

Ana Maria Pinto Gomes

**PASTAS DENTÍFRICAS COM HIDROXIAPATITE
UMA ALTERNATIVA ÀS PASTAS DENTÍFRICAS FLUORETADAS?**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2021

Ana Maria Pinto Gomes

**PASTAS DENTÍFRICAS COM HIDROXIAPATITE
UMA ALTERNATIVA ÀS PASTAS DENTÍFRICAS FLUORETADAS?**

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária.*

(Ana Maria Pinto Gomes)

RESUMO

OBJETIVO: Sintetizar os fundamentos justificativos dos pontos fortes e fracos das pastas dentífricas com hidroxiapatite face às pastas dentífricas fluoretadas.

METODOLOGIA: Pesquisa bibliográfica de artigos publicados nas bases de dados: *PubMed*, *Science Direct* e *B-On*. Foram definidos termos de pesquisa, critérios de inclusão e de exclusão para a seleção dos artigos. No total foram incluídos 50 artigos para a realização desta revisão.

PRINCIPAL TÓPICO ABORDADO: A utilização de dentífricos fluoretados associa-se a um menor risco das principais patologias orais. No entanto, o seu uso em crianças, em quantidades inapropriadas, sem supervisão está associado a um risco aumentado de fluorose dentária. As pastas dentífricas com outros componentes ativos, nomeadamente hidroxiapatite ou nano-hidroxiapatite têm sido reconhecidas como potencialmente vantajosas na abordagem preventiva da cárie e da erosão dentária. Na atualidade, as pastas dentífricas com hidroxiapatite são uma alternativa promissora às pastas dentífricas fluoretadas, dada a sua equivalência em termos de eficácia preventiva e maior segurança relativamente à toxicidade pelos fluoretos.

Palavras-chave: pastas dentífricas com hidroxiapatite; remineralização dentária; hipersensibilidade dentinária; biofilme oral; crianças; medicina dentária preventiva.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To synthesize the fundamentals justifying the strengths and weaknesses of toothpastes with hydroxyapatite compared to fluoridated toothpastes.

METHODS: Bibliographic search of articles published in the following databases: *PubMed*, *Science Direct* and *B-On*. Search terms, inclusion and exclusion criteria for the selection of articles were defined. In total, 50 articles were included for this review.

MAIN TOPIC COVERED: The use of fluoridated toothpastes is associated with a lower risk of major oral pathologies. However, its unsupervised use in children in inappropriate amounts is associated with an increased risk of dental fluorosis. Toothpastes with other active components, namely hydroxyapatite or nano-hydroxyapatite have been recognized as potentially advantageous in the preventive approach to tooth decay and erosion. Currently, hydroxyapatite toothpastes are a promising alternative to fluoridated toothpastes, given their equivalence in terms of preventive efficacy and greater safety with regard to fluoride toxicity.

Keywords: hydroxyapatite toothpaste; tooth remineralization; dentin hypersensitivity; oral biofilm; children; preventive dentistry.

AGRADECIMENTOS

Não poderia deixar de agradecer, em primeiro lugar, à minha orientadora, Professora Doutora Cátia Carvalho Silva, por toda a disponibilidade na orientação deste trabalho, colocando ao meu dispor toda a sua sabedoria, competência e dedicação. É, sem dúvida, um grande exemplo de profissionalismo a seguir.

A todos os professores pelos ensinamentos que transmitiram, partilha de opiniões e experiências ao longo destes 5 anos.

À Universidade Fernando Pessoa, pelo acolhimento e integração, bem como aos funcionários desta casa que foram sempre tão simpáticos e prestáveis comigo.

Aos meus pais e irmãos, dirijo um agradecimento especial, por serem modelos de coragem, pelo apoio incondicional, incentivo, amizade e paciência. São sem dúvida alguma, os verdadeiros pilares da minha vida e que de forma incansável me inculcem diariamente valores de trabalho, perseverança e responsabilidade.

Obrigada por me proporcionarem a oportunidade de realizar este curso e me ensinarem o verdadeiro significado de união e amor.

À minha madrinha Silvia e à minha querida avó, por todo o apoio, carinho e amor.

Ao meu binómio Pedro, por toda a amizade e paciência.

E finalmente, àqueles que foram, primeiro, colegas de faculdade, e depois se tornaram amigos que eu levo comigo para a vida. Pelos momentos que jamais esquecerei. Sinto-me eternamente grata, por terem entrado no meu percurso e por terem feito destes 5 anos, os melhores anos da minha vida. Obrigada por tudo.

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.” – Antoine de Saint-Exupéry

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE DE ANEXOS	ix
ÍNDICE DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS	x
I. INTRODUÇÃO	1
1. Metodologia	2
II. DESENVOLVIMENTO	3
1. Pastas dentífricas com hidroxiapatite	4
2. Hipersensibilidade dentinária	6
3. Remineralização dentária	7
4. Biofilme oral	8
5. Prevenção da cárie dentária	9
III. DISCUSSÃO	11
IV. CONCLUSÃO	14
V. BIBLIOGRAFIA	16
VI. ANEXOS	22

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo I - Tabela 1 – Pesquisa bibliográfica efetuada nas bases de dados eletrónicas <i>Pubmed, B-On e ScienceDirect</i>	22
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ÍNDICE DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

Ca²⁺ – Ião Cálcio

nm – Nanómetro

pH – Potencial de hidrogénio

PO₄³⁻ – Ião fosfato

ppm – Parte por milhão

RDA – *Relative Dentin Abrasion* (Abrasão relativa de dentina- Tradução livre)

I. INTRODUÇÃO

A saliva desempenha um papel muito importante na manutenção da saúde oral, tanto nos tecidos moles como nos tecidos duros (Dodds *et al.*, 2015). As propriedades protetoras da saliva, resultam da sua elevada saturação em iões de cálcio (Ca^{2+}) e de fosfato (PO_4^{3-}), bem como pela presença de várias proteínas que se complementam em múltiplas funções para a manutenção da integridade do tecido dentário ao longo de toda a vida (Huang *et al.*, 2011). Ao mesmo tempo, os seus benefícios culminam quando há uma elevada saturação de Ca^{2+} e PO_4^{3-} , a qual se associa a um pH fisiológico na cavidade oral – condição que garante que estes iões estejam biodisponíveis para se difundirem em lesões resultantes da perda mineral e induzirem a remineralização do esmalte dentário (Huang *et al.*, 2011; Hannig *et al.*, 2012). No entanto, o efeito remineralizante da saliva é um processo lento e insuficiente tanto na prevenção de lesões de cárie, como na remineralização das lesões incipientes, pelo que é fundamental a integração de agentes adicionais que aumentam os efeitos benéficos para a saúde oral (Amaechi *et al.*, 2019).

