (AmF) e nanohidroxiapatite	14 dias	O processo de desmineralização foi efetuado nos grupos II, III, IV, V e VI durante 72h  As amostras dos grupos III, IV, V e VI foram remineralizadas por 3 minutos com o respetivo agente remineralizador durante 14 dias	A microdureza foi avaliada pelo instrumento de Vickers	A variação da microdureza revelou valores mais elevados para a nHAp, seguida de AmF, CaSP e CPP-ACP
Jena et al., 2022	48 pré-molares divididos em 4 grupos (n = 12): Grupo A: Fosfosilicato de cálcio e sódio (BAG) Grupo B: Fosfato tricálcico Grupo C: Agentes remineralizantes de ozono Grupo D: Controlo (água desionizada)	Avaliar a eficácia do BAG, fosfato tricálcico e agentes remineralizantes de ozono na remineralização de lesões de cárie	12 dias	Desmineralização criada por cloreto de cálcio (2.0 mmol/L) e fosfato trissódico (2.0 mmol/L) em tampão acetato (75 mmol/L) por 5 dias a pH 4,6  Remineralização utilizando os vários agentes, três vezes por dia, durante 12 dias (4 minutos)	A microdureza foi avaliada pelo instrumento de Vickers	BAG e TCP têm maior capacidade remineralizante

**Legenda:** AmF: Fluoreto de Amina; BAG: Vidro bioativo; CaSP: Sacarose fosfato de cálcio; CPP-ACP: Fosfopeptídeos de Caseína-Fosfato de Cálcio Amorfo; h: horas; mmol/L: Milimol por litro; n: número; nHAp: Nano-Hidroxiapatite; TCP: Fosfato tricálcico.

**Tabela 2***Características dos estudos selecionados para a análise comparativa (continuação).*

<b>Autor, Ano</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Período de follow-up</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Métodos de avaliação</b>	<b>Principais Resultados</b>
Vitiello et al., 2022	36 molares divididos por seis grupos (n= 6): G1: CPP-ACP G2: Gel contendo nHAp G3: Verniz SF G4: ACP funcionalizado com flúor G5: Controlo (lesões artificiais não tratadas) G6: Controlo (esmalte hígido, não desmineralizado, e não tratado)	Comparar qualitativa e quantitativamente a eficácia remineralizante de quatro agentes comercialmente disponíveis em lesões artificiais	7 dias	Todos os grupos, exceto o G6 foram imersos numa solução desmineralizante com pH 4.4 por 72h  Grupo 1 a 4 foram submetidos a ciclagem de pH, uma vez por dia, durante 7 dias	Realizadas análises de morfologia da superfície do esmalte por SEM e EDX	A relação Ca/P do G5 foi estatisticamente diferente dos restantes. Contudo, não se detectam diferenças com G4  CPP-ACP e nHAp apresentam melhor remineralização superficial
Joshi et al., 2019	60 pré-molares divididos em 6 grupos: Grupo 1: Vidro bioativo NovaMin® (n = 12) Grupo 2: nHAp Aclaim® (n = 12) Grupo 3: f-TCP (n = 12) Grupo 4: Extrato de semente de uva (GSE) (n = 12) Grupo 5: Dentífrico fluoretado (1000 ppm) (n = 6) Grupo 6: Controlo negativo (água desionizada) (n = 6)	Avaliar o potencial remineralizante de 4 agentes comercialmente disponíveis	21 dias	Todas as amostras foram colocadas em solução desmineralizante com pH 4.5 por 48 horas  Efetuada a ciclagem de pH por 21 dias consecutivos	Amostras avaliadas inicialmente, após solução desmineralizante e após ciclagem do pH quanto à microdureza superficial basal (SMH), através de um testador Vickers	BAG apresentou recuperação de SMH (96.75%) seguido por f-TCP (95.83%), nHAp (90.88%) e GSE (48.71%)  Os 4 agentes utilizados tiveram potencial variável para remineralizar o esmalte  BAG mostrou o potencial máximo seguido por f-TCP e nHAp, não existindo diferença estatisticamente significativa entre os três