Embora o uso de pastas dentífricas com elevadas concentrações de fluoretos (1500 partes por milhão (ppm)) contribua para um menor risco de cárie dentária, o seu uso em crianças com idade inferior a seis anos de idade está envolto de grande controvérsia na literatura pelo seu potencial risco de fluorose, que se encontra diretamente relacionado com a quantidade e concentração de flúor ingerido (Bossù *et al.*, 2019). Por outro lado, as pastas dentífricas com baixa concentração de fluoretos (500 ppm) não têm demonstrado um efeito significativo na prevenção da cárie, no entanto, é garantido que são mais seguras (Amaechi *et al.*, 2019). As pastas dentífricas – um dos métodos tópicos mais amplamente utilizados e eficazes no aporte de flúor – são provavelmente os produtos de uso diário mais comuns no âmbito dos cuidados de saúde oral (Lippert, 2013). No entanto, há alguns anos, pastas dentífricas com outros componentes ativos (sem fluoretos), nomeadamente a hidroxiapatite ou nano-hidroxiapatite foram comercializadas, reportando serem eficazes na prevenção da cárie e da erosão dentária (Ganss *et al.*, 2011; Lynch *et al.*, 2012). As partículas nanométricas de hidroxiapatite – partículas morfológica e estruturalmente semelhantes às dos cristais de apatita do esmalte dentário – têm sido estudadas como um material biomimético para a reconstrução do esmalte dentário (Vano *et al.*, 2018). Em 2006, na Europa, a primeira pasta dentífrica contendo nano-hidroxiapatite, uma

alternativa à pasta dentífrica com flúor, foi introduzida para auxiliar na remineralização do esmalte (Pepla *et al.*, 2014).

Nas últimas décadas, têm sido observados avanços notáveis na área da Medicina Dentária, que não se reflete apenas pela inovação nas técnicas e métodos de tratamentos dentários, mas também pelos desenvolvimentos na engenharia de biomateriais. Uma das novas tecnologias de remineralização de lesões de cárie são os sistemas biomiméticos. Pastas dentífricas com componentes ativos, nomeadamente a hidroxiapatite e nano-hidroxiapatite têm sido estudadas como compostos eficazes na prevenção da cárie e da erosão dentária. Estes compostos têm sido considerados auspiciosos pois não se associam ao risco da ocorrência de efeitos indesejáveis, ao contrário do que se pode verificar com o uso de pastas fluoretadas, particularmente, a fluorose. A revisão da literatura que concretiza este trabalho fundamenta-se no caráter promissor deste composto – a conjugação ideal das suas características – em termos de segurança para a saúde e prevenção da erosão e cárie dentária. Esta revisão da literatura apresenta como principal objetivo sintetizar os fundamentos justificativos dos pontos fortes e fracos das pastas dentífricas com hidroxiapatite face às pastas dentífricas fluoretadas.

1. Metodologia

Para a concretização da presente revisão da literatura foi efetuada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos disponíveis nas bases de dados eletrónicas: *PubMed*, *Science Direct* e *B-On*, publicados entre 2011 e 2021. A pesquisa foi realizada mediante a combinação das seguintes conjugações de termos de pesquisa (em todo o texto): *hydroxyapatite toothpaste AND children AND remineralization*; *hydroxyapatite toothpaste AND children AND dentin hypersensitivity*; *hydroxyapatite toothpaste AND children AND oral biofilm*.

Dos artigos disponíveis, foi realizada uma primeira triagem baseada na leitura do título, seguindo-se pela análise do *abstract* e, por último, pela leitura completa do artigo. Para a seleção dos artigos foram estipulados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados sob o formato de *systematic review*, *clinical study*, *comparative study*, *review*, *case reports*, e *journal article*, em língua inglesa. Relativamente aos critérios de exclusão, não foram considerados artigos incompletos ou não disponíveis gratuitamente.

De acordo com a estratégia de pesquisa elaborada foram selecionados 50 artigos (Anexo I) para a construção desta revisão narrativa da literatura, e cujo conteúdo se apresentou de relevante interesse para o esclarecimento do propósito que fundamenta esta revisão: “As pastas dentífricas com hidroxiapatite são uma alternativa às pastas dentífricas fluoretadas?”

Foram ainda adicionados 30 artigos científicos durante a elaboração do trabalho, que resultaram de pesquisas adicionais para enquadramento e aprofundamento do tema. No final, após a exclusão dos artigos repetidos, foram considerados 80 artigos.

II. DESENVOLVIMENTO

Na cavidade oral, a desmineralização dos tecidos dentários duros é um problema conhecido e corresponde ao principal mecanismo responsável pela cárie e hipersensibilidade dentária (Esposti *et al.*, 2020). As pastas dentífricas remineralizantes estão, atualmente, disponíveis para melhorar as formulações convencionais de higiene oral no que diz respeito à prevenção e restauração de lesões de desmineralização (Esposti *et al.*, 2020). A desmineralização dos tecidos dentários é um problema que afeta uma percentagem cada vez maior da população mundial. A desmineralização é causada por baixos valores de pH na microbiota oral, que é o resultado de interações complexas que ocorrem entre tecidos dentários, pela ingestão de bebidas ácidas, hidratos de carbono e doença do refluxo gastroesofágico (Neel *et al.*, 2016). Quando o pH desce abaixo de 5,5, ocorre o processo de dissolução da hidroxiapatite (parte mineral do dente que representa 95% em peso de esmalte e 75% em peso de dentina) (Enax *et al.*, 2018). Numa fase inicial, o processo de desmineralização é reversível se os tecidos danificados forem expostos a um ambiente oral favorável ao processo de remineralização (Zhang *et al.*, 2015).

O esmalte está exposto a um aumento significativo do risco de desmineralização quando na presença de ácidos e a ação remineralizante da saliva não é suficiente, pelo que ocorre uma perda mineral progressiva, que pode culminar em lesões de cárie (Esposti *et al.*, 2020). As pastas dentífricas são consideradas as formas mais eficazes e acessíveis de agentes remineralizantes, pelo que a incorporação de agentes bioativos para fortalecer o esmalte e fazer face à erosão dentária tornou-se cada vez mais comum e (quase) uma

exigência na modernidade dos dentífricos (Colombo *et al.*, 2016). O flúor é considerado o padrão de ouro na inibição dos processos de desmineralização (Esposti *et al.*, 2020). O flúor tem efeitos tanto na redução das vias metabólicas quanto fisiológicas de microrganismos acidogênicos e na substituição parcial dos cristais de hidroxiapatite, induzindo a formação de fluorapatita (a fluorapatita é menos solúvel e, portanto, mais resistente a baixos valores de pH do que a hidroxiapatite pura) (Ten Cate, 2013). O uso de dentífricos com flúor deve ser, no entanto, cuidadosamente ponderado para evitar possíveis efeitos colaterais, tais como fluorose dentária (DenBesten *et al.*, 2011).

Uma recente abordagem no desenvolvimento de agentes dessensibilizantes consiste na combinação de nanopartículas (Arnold *et al.*, 2015). A ideia subjacente a esta abordagem reside na premissa de que as nanopartículas podem facilmente penetrar nos túbulos dentinários e atuar como agentes mineralizantes, que bloqueiam o movimento do fluido dentro dos túbulos dentinários, quando combinado com outros agentes (Arnold *et al.*, 2015). A hidroxiapatite é um agente bioativo considerado um dos mais biocompatíveis, pelo que é amplamente utilizado na medicina e na medicina dentária como substituto ósseo e agente de remineralização dentária (Alencar *et al.*, 2019). Em adição: atualmente, a hidroxiapatite sintética é usualmente aceita como agente remineralizante e a sua eficácia é amplamente descrita e validada tanto *in vitro* como *in vivo* na literatura científica (Esposti *et al.*, 2020). Em 2018, Enax *et al.* identificaram diferentes ações da hidroxiapatite na cavidade oral: 1) restauração física do dente (através da fixação de partículas de hidroxiapatite na superfície do dente e propriedades de limpeza); 2) efeito bioquímico (decorrente da libertação de iões de cálcio e fosfato, em condições de acidez no meio oral, com formação de uma interface entre as partículas de hidroxiapatite e o esmalte; e 3) interação biológica (interação das partículas de hidroxiapatite com microrganismos da cavidade oral) (Enax *et al.*, 2018). Outra propriedade da hidroxiapatite na forma de dentífrico é a capacidade de dessensibilizar, pois promove a oclusão dos túbulos dentinários através de uma barreira mineralizada (Berg *et al.*, 2020; Steinert *et al.*, 2020).