**Legenda:** ACP: Fosfato de cálcio amorfo; BAG: Vidro bioativo; Ca/P: Cálcio/Fósforo; CPP-ACP: Fosfopeptídeos de Caseína-Fosfato de Cálcio Amorfo; EDX: Espectroscopia de Dispersão de Energia; f-TCP: fosfato tricálcico funcionalizado; GSE: Extrato de semente de uva; h: horas; n: número; nHAp: Nano-hidroxiapatite; ppm: partes por milhão; SEM: Microscopia electrónica de Varredura; SMH: Microdureza superficial basal; Verniz SF: verniz de fluoreto de Sódio.

**Tabela 2**

*Características dos estudos selecionados para a análise comparativa (continuação).*

<b>Autor, Ano</b>	<b>Amostra</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Período de follow-up</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Métodos de avaliação</b>	<b>Principais Resultados</b>
Manchery et al., 2019	48 pré-molares divididos em 3 grupos (n = 16): Grupo A: nHAp Grupo B: NovaMin® Grupo C: Fluoreto	Avaliar e comparar a capacidade de remineralização de dentríficos em cáries artificiais	7 dias	Efetuada desmineralização por 96h Amostras sujeitas a ciclagem do pH por 7 dias	Microscopia de luz polarizada	A profundidade de lesão diminuiu significativamente no grupo A (10.56%), em comparação com o grupo B (6.73%) e grupo C (9.58%)
Thimmaiah et al., 2019	40 pré-molares divididos em 4 grupos (n = 10): Grupo 1: GC tooth Mousse® Grupo 2: Creme dental ClinPro™ Grupo 3: Pasta dentífrica Aclaim® Grupo 4: Saliva artificial	Avaliar quantitativamente o potencial de remineralização do CPP-ACP, TCP e nHAp	30 dias	Solução desmineralizante por 96h Grupos 1, 2 e 3: remineralização durante 30 dias Grupo 4: saliva artificial trocada a cada 24h	No início e após remineralização, as amostras foram avaliadas por SEM-EDX para análise elementar (Ca/P)	A percentagem em massa de Ca/P após a remineralização foi significativamente maior com CPP-ACP e TCP com flúor
Vyavhare et al., 2015	26 incisivos divididos em 4 grupos: Grupo A: nHAp (n = 6) Grupo B: CPP-ACP (GC tooth Mousse®) (n = 6) Grupo C: Colgate® Total (n = 6) Grupo D: Controlo (água desionizada)(n = 6) Grupo E: Sem tratamento (n = 2)	Avaliar se a nHAp e o CPP-ACP podem ser utilizados como alternativa ao flúor na remineralização de lesões cáries precoces	12 dias	Lesões cáries artificiais foram preparadas com solução desmineralizante  A remineralização foi efetuada com 4 ciclos de pH com intervalos de 3 dias	Medições de microdureza superficial antes/após desmineralização e após ciclagem do pH  Avaliação SEM	A percentagem de recuperação da microdureza superficial da nHAp e do flúor foi significativamente maior que a do CPP-ACP e do controlo  Não houve diferença entre a percentagem de recuperação de microdureza superficial entre nHAp e flúor

**Legenda:** Ca/P: Cálcio/Fósforo; CPP-ACP: Fosfopeptídeos de Caseína-Fosfato de Calcio Amorfo; EDX: Espectroscopia de dispersão de energia; h: horas; n: número; nHAp: Nano-hidroxiapatite; SEM: Microscopia electrónica de Varredura; TCP: Fosfato tricálcico.

## 4. DISCUSSÃO

Após a análise dos artigos selecionados, suas intervenções e metodologias, foram identificados três enfoques principais que serão discutidos de seguida.

### 4.1. Comparação de Eficácia entre Materiais Biocerâmicos e Tradicionais

Este subcapítulo pretende avaliar a eficácia dos materiais biocerâmicos, como TCP, CPP-ACP e nHAp, na remineralização do esmalte comparativamente aos materiais tradicionais, como o flúor.