1. Pastas dentífricas com hidroxiapatite

Embora as intervenções que determinam um maior aporte de flúor apresentem benefícios consistentes na prevenção da cárie dentária e na remineralização de lesões, continua-se a assistir, atualmente, a elevadas taxas de incidência da doença em indivíduos de alto risco de todas as idades, independentemente da dose de flúor utilizada (Fontana, 2016; Walsh

et al., 2019). A aplicação de flúor isoladamente pode limitar a prevenção de cárie, dado que a eficácia da sua atuação no processo de desmineralização e remineralização depende de algumas condições: o flúor torna-se menos eficaz abaixo de um pH de 4,5, além de requerer íons Ca^{2+} e PO_4^{3-} em forma biodisponível existentes na saliva e advindo de outras fontes para ser eficaz (Schmidlin *et al.*, 2016). Apesar da eficácia do flúor ser dose-dependente, significando que a sua eficácia aumenta proporcionalmente ao aumento da dose, há um limite de dose de flúor determinado pelo risco de fluorose em crianças e toxicidade em todas as idades (Schmidlin *et al.*, 2016).

As limitações do mecanismo homeostático da saliva e as medidas baseadas em fluoretos na prevenção da cárie e na remineralização, em particular em ambientes orais com maior predisposição cariogénica, justifica a necessidade de estratégias que resultem num modelo preventivo tão eficaz como o do flúor, ou mesmo superior, mas que possa permitir o aumento da dosagem para potenciar a eficácia sem comprometer a segurança (Amaechi *et al.*, 2019). Fontes extrínsecas adicionais de íons Ca^{2+} e PO_4^{3-} estabilizados podem aumentar o potencial preventivo de cárie e de remineralização da saliva, na medida em que promovem o aumento de gradiente de difusão favorecendo uma remineralização rápida e profunda (Philip, 2019).

Uma das novas tecnologias de remineralização de cárie são os sistemas biomiméticos, entre os quais se destaca a hidroxiapatite sintética aplicada em *microcluster* ou formas nanocrystalinas em produtos de higiene oral (Meyer *et al.*, 2018). A hidroxiapatite é um material bioativo e biocompatível com produtos químicos, sendo a sua composição semelhante à dos cristais de apatita presentes no esmalte dos dentes humanos (Meyer *et al.*, 2018). Vários estudos *in vitro* e *in situ* oferecem evidências de que a hidroxiapatite apoia a remineralização dentária e assume potencial de prevenção quando integrada em produtos de higiene oral, devido à sua capacidade demonstrada de adsorver fortemente componentes da placa e bactérias na superfície dos dentes (Fabritius-Vilpoux *et al.*, 2019). Alguns ensaios clínicos controlados randomizados sustentaram a aprovação da hidroxiapatite como agente anticárie, no Japão em 1993 e no Canadá em 2015, considerando-a com uma eficácia equivalente à do flúor (Schlagenhauf *et al.*, 2019).

As partículas nanométricas de hidroxiapatite são semelhantes às dos cristais de apatita do esmalte dentário em morfologia e estrutura, tendo sido estudada como um material biomimético para a reconstrução do esmalte dentário (Vano *et al.*, 2018).

2. Hipersensibilidade dentinária

A causa de hipersensibilidade dentinária resulta da abertura dos túbulos dentinários devida a recessão gengival e subsequente erosão da dentina a nível cervical (Mason *et al.*, 2019). A erosão da dentina ocorre por vários motivos, entre os quais destaca-se o consumo de alimentos e bebidas erosivas, bem como o refluxo esofágico ou transtornos alimentares (West *et al.*, 2021). Para além disso, o uso de pastas dentífricas abrasivas e escovagem traumática, provocam também fenómenos de desgaste dentário designado de abrasão dentária (Bizhang *et al.*, 2016).

O tratamento da hipersensibilidade dentinária passa pelo uso de pastas dentífricas dessensibilizantes (tratamento de primeira escolha), pela selagem de túbulos dentinários com verniz ou com adesivo dentário (Cummins, 2011). As pastas dentífricas dessensibilizantes são classificadas em dois grupos, de acordo com o mecanismo de ação: pastas dentífricas com propriedades bloqueadoras dos nervos da polpa e pastas dentífricas com propriedades oclusivas dos túbulos dentinários. Todas as pastas dentífricas dessensibilizantes têm ingredientes diferentes, que têm efeitos diferentes na capacidade de oclusão dos túbulos dentinários. Todas as pastas dentífricas são semelhantes quanto ao nível de abrasividade que se deve situar dentro do intervalo de abrasão relativa de dentina (RDA): entre 20 e 120 (Arnold *et al.*, 2016).

A hipersensibilidade dentinária manifesta-se como uma dor aguda de curta duração decorrente da exposição da dentina em resposta a estímulos térmicos, evaporativos, táteis, osmóticos ou químicos, que não se encontra associada a qualquer outra alteração dentária ou patologia subjacente à abertura dos túbulos dentinários (Liu *et al.*, 2020).

A Teoria da Hidrodinâmica proposta por Brännström, em 1963, ainda é a teoria mais consensualmente aceite para explicar o mecanismo de hipersensibilidade dentária. De acordo com esta teoria, a abertura dos túbulos dentinários expõe a dentina e permite o movimento do fluído dentário dentro dos túbulos, estimulando indiretamente os nervos da polpa (Chung *et al.*, 2013).

A oclusão mecânica e/ou química dos túbulos dentinários tem sido relatada como um método eficaz para a redução da sensibilidade dentária. Outros estudos referiram que as opções de tratamento ativo da dentina tiveram melhores resultados do que os tratamentos com placebo. Recentemente, pastas dentífricas com nano-hidroxiapatite demonstraram

resultados interessantes na redução da hipersensibilidade dentinária relacionada com o pós-branqueamento (Vano *et al.*, 2018).

No entanto, será de ressaltar a importância e a inequívoca necessidade da eliminação dos fatores causais da hipersensibilidade dentária, de modo a possibilitar a resolução da hipersensibilidade a longo prazo (Vano *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2020).

3. Remineralização dentária

A erosão dentária é definida como a perda patológica e não bacteriana de tecido duro dentário induzida por ácidos extrínsecos ou intrínsecos que atuam em superfícies dentárias livres de biofilmes dentários (Colombo *et al.*, 2017; Laputková *et al.*, 2018). O desenvolvimento de erosão envolve um processo químico, que na sua fase inorgânica leva à desmineralização do dente, o que reduz a dureza dos substratos dentários (Lussi *et al.*, 2011). A erosão dentária é um problema comum nos dias de hoje, devido ao aumento do consumo de bebidas ácidas, como refrigerantes, bebidas isotônicas, sumos açucarados de frutas, que apresentam alto potencial para causar desmineralização do esmalte. Mudanças dietéticas (caracterizadas por escolhas menos saudáveis) e uma higiene oral inadequada têm tornado a erosão do esmalte um problema frequente na população mais jovem (Colombo *et al.*, 2017).

O principal ácido envolvido no processo de erosão dentária é o ácido cítrico (presente em muitos sumos de frutas e refrigerantes ácidos) (Laputková *et al.*, 2018). A saliva fornece efeitos protetores neutralizando e eliminando os ácidos dietéticos; para além de que é uma fonte de iões inorgânicos, que se apresentam necessários ao processo de remineralização. O esmalte não tem capacidade biológica espontânea de ser reparado quando afetado por patologias dentárias, pelo facto de ser uma estrutura acelular (Colombo *et al.*, 2017). A perda de substância por erosão é um processo cíclico e dinâmico com períodos de desmineralização e remineralização (Mathew *et al.*, 2020). Assim, medidas preventivas contra a erosão são necessárias, sendo que muitas estratégias têm sido desenvolvidas (Colombo *et al.*, 2017).

A hidroxiapatite tem chamado à atenção devido à sua ampla gama de aplicações na medicina e na medicina dentária nos últimos anos (Aykut-Yetkiner *et al.*, 2014).

A fórmula química e a estrutura cristalina da hidroxiapatite são bastante semelhantes às dos principais constituintes inorgânicos dos ossos e dos dentes humanos (Luoa *et al.*, 2020). A hidroxiapatite é um dos poucos materiais que pode facilitar o crescimento e a integração óssea, quando utilizado na área da ortopedia e na medicina dentária para reparação ou substituição de tecidos duros (Luoa *et al.*, 2020; Lytkina *et al.*, 2020). A nano-hidroxiapatite refere-se às partículas de hidroxiapatite, cujo tamanho de partícula varia de 1 a 100 nanômetros (nm) e este nanomaterial pode ser integrado no esmalte e infiltrar-se na estrutura de colagénio da dentina desmineralizada (Luoa *et al.*, 2020).

As pastas dentífricas têm sido consideradas veículos eficazes e acessíveis para melhorar a resistência do esmalte aos agentes erosivos. Cada vez mais, são introduzidos vários tipos de pastas dentífricas que previnem a erosão (Creeth *et al.*, 2020). As pastas dentífricas convencionais que contêm fluoretos não parecem ser capazes de proteger o suficiente contra o desafio que representa a erosão dentária (Colombo *et al.*, 2017). Isto porque a utilização de dentífricos fluoretados é ubíqua e, no entanto, tem-se verificado um aumento considerável da prevalência de erosão dentária (Habib *et al.*, 2019). Sendo assim, parece que nem todas as pastas dentífricas com flúor comercializadas são adequadamente formuladas para proteger os dentes contra a perda de esmalte resultante da exposição da estrutura dentária a compostos ácidos (Colombo *et al.*, 2017).

Portanto, novas formulações de pastas dentífricas têm sido desenvolvidas para fornecer uma proteção mais eficaz contra os ácidos da dieta e, nesse sentido, uma proteção eficaz contra a erosão do esmalte (Amaechi *et al.*, 2013; Colombo *et al.*, 2017). O esmalte de dente humano consiste principalmente em minerais, sobretudo de hidroxiapatite, pelo que a hidroxiapatite sintética pode ser usada como agente biomimético para cuidados orais (Enax *et al.*, 2018).

4. Biofilme oral

Os biofilmes orais são estruturas complexas compostas principalmente por várias espécies de bactérias integradas numa matriz extracelular de substâncias poliméricas (Marsh *et al.*, 2017; Meyer *et al.*, 2018). A presença, crescimento e metabolismo dos biofilmes orais são as principais causas de cárie dentária e periodontite (Sanz *et al.*, 2017). Tais doenças afetam mais de 2,44 bilhões de pessoas (cárie ativa em dentição permanente) e 743 milhões de pessoas (periodontite grave) em todo o mundo (Vos *et al.*, 2016; Tonetti

et al., 2017). No entanto, o uso diário de alguns produtos com propriedades antimicrobianas pode levar à ocorrência de efeitos colaterais indesejados (Meyer *et al.*, 2018). Como tal, várias pesquisas estão focadas em encontrar novas abordagens para a desorganização e intervenção em determinados biofilmes orais, os quais apresentam um caráter patológico acentuado para as estruturas onde se alojam (Cieplik *et al.*, 2019).

Uma das principais medidas preventivas relacionadas com o controlo do biofilme é a higiene oral (Meyer *et al.*, 2018). A higiene oral permite a desorganização mecânica da placa bacteriana, por exemplo, através da escovagem dentária com pastas dentífricas e do uso do fio dentário e/ou outros dispositivos orais (Yaacob *et al.*, 2014). Assim, a desorganização mecânica do biofilme pode ser apoiada pelo uso de agentes antibacterianos em forma de pasta dentífrica e/ou soluções de bochecho (Marsh, 2012). Frequentemente são usados agentes antibacterianos, tais como, clorhexidina, sais de metal, sais de amônio quaternário, entre outros (Latimer *et al.*, 2015).

5. Prevenção da cárie dentária

A cárie dentária é uma doença infecciosa bacteriana crónica no tecido dentário (Luo *et al.*, 2020). De acordo com os dados sobre as taxas globais de doenças divulgados pela revista *Lancet*, em 2020, a prevalência de cárie dentária na população adulta ocupa o 25º lugar entre as 369 mais prevalentes a nível mundial (Diseases e Injuries Collaborators, 2020). A cárie dentária apresenta uma etiologia multifatorial, caracterizada pela perda de elementos inorgânicos do tecido duro do dente, devido à presença de ácidos nos tecidos orgânicos produzidos por bactérias cariogénicas, nomeadamente, *Streptococcus mutans* que resultam do metabolismo de hidratos de carbono da alimentação (Bossù *et al.*, 2019). O aumento da acidez no meio oral desencadeia a dissolução de cristais de hidroxiapatite do esmalte dentário e a disseminação de iões de cálcio e fosfato (Shahmoradi *et al.*, 2018; Schlagenhauf *et al.*, 2019).

Quando a microbiota oral é perturbada, bactérias acidúricas e acidogénicas, tais como o *Streptococcus mutans*, predominam nos biofilmes dentários. Como o ácido é produzido continuamente, a condição de baixo pH perturba o equilíbrio mineral homeostático em direção à desmineralização, que acaba por culminar num dano induzido na estrutura dentária (Luo *et al.*, 2020).

A prevenção da cárie dentária passa por duas estratégias principais: primeiramente, modular a desmineralização do esmalte em direção à remineralização salivar; em segundo lugar, inibir o crescimento bacteriano e a produção de ácido (Luo *et al.*, 2020). A prevenção da cárie dentária deve seguir uma abordagem multifatorial (Fejerskov *et al.*, 2015). Neste sentido, deve promover-se uma dieta saudável com baixo teor de açúcar e cuidados de saúde oral preventivos como a escovagem dentária diária com dentífrico (Loveren, 2013; Moynihan *et al.*, 2014). As pastas dentífricas devem inibir a desmineralização do esmalte e da dentina e promover a remineralização dentária (Loveren, 2013; Wierichs, 2017).