Autores como Aziz et al. (2024) demonstraram que o fosfosilicato de cálcio e o f-TCP apresentaram uma eficácia significativa na remineralização do esmalte, comparável ao flúor, utilizando micro-CT e testes nanomecânicos para avaliar a densidade mineral e a dureza. Essa eficácia foi observada principalmente em períodos de seguimento de 10 dias, sugerindo que esses materiais podem ser alternativas viáveis ao flúor. A densidade mineral avaliada por micro-CT, a dureza e módulo elástico determinados por testes nanomecânicos mostraram que os grupos tratados com fosfosilicato de cálcio e f-TCP tiveram aumentos significativos em comparação com o grupo controle.

Gore et al. (2022) e Vyavhare et al. (2015) também contribuíram para essa comparação. Gore et al. (2022) analisaram CPP-ACP, sacarose fosfato de cálcio (CaSP), fluoreto de amina (AmF) e nanohidroxiapatite, constatando que a nHAp e o fluoreto apresentaram os melhores resultados de remineralização, avaliados pelo teste de microdureza de Vickers. A variação da microdureza foi maior nos grupos tratados com nHAp e AmF, seguidos por CaSP e CPP-ACP, indicando que a nHAp pode ser tão eficaz quanto o fluoreto.

Vyavhare et al. (2015) focaram a eficácia da nanohidroxiapatite e do CPP-ACP em comparação com o flúor, utilizando medições de microdureza superficial antes e depois da desmineralização e após ciclos de ciclagem de pH. Os resultados indicaram que a nanohidroxiapatite e o flúor tiveram uma recuperação de microdureza superior ao CPP-ACP, sugerindo que ambos podem ser eficazes na remineralização do esmalte.

Joshi et al. (2019) também forneceram percepções importantes, comparando a eficácia do BAG NovaMin®, nanohidroxiapatite Aclaim®, fosfato tricálcico funcionalizado e extrato de semente de uva com o flúor. A avaliação da microdureza superficial basal (SMH) através do testador de Vickers mostrou que o BAG e o TCP tiveram uma eficácia

comparável ou superior ao flúor. Este estudo reforça a ideia de que o BAG e o fosfato tricálcico são agentes remineralizantes promissores.

Manchery et al. (2019) analisaram a capacidade de remineralização de dentífricos contendo nanohidroxiapatite, NovaMin® e fluoreto, utilizando ciclagem do pH por 7 dias e análises por microscopia de luz polarizada. Os resultados indicaram que todos os dentífricos testados promoveram uma redução significativa na profundidade das lesões cáries, com a nHAp apresentando resultados comparáveis ao fluoreto.

Jena et al. (2022) conduziram um estudo comparando fosfosilicato de cálcio e sódio (BAG), fosfato tricálcico e agentes remineralizantes de ozono. Utilizando o teste de microdureza de Vickers, os resultados indicaram que o BAG e o fosfato tricálcico tiveram maior capacidade remineralizante, sendo comparáveis ao flúor.

Estes estudos sugerem que os materiais biocerâmicos, em especial a nHAp e o fosfato tricálcico, têm um potencial significativo como substitutos do flúor na remineralização do esmalte. No entanto, é necessário considerar a variabilidade nos métodos de avaliação e nas condições experimentais para generalizar estes resultados.

#### **4.2. Avaliação do Potencial Adjuvante dos Materiais Biocerâmicos**

Outra linha de investigação foi analisar se os materiais biocerâmicos, quando usados como adjuvantes em combinação com agentes tradicionais de remineralização, aumentam a eficácia da remineralização do esmalte.

Thimmaiah et al. (2019) exploraram essa possibilidade ao avaliar o potencial de remineralização do CPP-ACPF, TCP-F e nHAp, utilizando SEM-EDX para análise elementar (Ca/P). O estudo mostrou que o CPP-ACPF e o TCP-F promoveram uma remineralização significativa das lesões cáries incipientes, sugerindo que esses materiais podem atuar como adjuvantes eficazes ao flúor. A combinação desses materiais biocerâmicos com fluoreto resultou em uma maior deposição de cálcio e fósforo na superfície do esmalte, o que é indicativo de uma remineralização mais efetiva.

Manchery et al. (2019) também investigaram a capacidade de remineralização de dentífricos contendo nHAp, NovaMin® e fluoreto, utilizando ciclagem do pH por 7 dias e análises por microscopia de luz polarizada. Os resultados indicaram que a combinação de nanohidroxiapatite com flúor teve uma eficácia superior na redução da profundidade

das lesões, destacando o potencial adjuvante da nHAp. A microscopia de luz polarizada mostrou que o grupo tratado com a combinação de nanohidroxiapatite e fluoreto apresentou uma maior formação de cristais remineralizantes.

Akkuç et al. (2023) avaliaram a eficácia de Sensodyne™ (contendo fluoreto de sódio), GC tooth Mousse® (contendo CPP-ACP) e um creme dental à base de ervas. A utilização de micro-CT e SEM para medir a densidade mineral e a morfologia da superfície do esmalte revelou que todos os três agentes promoveram um aumento significativo na densidade mineral, com o fluoreto de sódio apresentando os melhores resultados, seguido pelo CPP-ACP. Este estudo reforça a ideia de que os materiais biocerâmicos podem atuar como adjuvantes eficazes ao fluoreto, potenciando os efeitos de remineralização. O micro-CT mostrou que o Sensodyne™ teve a maior redução na área superficial da lesão, enquanto o GC tooth Mousse® apresentou uma boa formação de nova camada mineral.

Jena et al. (2022) também destacaram a eficácia do BAG e do fosfato tricálcico quando combinados com outros agentes remineralizantes, como o ozono. Os resultados sugerem que a combinação desses materiais pode melhorar significativamente a remineralização, indicando o seu potencial adjuvante. Esses estudos mostram que os materiais biocerâmicos não apenas são eficazes por si só, mas também podem atuar como adjuvantes potentes quando combinados com agentes tradicionais como o flúor, aumentando a eficácia global da remineralização do esmalte.

### **4.3. Estudo da Durabilidade dos Efeitos Remineralizantes**

O terceiro enfoque foi comparar a durabilidade dos efeitos remineralizantes dos materiais biocerâmicos e tradicionais ao longo dos períodos de seguimento reportados nos estudos.

Vitiello et al. (2022) realizaram um estudo com um *follow-up* de 7 dias, avaliando a eficácia remineralizante de CPP-ACP, gel de nHAp, verniz SF e dentífrico com ACP funcionalizado com flúor. Análises por SEM e EDX mostraram que o CPP-ACP e a nanohidroxiapatite tiveram melhores resultados de remineralização superficial, mas a curta duração do *follow-up* sugere que estudos adicionais são necessários para avaliar a durabilidade desses efeitos. As análises EDX mostraram um aumento na proporção de cálcio e fósforo nas amostras tratadas com CPP-ACP e nHAp, indicando uma remineralização inicial efetiva.

Jena et al. (2022) conduziram um estudo com um *follow-up* de 12 dias, utilizando o teste de microdureza de Vickers para avaliar a eficácia do fosfosilicato de cálcio e sódio (BAG), fosfato tricálcico e agentes remineralizantes de ozono. Os resultados indicaram que o BAG e o fosfato tricálcico tiveram maior capacidade remineralizante ao longo do período de seguimento, sugerindo uma durabilidade dos efeitos remineralizantes comparável ou superior ao flúor. A microdureza aumentou significativamente após o tratamento, permanecendo alta ao longo dos 12 dias.

Thimmaiah et al. (2019) apresentaram o estudo com o *follow-up* mais longo, de 30 dias, avaliando o CPP-ACP com fluor, TCP-F e nHAp. As análises por SEM-EDX mostraram que a percentagem em massa de Ca/P após a remineralização foi significativamente maior com CPP-ACP e TCP-F, indicando que esses materiais podem proporcionar benefícios prolongados na remineralização do esmalte. As análises mostraram que a relação Ca/P foi mantida elevada ao longo do período de 30 dias, sugerindo uma remineralização duradoura.