As moléculas fluoretadas (fluoreto de amina, fluoreto de sódio, monofluorofosfato de sódio ou fluoreto de estanho) são bem conhecidas na prevenção da cárie dentária, pelo que frequentemente encontram-se nas formulações dos dentífricos (Walsh *et al.*, 2019). No entanto, é conhecido que bebés e crianças ingerem quantidades significativas de pasta dentífrica durante a escovagem dos dentes. Tal facto, pode aumentar a absorção sistémica de fluoretos acima de um limite que se encontra associado à ocorrência de fluorose dentária e de outros efeitos colaterais indesejados (Aulestia *et al.*, 2020; Paszynska *et al.*, 2021). Desta forma, em muitos países, as pastas dentífricas para crianças contêm uma quantidade reduzida de flúor quando comparadas com as dos adultos (Kensche *et al.*, 2017).

Além dos fluoretos, outra abordagem para a prevenção da cárie é focada em agentes biomiméticos que inibem a desmineralização dos tecidos duros dentários e promovem a sua remineralização (Paszynska *et al.*, 2021). Um desses agentes biomiméticos é a hidroxiapatite particulada (Amaechi *et al.*, 2019). A hidroxiapatite tem sido estudada em diferentes espectros da saúde oral preventiva (Hu *et al.*, 2018; Nobre *et al.*, 2020). Ao contrário do flúor, a ingestão acidental de hidroxiapatite não tem sido associada a nenhum risco sistémico relevante para a saúde (Epple, 2018). Isto é explicado pelo facto da hidroxiapatite ser o principal componente inorgânico de todos os tecidos duros humanos, como dentes e ossos (Epple, 2018).

III. DISCUSSÃO

Aquando do processo de desmineralização do esmalte dentário, a saliva apresenta-se hipersaturada em iões de cálcio e fosfato, representando por esse facto, a primeira linha de defesa do dente, refletida num aumento da resistência da estrutura ao processo cariogénico (Cardoso *et al.*, 2020). Este processo dinâmico de desmineralização e remineralização é essencial para reduzir os fatores patológicos que aumentam o risco de cárie dentária (Bossù *et al.*, 2019). O uso de flúor como estratégia de prevenção primária face às patologias dentárias está amplamente documentado na literatura, sendo que tal função é reconhecida desde a fluoretação das águas de consumo (Weyant *et al.*, 2013).

Por mais de 50 anos, foi recomendado o uso de produtos à base de flúor, sendo a pasta dentífrica fluoretada o mais comum, capaz de fornecer maiores concentrações de flúor em comparação com a água potável (Bossù *et al.*, 2019). A capacidade do flúor em remineralizar superfícies dentárias está amplamente demonstrada tanto para a dentição permanente como para a decídua (Trottini *et al.*, 2015). Apesar de ser uma das estratégias mais eficazes e comprovadas na redução da incidência da cárie em países industrializados, os suplementos de flúor na alimentação, o uso de dentífricos e a aplicação tópica de géis e vernizes fluoretados pode resultar num risco potencial de fluorose (Bossù *et al.*, 2019). Os dentífricos com nano-hidroxiapatite são tidos como seguros para a saúde e de fácil utilização, o que possibilita a sua utilização diária de forma disseminada com elevada margem de segurança (Vano *et al.*, 2018).

Em relação à medicina dentária preventiva, os produtos com hidroxiapatite oferecem uma ampla gama de indicações terapêuticas, nomeadamente para a prevenção de cárie dentária, de gengivite/periodontite e de hipersensibilidade dentinária (Hiller *et al.*, 2018; Schlagenhauf *et al.*, 2019). A hidroxiapatite, como composto biomimético é cada vez mais usada em produtos de higiene oral, uma vez que demonstra uma boa biocompatibilidade. Assim, a hidroxiapatite é utilizada em aplicações biomédicas, tais como, cimentos ósseos e revestimentos de implantes dentários (Najibfard *et al.*, 2011; Hannig *et al.*, 2013; Harks *et al.*, 2016; Epple, 2018). Contudo, ainda não existem evidências em relação à quantidade de nano-hidroxiapatite necessária para tornar estes produtos eficazes na redução da hipersensibilidade dentária, bem como, ao seu efeito modulador da microbiota oral e na erosão dentária (Vano *et al.*, 2018; Enax *et al.*, 2018 Luo *et al.*, 2020).

Segundo Meyer *et al.* (2019), é certo que as partículas de hidroxiapatite oferecem benefícios para a saúde oral, tais como favorecer o processo de remineralização do esmalte e dentina, bem como, prevenir a hipersensibilidade dentária (Meyer *et al.*, 2019). De acordo com a revisão da literatura realizada por Enax *et al.* (2018), a eficiência da hidroxiapatite na oclusão de túbulos dentinários abertos e, conseqüentemente, na redução da hipersensibilidade dentinária está bem documentada em vários estudos clínicos (Enax *et al.*, 2018). No estudo de Amaechi *et al.* (2019) foi verificado que as pastas dentífricas com hidroxiapatite são equivalentes ou mesmo superiores às pastas dentífricas com flúor em termos do seu potencial remineralizante. Este aspeto releva o interesse destas pastas, nomeadamente, na remineralização na dentição decídua, dado não ocasionarem risco de fluorose dentária (Amaechi *et al.*, 2019; Bossù *et al.*, 2019).

Arnold e os seus colaboradores alertam para estudos que demonstram uma associação entre o uso de pastas dentífricas com elevados valores de RDA e maiores perdas de dentina (Arnold *et al.*, 2016). A abrasividade de pastas dentífricas dessensibilizantes pode ter um efeito adverso sobre a oclusão dos túbulos dentinários porque potencia a sua abertura durante a escovagem, logo restringe o seu efeito dessensibilizante (Arnold *et al.*, 2016). Neste mesmo estudo, os autores verificaram que diferentes pastas dentífricas dessensibilizantes têm valores de RDA diferentes, independentemente dos seus compostos ativos (Arnold *et al.*, 2016).

Segundo a revisão da literatura desenvolvida por Meyer *et al.* (2019), a hidroxiapatite é um composto promissor para a higiene oral, dada a sua alta biocompatibilidade, semelhança estrutural e química com o esmalte humano. Alguns estudos demonstram que o uso de hidroxiapatite reduz a fixação bacteriana às superfícies do esmalte de forma semelhante à obtida pelo uso de clorhexidina, porém sem eliminar a flora bacteriana (Meyer *et al.*, 2019).

De acordo com Enax *et al.* (2018) existem evidências de um efeito positivo da hidroxiapatite como agente principal ou sinérgico em produtos de higiene oral, que se repercutem em termos de prevenção de cárie, diminuição da erosão dentária e controlo do biofilme. Segundo estes autores, devido à biocompatibilidade da hidroxiapatite sintética fomentada na semelhança da hidroxiapatite formada biologicamente no esmalte dentário natural, este aspeto torna-a num promissor composto biomimético para cuidados orais, que pode estender-se e cumprir os propósitos da medicina dentária preventiva moderna. No entanto,

os autores enfatizam e sugerem a pertinência de mais investigação neste campo dada a complexidade do meio oral (Enax *et al.*, 2018).

Também Meyer e os seus colaboradores reforçam a necessidade de mais investigação para a compreensão do mecanismo de ação da hidroxiapatite na redução da fixação bacteriana à superfície de esmalte, bem como, estudos que permitam comparar a sua eficiência em relação a outros compostos. Todavia, para estes autores a hidroxiapatite é uma alternativa biomimética promissora para a gestão do biofilme oral (Meyer *et al.*, 2019).

De acordo com a revisão da literatura desenvolvida por Steinert *et al.* (2020), vários estudos demonstraram a eficácia da hidroxiapatite na prevenção da hipersensibilidade dentinária e da cárie dentária, além de melhorar a saúde gengival (Steinert *et al.*, 2020). Gopinath *et al.* (2015) constataram que o valor terapêutico dos dentífricos com nano-hidroxiapatite é sugestivo da possibilidade do seu uso estar relacionado com a redução de sintomas, nomeadamente da dor devida à hipersensibilidade dentinária, de forma comparável a outros agentes dessensibilizantes (Gopinath *et al.*, 2015). Noutro conspecto, de acordo com Steinert *et al.* (2020), o impacto do uso regular de dentífricos com hidroxiapatite sem flúor, na progressão da cárie dentária, não é significativamente diferente do impacto atribuído ao uso de pastas dentífricas fluoretadas (Steinert *et al.*, 2020).

Segundo o estudo de Lippert *et al.* (2019), nenhuma pasta dentífrica com flúor e cálcio testadas resultaram num aumento da remineralização das lesões de cárie em comparação com as pastas dentífricas não contendo cálcio. No entanto, são necessárias mais pesquisas para fornecer recomendações quanto à sua utilidade na prevenção da cárie enquanto composto para uso diário de higiene oral (Lippert *et al.*, 2019). Com base nos resultados do estudo de Khandelwal *et al.* (2020), o uso de pastas dentífricas com nano-hidroxiapatite está associado a um aumento da remineralização e, portanto, podem ser consideradas eficientes para crianças com alto risco de patologia oral (Khandelwal *et al.*, 2020). Para estes autores os benefícios das pastas contendo nano-hidroxiapatite passam pela sua eficácia preventiva na cárie dentária, ao que se acresce apresentarem-se como uma opção segura, especificamente na idade pediátrica (Khandelwal *et al.*, 2020).

Rifada e os seus colaboradores estudaram o efeito da nano-hidroxiapatite no pH oral e na atividade microbiana oral (Rifada *et al.*, 2020). Os resultados demonstraram que a adição de nano-hidroxiapatite nas pastas dentífricas melhora a capacidade de recuperação do pH

ácido. Além disso, dado o facto do pH estar correlacionado com o número de bactérias *Streptococcus mutans*, foi verificado um número de bactérias inferior nos dentes tratados com dentífrico contendo nano-hidroxiapatite (Rifada *et al.*, 2020).

Os compostos adjuvantes na prevenção da cárie dentária devem ser recomendados proporcionalmente ao risco para o desenvolvimento da doença que os indivíduos apresentam (Kraljevic *et al.*, 2017).

As pastas dentífricas devem conter principalmente agentes remineralizantes implementados nos cuidados de higiene oral, em particular na infância, tais como fosfatos de cálcio e a hidroxiapatite. De acordo com o estudo de Martins *et al.* (2018), a maioria das formulações dos dentífricos com hidroxiapatite demonstra evidência de superioridade contra placebo ou dentífricos fluoretos no tratamento da hipersensibilidade dentinária. Assim, pesquisas futuras devem concentrar-se em conduzir comparações diretas entre os compostos ativos mais eficazes para que conclusões robustas sejam obtidas (Martins *et al.*, 2018).

A cárie dentária permanece, ainda, como a doença evitável mais comum. O uso de dentífrico fluoretado é considerado a principal razão para o declínio na incidência e prevalência desta doença. Em acréscimo, os avanços tecnológicos têm aperfeiçoado a qualidade dos dentífricos não apenas no que respeita à disponibilidade de fluoretos, mas também nas combinações de fluoretos com sais de cálcio e fosfato (Camara *et al.*, 2016). A aplicação clínica da nanotecnologia pode trazer avanços cruciais para a área da medicina dentária e, também, para prática clínica da odontopediatria (Juntavee *et al.*, 2017).

IV. CONCLUSÃO

O número de publicações que se reportam a conceitos biomiméticos, nomeadamente a hidroxiapatite, no âmbito da medicina dentária preventiva, aumentou significativamente nas últimas décadas, sendo que se iniciou no final da década de 1980, com os estudos desenvolvidos por Huettemann e os seus colaboradores.

Os conceitos biomiméticos visam imitar, por exemplo, a estrutura e/ou composição do esmalte humano. Os dentífricos têm sido considerados formas eficazes e acessíveis para fornecer resistência ao esmalte e melhorar a resistência deste tecido duro, por exemplo, à erosão dentária. Recentemente, foram introduzidas novas formulações dentífricas para

fazer face à erosão do esmalte e dentina. Atualmente, tem-se considerado a possibilidade das pastas dentífricas convencionais, à base de fluoretos, não serem capazes de proteger efetivamente os dentes dos processos erosivos. As abordagens biomiméticas são promissoras porque reproduzem estruturas ou processos que foram evolutivamente otimizados pela natureza ao longo do tempo. Assim, a hidroxiapatite é um exemplo promissor de um composto biomimético.

Sabe-se que tanto a cárie dentária quanto a gengivite são causadas por biofilmes dentários presentes na superfície dentária. As pastas dentífricas desempenham um papel importante na desorganização mecânica destes biofilmes por meio da escovagem dentária. Além disso, fornece vários compostos ativos para remineralização e controlo destes nichos bacterianos, tais como fluoretos, fosfatos de cálcio e agentes antibacterianos. É evidente e clinicamente comprovado que o flúor é muito eficiente na prevenção da desmineralização e na promoção da remineralização. No entanto, em quantidades excessivas pode causar fluorose dentária. Deste modo, é importante avaliar a necessidade de aporte de fluoretos tendo em conta a idade da criança, risco de cárie e ingestão diária de fluoretos proveniente de outras fontes.

No âmbito da cariologia e da medicina dentária preventiva, os dentífricos com hidroxiapatite são agentes preventivos e terapêuticos promissores, contudo, não existe evidência que permita concluir que podem substituir os produtos fluoretados.

V. BIBLIOGRAFIA

Alencar, C., *et al.* (2019). Clinical efficacy of nano-hydroxyapatite in dentin hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 82(11), pp. 11-21.

Amaechi, B. e Van Loveren, C. (2013). Fluorides and non-fluoride remineralization systems, *Monographs in oral science*, 23(15), pp. 15-26.

Amaechi, B., *et al.* (2019). Comparative efficacy of a hydroxyapatite and a fluoride toothpaste for prevention and remineralization of dental caries in children, *British Dental Journal Open*, 5(18), pp. 1-9.

Arnold, W., *et al.* (2016). Dentin abrasivity of various desensitizing toothpastes, *Head & Face Medicine*, 12(16), pp. 1-5.

Arnold, W., Prange, M. e Naumova, E. (2015). Effectiveness of various toothpastes on dentine tubule occlusion, *Journal of Dentistry*, 43(4), pp. 440-449.

Aulestia, F., *et al.* (2020). Fluoride exposure alters Ca²⁺ signaling and mito-chondrial function in enamel cells, *Science Signaling*, 13(169), pp. 1-11.

Aykut-Yetkiner, A., Attin, T. e Wiegand, A. (2014). Prevention of dentine erosion by brushing with anti-erosive toothpastes, *Journal of Dentistry*, 42(7), pp. 856-861.

Berg, C., *et al.* (2020). Electron microscopy evaluation of mineralization on peritubular dentin with amorphous calcium magnesium phosphate microspheres, *Ceramics International*, 46(11), pp. 19469-19475.

Bizhang, M., *et al.* (2016). Influence of Bristle Stiffness of Manual Toothbrushes on Eroded and sound human dentin - an in vitro study, *Public Library of Science One*, 11(4), pp. 1-13.