Joshi et al. (2019) também destacaram a durabilidade dos efeitos remineralizantes no seu estudo de 21 dias. A avaliação da microdureza superficial basal mostrou que os grupos tratados com BAG NovaMin® e fosfato tricálcico funcionalizado mantiveram uma microdureza elevada ao longo do período de seguimento, comparável ao grupo tratado com fluoreto. Isso sugere que esses materiais podem proporcionar uma remineralização duradoura.

Akküç et al. (2023) observaram que, ao longo de 15 dias, todos os materiais testados (Sensodyne™, GC tooth Mousse® e creme dental à base de ervas) mantiveram ou aumentaram a densidade mineral, com Sensodyne™ mostrando os melhores resultados. A micro-CT revelou que a densidade mineral das amostras tratadas com Sensodyne™ continuou a aumentar ao longo dos 15 dias, indicando um efeito prolongado.

Estes resultados sugerem que, embora os materiais biocerâmicos demonstrem eficácia remineralizante a curto prazo, é crucial realizar estudos com *follow-ups* mais longos para confirmar a durabilidade dos seus efeitos em comparação com os agentes tradicionais como o flúor.

#### **4.4. Análise comparativa com estudos anteriores**

Para completar a discussão desta revisão, consideramos os resultados como um todo e comparamo-los com outros estudos. Nesta secção, começamos por apresentar os nossos próprios resultados e, em seguida, os estudos e revisões de outros autores. Segue-se um resumo de como os meus resultados se relacionam e contrastam com os de outros estudos:

#### **4.5. Comparação da Eficácia entre Materiais Biocerâmicos e Tradicionais**

Materiais como a nanohidroxiapatite e o fosfato tricálcico demonstraram uma eficácia significativa na remineralização do esmalte, comparável ou mesmo superior à do flúor.

A revisão de Anil et al. (2022) demonstrou que a nHAp tem um efeito remineralizante em lesões cariosas precoces, com diversos efeitos terapêuticos e preventivos, embora sejam necessárias mais provas da sua eficácia em dentes decíduos.

O estudo de Wierichs et al. (2022) mostrou que, apesar de a nHAp e o flúor apresentarem o mesmo potencial remineralizante em condições de remineralização, não foi possível obter provas conclusivas em relação à sua eficácia devido à heterogeneidade dos estudos e ao elevado risco de enviesamento.

Finalmente, o estudo de Grocholewicz et al. (2020) refere que a combinação de nHAp e ozono apresentou a taxa de remineralização mais elevada em lesões proximais precoces, sugerindo uma maior eficácia quando ambas as terapias são combinadas. Este estudo também salientou que o CPP-ACP, quando combinado com outros agentes, pode ter um potencial significativo para a remineralização.

Fernando et al. (2019) demonstraram que a combinação de SnF<sub>2</sub> (fluoreto de estanho) e CPP-ACP forma uma camada de nanofilamentos na superfície do dente, melhorando a remineralização em comparação com o uso isolado. Além disso, Sharda et al. (2021) mencionam que a terapia combinada de CPP-ACP e flúor mostrou uma maior eficácia remineralizante e efeito antibacteriano em comparação com a monoterapia com flúor, embora a evidência seja de baixa evidência. Ma et al. (2019) demonstraram que o CPP-ACP exibiu excelentes efeitos remineralizantes em lesões de manchas brancas, tanto na investigação *in vitro* como em ensaios clínicos, sugerindo o seu elevado potencial terapêutico.

Na investigação de Aykut-Yetkiner et al. (2014) o CPP-ACP teve um efeito remineralizante ligeiro durante um período de 3 meses, sendo recomendadas observações mais prolongadas para confirmar a eficácia. Finalmente, Golzio et al. (2024) mencionam que a combinação de CPP-ACP e flúor não superou o efeito do flúor isolado na remineralização de lesões cáries precoces.

O presente estudo também considerou a eficácia do BAG, que mostrou um potencial significativo para a remineralização do esmalte.

Hamdi et al. (2022) referem que o silicato tricálcico mostrou potencial de remineralização em lesões subsuperficiais do esmalte, sendo comparável ao CPP-ACP. Khan et al. (2019) destacaram vários materiais biocerâmicos, incluindo o BAG e o fosfato tricálcico, que promovem a remineralização e o selamento dentário duradouro.

Dai et al. (2019) verificaram que o BAG pode remineralizar as cáries e formar apatite na superfície do esmalte e da dentina, além de ter um efeito antibacteriano. Finalmente, Guo et al. (2022) verificaram que a nova biocerâmica Huaxi (HX-BGC) mostrou uma eficácia terapêutica significativa no tratamento de lesões de cárie precoces, comparável ao NaF.

#### **4.6. Avaliação do Potencial Adjuvante dos Materiais Biocerâmicos**

O presente estudo observou que materiais como o CPP-ACP e o nHAp, quando combinados com flúor, podem aumentar a eficácia da remineralização.

Fernando et al. (2019) demonstraram que o SnF<sub>2</sub> e o CPP-ACP, em combinação, melhoram a remineralização devido à estabilização dos complexos e ao aumento da incorporação de iões no mineral do dente. Além disso, Sharda et al. (2021) também referem que a terapia combinada de CPP-ACP e flúor é superior na remineralização e no efeito antibacteriano em comparação com a aplicação de flúor isoladamente.

Estes resultados apoiam a conclusão de que os materiais biocerâmicos podem atuar como adjuvantes eficazes quando combinados com agentes tradicionais como o flúor, melhorando a remineralização.

#### **4.7. Estudo da Durabilidade dos Efeitos Remineralizadores**

O presente estudo mostrou que os efeitos remineralizadores dos materiais biocerâmicos demonstraram uma durabilidade variável em diferentes períodos de acompanhamento.

Grocholewicz et al. (2020) demonstraram que a combinação de gel de nHAp e ozono apresentou a taxa de remineralização mais elevada no seguimento de 1 ano, embora tenha ocorrido desmineralização após 2 anos. Ma et al. (2019) demonstraram através do seu estudo que a remineralização do CPP-ACP foram significativos e duradouros em estudos clínicos e *in vitro*. Guo et al. (2022) demonstraram que o material HX-BGC tem efeitos terapêuticos promissores em lesões cáries precoces em períodos de acompanhamento entre 1 e 3 meses.

Estes estudos indicam que os materiais biocerâmicos, particularmente quando combinados com outros tratamentos como o ozono, podem proporcionar efeitos de remineralização duradouros. No entanto, são necessários estudos com períodos de acompanhamento mais longos para confirmar estes efeitos a longo prazo.



## 5. CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão integrativa da literatura fornecem uma visão abrangente sobre a eficácia dos materiais biocerâmicos na remineralização do esmalte em lesões cáries incipientes. A análise dos estudos selecionados revelou três enfoques principais que foram discutidos em profundidade: a comparação de eficácia entre materiais biocerâmicos e tradicionais, a avaliação do potencial adjuvante dos materiais biocerâmicos na remineralização de lesões cáries incipientes e o estudo da durabilidade dos seus efeitos.

Primeiramente, a comparação de eficácia entre materiais biocerâmicos e tradicionais demonstrou que agentes como o fosfosilicato de cálcio, o fosfato tricálcico, o CPP-ACP e a nHAp possuem um potencial significativo para substituir o flúor na remineralização do esmalte. Em segundo lugar, a avaliação do potencial adjuvante dos materiais biocerâmicos indicou que esses agentes não só são eficazes quando aplicados isoladamente, mas também podem atuar como adjuvantes potentes quando combinados com agentes tradicionais como o flúor. Por último, o estudo da durabilidade dos efeitos remineralizantes destacou a importância de realizar estudos com *follow-ups* mais prolongados para confirmar a eficácia a longo prazo.