Bossù, M., *et al.* (2019). Enamel remineralization and repair results of biomimetic hydroxyapatite toothpaste on deciduous teeth: an effective option to fluoride toothpaste, *Journal of Nanobiotechnology*, 17(1), pp. 1-13.

Camara, D., *et al.* (2016). Fluoride toothpaste supplemented with sodium hexametaphosphate reduces enamel demineralization in vitro. *Clinical Oral Investigation*, 20(8), pp. 1981-1985.

Cardoso, A., *et al.* (2020). A high salivary calcium concentration is a protective factor for caries development during orthodontic treatment, *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 12(3), pp. 209-214.

Chung, G., Jung, S. e Oh, S. (2013). Cellular and molecular mechanisms of dental nociception, *Journal of Dental Research*, 92(11), pp. 948-955.

Cieplik, F., Kara, E. e Muehler, D. (2019). Antimicrobial efficacy of alternative compounds for use in oral care toward biofilms from caries-associated bacteria in vitro, *Microbiology Open*, 8(4), pp. 1-10.

Colombo, M., *et al.* (2016). Protective effects of a zinc-hydroxyapatite toothpaste on enamel erosion: SEM study, *Journal of Odontostomatologic Sciences*, 7(3), pp. 38-45.

Colombo, M., *et al.* (2017). Remineralizing effect of a zinc-hydroxyapatite toothpaste on enamel erosion caused by soft drinks: ultrastructural analysis, *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(7), pp. 861-868.

Creeth, J., *et al.* (2020). In situ efficacy of an experimental toothpaste on enamel rehardening and prevention of demineralisation: a randomised, controlled trial, *BMC Oral Health*, 20(1), pp. 1-10.

Cummins, D. (2011). Advances in the clinical management of dentin hypersensitivity: a review of recent evidence for the efficacy of dentifrices in providing instant and lasting relief, *The Journal of Clinical Dentistry*, 22(4), pp. 100-107.

DenBesten, P., e Li, W. (2011). Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis, *Monographs in Oral Science*, 22(81), pp. 81-96.

Dodds, M., *et al.* (2015). A review of its role in maintaining oral health and preventing dental disease, *British Dental Association*, 2(1-8) pp. 11-13.

Enax, J., e Epple, M. (2018). Synthetic hydroxyapatite as a biomimetic oral care agent, *Oral Health & Preventive Dentistry*, 16(1), pp. 7-19.

Epple, M., (2018). Review of potential health risks associated with nanoscopic calcium phosphate, *Acta Biomaterialia*, 77(1), pp. 1-14.

Esposti, L., *et al.* (2020). Characterization of a toothpaste containing bioactive hydroxyapatites and in vitro evaluation of its efficacy to remineralize enamel and to occlude dentinal tubules, *Materials*, 13(13), pp. 1-13.

Fabritius-Vilpoux, K., *et al.* (2019). Quantitative affinity parameters of synthetic hydroxyapatite and enamel surfaces in vitro, *Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials*, 8(2), pp. 141-53.

Fejerskov, O., Nyvad, B. e Kidd, E. (2015). Dental caries: the disease and its clinical management, *Caries Research*, 8(1), pp. 1-8.

Fontana, M., (2016). Enhancing fluoride: clinical human studies of alternatives or boosters for caries management, *Caries Research*, 50(1), pp. 22-37.

Ganss, C., *et al.* (2011). Conventional and anti-erosion fluoride toothpastes: effect on enamel erosion and erosion-abrasion, *Caries Research*, 45(6), pp. 581-589.

Gopinath, N., *et al.* (2015). Evaluation of dentifrice containing nano-hydroxyapatite for dentinal hypersensitivity: a randomized controlled trial, *Journal of International Oral Health*, 7(8), pp. 118-122.

Habib, M., e Chew, H. (2019). Methods of assessment of early dentine erosion: a review, *Journal of the Pakistan Medical Association*, 69(10), pp. 1509-1513.

- Hagenfeld, D., *et al.* (2019). No differences in microbiome changes between anti-adhesive and antibacterial ingredients in toothpastes during periodontal therapy, *Journal of Periodontal Research*, 54(4), pp. 435-443.
- Hannig, C., *et al.* (2013). Influence of a mouthwash containing hydroxyapatite microclusters on bacterial adherence in situ, *Clinical Oral Investigations*, 17(3), pp. 805-814.
- Hannig, M., e Hannig, C. (2012). Nanotechnology and its role in caries therapy, *Advances in Dental Research*, 24(2), pp. 53-57.
- Harks, I., Jockel-Schneider, Y. e Schlagenhauf, U. (2016). Impact of the daily use of a microcrystal hydroxyapatite dentifrice on de novo plaque formation and clinical/microbiological parameters of periodontal health. A randomized trial, *Public Library of Science one*, 11(7), pp. 1-14.
- Hiller, K., *et al.* (2018). In vitro effects of hydroxyapatite containing toothpastes on dentin permeability after multiple ap-plications and ageing, *Scientific Reports*. 8(1), pp. 1-13.
- Hu, L., *et al.* (2018). Effect of desensitizing toothpastes on dentine hypersensitivity: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Dentistry*, 75(12), pp. 12-21.
- Huang, S., *et al.* (2011). Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study, *Caries Research*, 45(5), pp. 460-468.
- Juntavee, A., Sinagpulo, A. e Juntavee, N. (2017). Modern approach to pediatric dental caries prevention and treatment, *Annals of Pediatrics & Child Health*, 5(2), pp. 2-8.
- Kensche, A., *et al.* (2017). Efficacy of a mouthrinse based on hydroxyapatite to reduce initial bacterial colonisation in situ, *Archives of Oral Biology*, 80(18), pp. 18-26.
- Khandelwal, J., *et al.* (2020). Comparative Evaluation of Remineralising Efficacy of Bioactive Glass agent and nano-hydroxyapatite dentifrices on artificial carious lesion in primary teeth: an in vitro study, *Department of Pediatric and Preventive Dentistry*, 10(3), pp. 129-133.
- Kraljevic, I., Filippi, C. e Filippi, A. (2017). Risk indicators of early childhood caries (ECC) in children with high treatment needs, *Swiss Dental Journal*, 127(5), pp. 398-410.
- Laputková, G., *et al.* (2018). Salivary protein roles in oral health and as predictors of caries risk, *Open Life Sciences*, 13, pp. 174-200.
- Latimer, J., *et al.* (2015). Antibacterial and anti-biofilm activity of mouthrinses containing cetylpyridinium chloride and sodium fluoride, *BMC Microbiology*, 15, pp. 1-8.
- Lippert, F., (2013). An introduction to toothpaste - its purpose, history and ingredients, *Monographs in Oral Science*, 23(1), pp. 1-14.
- Lippert, F., e Gill, K. (2019). Carious lesion remineralizing potential of fluoride and calcium containing toothpastes, *The Journal of the American Dental Association*, 150(5), pp. 345-351.
- Liu, X., Tenenbaum, H. e Ren, Y. (2020). Pathogenesis, diagnosis and management of dentin hypersensitivity: an evidence-based overview for dental practitioners, *BMC Oral Health*, 20(220), pp. 1-10.

Loveren, C., (2013). Caries research, *Journal of the European Organisation for Caries Research*, 48(3), pp. 208-213.