Os achados desta revisão têm implicações importantes para a prática clínica e para futuras pesquisas na área de remineralização do esmalte. A eficácia demonstrada pelos materiais biocerâmicos sugere que eles podem ser incorporados nos protocolos de tratamento para lesões cáries incipientes, oferecendo uma alternativa ou complemento aos agentes remineralizantes tradicionais. No entanto, é crucial que futuras pesquisas se concentrem em realizar estudos com *follow-ups* mais longos e em condições clínicas variadas para validar a eficácia a longo prazo desses materiais.

Além disso, é necessário um maior cuidado na especificação dos métodos de randomização e controle de variáveis externas para reduzir o risco de viés e aumentar a robustez das conclusões. O desenvolvimento de diretrizes padronizadas para a condução e descrição de estudos *in vitro* na área de remineralização do esmalte pode ajudar a melhorar a qualidade e a comparabilidade dos resultados de diferentes estudos.



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akküç, S., Duruk, G., & Keleş, A. (2023). Remineralization effect of three different agents on initial caries and erosive lesions: A micro-computed tomography and scanning electron microscopy analysis. *BMC Oral Health*, 23(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-02805-6>
- Anil, A., Ibraheem, W. I., Meshni, A. A., Preethanath, R. S., & Anil, S. (2022). Nano-Hydroxyapatite (nHAp) in the remineralization of early dental caries: A scoping review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095629>
- Aykut-Yetkiner, A., Kara, N., Ateş, M., Ersin, N., & Ertuğrul, F. (2014). Does casein phosphopeptid amorphous calcium phosphate provide remineralization on white spot lesions and inhibition of *Streptococcus mutans*? *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 38(4), 302-306. <https://doi.org/10.17796/jcpd.38.4.b4q401v6m4818215>
- Aziz, S., Loch, C., Li, K. C., Anthonappa, R., Meldrum, A., & Ekambaram, M. (2024). Remineralization potential of dentifrices with calcium sodium phosphosilicate and functionalized tri-calcium phosphate in the deeper incipient carious lesions: An in vitro study. *Clinical and Experimental Dental Research*, 10(2), e876. <https://doi.org/10.1002/cre2.876>
- Dai, L. L., Mei, M. L., Chu, C. H., & Lo, E. C. M. (2019). Mechanisms of bioactive glass on caries management: A review. *Materials*, 12(24), Article 24. <https://doi.org/10.3390/ma12244183>
- Fernando, J. R., Shen, P., Sim, C. P. C., Chen, Y.-Y., Walker, G. D., Yuan, Y., Reynolds, C., Stanton, D. P., MacRae, C. M., & Reynolds, E. C. (2019). Self-assembly of dental surface nanofilaments and remineralisation by SnF<sub>2</sub> and CPP-ACP nanocomplexes. *Scientific Reports*, 9(1), 1285. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37580-w>
- Golzio, B., Schulze, A., Szabó, B., László Márk, C., Hegyi, P., Borbély, J., Németh, O., Bartha, K., Gerber, G., & Varga, G. (2024). Combined casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and fluoride is not superior to fluoride alone in early carious lesions: A meta-analysis. *Caries Research*, 58(1), 1-16. <https://doi.org/10.1159/000533547>
- Gore, A. B., Patel, S. P., Gulve, M. N., & Aher, G. B. (2022). Comparative evaluation of the remineralizing potential of different calcium and fluoride-based delivery systems on artificially demineralized enamel surface; an in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*, 25(3), 292-296. [https://doi.org/10.4103/jcd.jcd\\_5\\_22](https://doi.org/10.4103/jcd.jcd_5_22)
- Grocholewicz, K., Matkowska-Cichocka, G., Makowiecki, P., Drożdżik, A., Ey-Chmielewska, H., Dziewulska, A., Tomasik, M., Trybek, G., & Janiszewska-Olszowska, J. (2020). Effect of nano-hydroxyapatite and ozone on approximal initial caries: A randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 10(1), 11192. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67885-8>
- Guo, X., Li, X., Liao, C., He, K., Zhong, Y., & He, T. (2022). Therapeutic effect of a novel bioactive glass-ceramics on early caries lesions: A single-center, randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 26(1), 217-223. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03993-7>