Luo, W., *et al.* (2020). The effect of disaggregated nano-hydroxyapatite on oral biofilm in vitro, *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 36(7), pp. 207-216.

Lussi, A., *et al.* (2011). Dental Erosion - an overview with emphasis on chemical and histopathological aspects, *Caries Research*, 45, pp. 2-12.

Lynch, R., e Smith, S. (2012). Remineralization agents - new and effective or just marketing hype?, *Advances in Dental Research*, 24(2), pp. 63-67.

Lytkina, D., *et al.* (2020). Synthesis and properties of zinc-modified hydroxyapatite, *Journal of Functional Biomaterials*, 11(1), pp. 1-12.

Marsh, P., (2012). Contemporary perspective on plaque control, *British Dental Journal*, 212(12), pp. 601-606.

Marsh, P., e Zaura, E. (2017). Dental biofilm: ecological interactions in health and disease, *Journal of Clinical Periodontology*, 44(18), pp. 12-22.

Martins, C., *et al.* (2018). Early childhood caries: epidemiology, aetiology, and prevention, *International Journal of Dentistry*, 2018, pp. 1-7.

Mason, S., *et al.* (2019). Impact of toothpaste on oral health-related quality of life in people with dentine hypersensitivity, *BMC Oral Health*, 19(22), pp. 2-11.

Mathew, M., Soni, A. e Akula, S. (2020). Efficacy of remineralizing agents to occlude dentinal tubules in primary teeth subjected to dentin hypersensitivity in vitro: SEM study, *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(1), pp. 354-358.

Meyer, F., *et al.* (2018). Overview of calcium phosphates used in biomimetic oral care, *The Open Dentistry Journal*, 12, pp. 406-423.

Moynihan, P., e Kelly, S. (2014). Effect on caries of restricting sugars intake: systematic review to inform WHO guidelines, *Journal of Dental Research*, 93(1), pp. 8-18.

Najibfard, K., *et al.* (2011). Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice, *The Journal of Clinical Dentistry*, 22(5), pp. 139-143.

Neel, E., *et al.* (2016). Demineralization–remineralization dynamics in teeth and bone, *International Journal of Nanomedicine*, 11, pp. 4743-4763.

Nobre, C., Pütz, N. e Hannig, M. (2020). Adhesion of hydroxyapatite nanoparticles to dental materials under oral conditions, *Scanning*, 2020, pp.1-12.

Paszynska, E., *et al.* (2021). Impact of a toothpaste with microcrystalline hydroxyapatite on the occurrence of early childhood caries: a 1-year randomized clinical trial, *Scientific Reports*, 11(1), pp. 1-15.

Pepla, E., *et al.* (2014). Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry: A review of literature, *Journal of Odontostomatologic Sciences*, 5(3), pp. 108-114.

Philip, N., (2019). State of the art enamel remineralization systems: the next frontier in caries management, *Caries Research*, 53(3), pp. 284-295.

Rifada, A., *et al.* (2020). Effect of nano hydroxyapatite in toothpaste on controlling oral microbial viability, *International Conference on Advanced Materials and Technology*, 924, pp. 1-7.

Sanz, M., Beighton, D. e Curtis, M. (2017). Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases, *Journal of Clinical Periodontology*, 44(18), pp. 5-11.

Schlagenhauf, U., Kunzelmann, K. e Hannig, C. (2019). Impact of a non-fluoridated microcrystalline hydroxyapatite dentifrice on enamel caries progression in highly caries-susceptible orthodontic patients: a randomized, controlled 6-month trial, *Journal of investigative and clinical dentistry*, 10(2), pp. 1-9.

Schmidlin, P., *et al.* (2016). In vitro re-hardening of artificial enamel caries lesions using enamel matrix proteins or self-assembling peptides, *Journal of applied oral science*, 24(1), pp. 31-36.

Shahmoradi, M., *et al.* (2018). Synthesis of stabilized hydroxyapatite nanosuspensions for enamel caries remineralization, *Australian Dental Journal*, 63(3), pp. 356-364.

Steinert, S., *et al.* (2020). Daily application of a toothpaste with biomimetic hydroxyapatite and its subjective impact on dentin hypersensitivity, tooth smoothness, tooth whitening, gum bleeding, and feeling of freshness, *Biomimetics (Basel)*, 5(2), pp. 1-11.

Ten Cate, J., (2013). Contemporary perspective on the use of fluoride products in caries prevention, *British Dental Journal*, 214(4), pp. 161-167.

Tonetti, M., *et al.* (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*. 44(5), pp. 456-462.

Trottini, M., *et al.* (2015). Assessing risk factors for dental caries: a statistical modeling approach, *Caries Research*, 49(3), pp. 226-235.

Vano, M., *et al.* (2018). Reducing dentine hypersensitivity with nano-hydroxyapatite toothpaste: a double-blind randomized controlled trial, *Clinical Oral Investigations*, 22(1), pp. 313-320.

Vos, T., Abajobir, A. e Abate, K. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016, *Lancet*, 390, pp. 1211-1259.

Walsh, T., *et al.* (2019). Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), pp. 1-243.

West, N., *et al.* (2021). Bioavailable gluconate chelated stannous fluoride toothpaste meta-analyses: effects on dentine hypersensitivity and enamel erosion, *Journal of Dentistry*, 105, pp. 1-7.

Weyant, R., *et al.* (2013). Topical fluoride for caries prevention: executive summary of the updated clinical recommendations and supporting systematic review, *The Journal of the American Dental Association*, 144(11), pp. 1279-1291.

Wierichs, R., (2017). Effects of dentifrices differing in fluoride compounds on artificial enamel caries lesions in vitro, *Odontology the Society of the Nippon Dental University*, 105(1), pp. 36-45.

Zhang, M., *et al.* (2015). Biofilm Layers Affect the Treatment Outcomes of NaF and Nano-hydroxyapatite, *Journal of Dental Research*, 94(4), pp. 602-607.

ANEXOS

Anexo 1 - Tabela 1 – Pesquisa bibliográfica efetuada nas bases de dados eletrónicas *Pubmed, B-On e ScienceDirect*.

Base de dados: PubMed			
Conjugações utilizadas	Hydroxyapatite toothpastes AND Remineralization AND children	Hydroxyapatite toothpastes AND dentin hypersensitivity AND children	Hydroxyapatite toothpastes AND Oral biofilm AND children
Resultados obtidos	3	0	0
Leitura do título	3		
Leitura do resumo	3		
Leitura completa	3		
Total:	3		

Base de dados: B-On			
Conjugações utilizadas	Hydroxyapatite toothpastes AND Remineralization AND children	Hydroxyapatite toothpastes AND dentin hypersensitivity AND children	Hydroxyapatite toothpastes AND Oral biofilm AND children
Resultados obtidos	410	140	447
Leitura do título	151	60	123
Leitura do resumo	32 (8)	27 (9)	29 (11)
Leitura completa	24 (12)	16 (5)	23 (7)
Total:	28		

Base de dados: Science Direct			
Conjugações utilizadas	Hydroxyapatite toothpastes AND Remineralization AND children	Hydroxyapatite toothpastes AND dentin hypersensitivity AND children	Hydroxyapatite toothpastes AND Oral biofilm AND children
Resultados obtidos	120	53	101
Leitura do título	58	53	79
Leitura do resumo	37(12)	28(9)	31 (10)
Leitura completa	22 (11)	21(6)	19 (6)
Total:	19		

Total: 50

() – artigos repetidos