- Hamdi, K., Hamama, H. H., Motawea, A., Fawzy, A., & Mahmoud, S. H. (2022). Remineralization of early enamel lesions with a novel prepared tricalcium silicate paste. *Scientific Reports*, *12*(1), 9926. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13608-0>
- Jena, D., Manas, A., Venkateswararao, C. H., Salama, M. T., Ismail, P. M. S., & Basha, S. R. (2022). Comparative evaluation of efficacy of bioactive glass, tricalcium phosphate, and ozone remineralizing agents on artificial carious lesion. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, *14*(Suppl 1), S959-S961. [https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs\\_117\\_22](https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_117_22)
- Joshi, C., Gohil, U., Parekh, V., & Joshi, S. (2019). Comparative evaluation of the remineralizing potential of commercially available agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study. *Contemporary Clinical Dentistry*, *10*(4), 605-613. [https://doi.org/10.4103/ccd.ccd\\_679\\_18](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_679_18)
- Khan, A. S., & Syed, M. R. (2019). A review of bioceramics-based dental restorative materials. *Dental Materials Journal*, *38*(2), 163-176. <https://doi.org/10.4012/dmj.2018-039>
- 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), 295. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0977-0>
- Manchery, N., John, J., Nagappan, N., Subbiah, G. K., & Premnath, P. (2019). Remineralization potential of dentifrice containing nanohydroxyapatite on artificial carious lesions of enamel: A comparative in vitro study. *Dental Research Journal*, *16*(5), 310-317.
- Sharda, S., Gupta, A., Goyal, A., & Gauba, K. (2021). Remineralization potential and caries preventive efficacy of CPP-ACP/Xylitol/Ozone/Bioactive glass and topical fluoride combined therapy versus fluoride mono-therapy – A systematic review and meta-analysis. *Acta Odontologica Scandinavica*, *79*(6), 402-417. <https://doi.org/10.1080/00016357.2020.1869827>
- Skallevold, H. E., Rokaya, D., Khurshid, Z., & Zafar, M. S. (2019). Bioactive glass applications in dentistry. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(23), Article 23. <https://doi.org/10.3390/ijms20235960>
- Thimmaiah, C., Shetty, P., Shetty, S. B., Natarajan, S., & Thomas, N.-A. (2019). Comparative analysis of the remineralization potential of CPP-ACP with Fluoride, Tri-Calcium Phosphate and Nano Hydroxyapatite using SEM/EDX – An in vitro study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, *11*(12), e1120-e1126. <https://doi.org/10.4317/jced.55941>
- Vitiello, F., Tosco, V., Monterubbianesi, R., Orilisi, G., Gatto, M. L., Sparabombe, S., Memé, L., Mengucci, P., Putignano, A., & Orsini, G. (2022). Remineralization efficacy of four remineralizing agents on artificial enamel lesions: sem-eds investigation. *Materials (Basel, Switzerland)*, *15*(13), 4398. <https://doi.org/10.3390/ma15134398>
- Vyavhare, S., Sharma, D. S., & Kulkarni, V. K. (2015). Effect of three different pastes on remineralization of initial enamel lesion: An in vitro study. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *39*(2), 149-160. <https://doi.org/10.17796/jcpd.39.2.yn2r54nw24l03741>

- Wierichs, R. J., Wolf, T. G., Campus, G., & Carvalho, T. S. (2022). Efficacy of nano-hydroxyapatite on caries prevention - A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 26(4), 3373-3381. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04390-4>
- Xu J, Shi H, Luo J, Yao H, Wang P, Li Z, Wei J. (2022). Advanced materials for enamel remineralization. *Front Bioeng Biotechnol.* 13; 10:985881. doi: 10.3389/fbioe.2022.985881.
- Yan, J., Yang, H., Luo, T., Hua, F., & He, H. (2022). Application of amorphous calcium phosphate agents in the prevention and treatment of enamel demineralization. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 853436. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.853436>