



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso Scienze delle Professioni Sanitarie Tecniche Assistenziali

*Presidente: Prof.ssa Giovanna Orsini*

**Efficacia di agenti remineralizzanti su lesioni dei  
tessuti calcificati della corona dentale: una revisione  
narrativa della letteratura**

Relatore: **Chiar.ma**

**Prof.ssa Giovanna Orsini**

Candidato:

**Milena Marconi**

Correlatore:

**Dott. Riccardo Monterubbianesi**

*Anno Accademico 2021-2022*

## INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	1
1.1 I TESSUTI DURI DEL DENTE .....	1
1.2 DEMINERALIZZAZIONE .....	4
1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE .....	5
1.4 FATTORI DI RISCHIO .....	10
1.5 SISTEMI DI VALUTAZIONE DELLE DEMINERALIZZAZIONI .....	11
<b>PARTE SPERIMENTALE</b>	
<b>2. SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	15
<b>3. MATERIALI E METODI</b> .....	16
<b>4. RISULTATI</b> .....	17
4.1 AGENTE REMINERALIZZANTE: FLUORO .....	17
4.2 AGENTE REMINERALIZZANTE: FOSFATO TRICALCICO FUNZIONALIZZATO (fTCP) .....	19
4.3 AGENTE REMINERALIZZANTE: CALCIO FOSFOSILICATO DI SODIO .....	19
4.4 AGENTE REMINERALIZZANTE: ARGININA + 1450 ppm .....	20
4.5 AGENTE REMINERALIZZANTE: FOSFOPEPTIDE DI CASEINA-FOSFATO DI CALCIO AMORFO (CPP-ACP) .....	21
4.6 AGENTE REMINERALIZZANTE: FOSFOPEPTIDE DI CASEINA-FLUORURO DI FOSFATO DI CALCIO AMORFO (CPP-ACFP) .....	25
4.7 AGENTE REMINERLIZZANTE: XILITOLO .....	28
4.8 AGENTE REMINERALIZZANTE: IDROSSIAPATITE (HAP) .....	29
4.9 AGENTE REMINERALIZZANTE: PEPTIDE AUTO-ASSEMBLANTE (P11-4) .....	30
4.10 AGENTE REMINERALIZZANTE: FLUORURO DI DIAMMINA DI ARGENTO (SDF) .....	31
4.11 AGENTE REMINERALIZZANTE: CEMENTO VETRO- IONOMERICO (GIC) .....	31
<b>5. DISCUSSIONE</b> .....	32
<b>6. CONCLUSIONI</b> .....	39
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	40
<b>8. DATI SUPPLEMENTARI</b> .....	52
<b>9. RINGRAZIAMENTI</b> .....	59

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 I TESSUTI DURI DEL DENTE

La composizione eterogenea dei tessuti dentali può essere suddivisa, in prima analisi, in tessuti duri (smalto, dentina e cemento) e molli (polpa dentaria).

Lo *smalto* è un tessuto di origine epiteliale che ricopre la porzione esterna della corona dentaria. È il tessuto più mineralizzato dell'organismo, è duro, acellulare, avascolare e privo di terminazioni nervose; è prodotto dagli ameloblasti che elaborano e secernono la matrice dello smalto, che, in seguito all'addizione di cristalli di fosfato di calcio, va incontro a mineralizzazione. Lo smalto è costituito da una porzione inorganica e da una componente organica. Circa il 96-97% dello smalto è costituito da un minerale chiamato idrossiapatite, la cui formula stechiometrica è  $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ , e il restante 3-4% è rappresentato da acqua e materiale organico (1). La capacità di scambio ionico del minerale di idrossiapatite garantisce la presenza nello smalto di tracce di altri elementi, quali Na, Mg, Zn, K, F e altri componenti ionici minori come il carbonato (2). La presenza elevata di minerali garantisce allo smalto di resistere a carichi masticatori notevoli; tuttavia, la durezza ne condiziona negativamente la resistenza alle forze di taglio o di urto. (3). La porzione organica è costituita dalla matrice extracellulare in cui sono immersi i cristalli, rappresenta un sostegno meccanico e fornisce informazioni strutturali durante la fase di mineralizzazione. Costituisce l'1 % in peso dello smalto maturo e comprende una serie di proteine, tra le quali le amelogenine (perse durante la maturazione) e le enameline (proteine dello smalto maturo). Essendo acellulare lo smalto non può essere sostituito o riparato, se danneggiato. L'elevata mineralizzazione di questo tessuto, lo rende suscettibile alla demineralizzazione ad opera degli acidi prodotti dai batteri del cavo orale che causano la carie, generalmente le aree a più alto contenuto minerale sono più aggredibili dagli acidi rispetto a quelle con più alto contenuto organico.

Nell'idrossiapatite dello smalto può verificarsi, analogamente a ciò che avviene nelle apatiti naturali, la sostituzione di ioni con altri ioni di carica equivalente. Sebbene la struttura dell'apatite resti inalterata, le variazioni chimiche conseguenti alla sostituzione degli ioni possono influenzare la stabilità, la reattività chimica o la durezza dello smalto.

La sostituzione del gruppo ossidrilico con lo ione fluoro (fluoroapatite), ad esempio, conferisce allo smalto una maggiore resistenza alla dissoluzione acida.

Microscopicamente, lo smalto è costituito da unità cilindriche intimamente connesse le une alle altre, che prendono il nome di prismi dello smalto (ROD). Questi sono disposti in file sovrapposte dalla giunzione amelo-cementizia alla superficie esterna e rispetto a questa presentano un decorso sostanzialmente perpendicolare ma sempre ondulato e flessuoso. Ciascun prisma appare delimitato nel versante oclusale da un'area ben distinguibile al microscopio chiamata guaina del prisma (ROD SHEATH). I prismi dello smalto sono, quindi, formazioni cilindriche addossate le une alle altre ma separate da uno smalto con caratteristiche chimico-fisiche diverse, lo smalto interprismatico (INTERROD). Le diverse proprietà strutturali e chimico-fisiche che caratterizzano il prisma, lo smalto interprismatico e la guaina si devono al diverso assemblaggio dei cristalli di idrossiapatite.

La *dentina* è un tessuto connettivo di origine mesenchimale mineralizzato e avascolare. Circonda la camera pulpare sia nella corona, nella quale sottende lo smalto, che nella radice, dove sottende il cemento. Essa risulta composta per circa il 70% in peso di materiale inorganico, per il 20% di materiale organico e per il 10 % di acqua (4). Dopo che il dente si è completamente formato, tale composizione varia in relazione all'età del dente stesso, a causa della normale e progressiva mineralizzazione della dentina. La componente inorganica della dentina, come in tutti gli altri tessuti mineralizzati, è principalmente costituita da cristalli di idrossiapatite, molto simili ai cristalli del cemento e dell'osso, ma più piccoli di quelli dello smalto.

La componente organica consiste principalmente di collagene di tipo I (90%). Appare chiaro come la dentina sia meno mineralizzata dello smalto e questo la rende più suscettibile alla carie rispetto allo smalto; infatti, la progressione della carie a livello dentinale è molto più rapida rispetto alla sua progressione nello smalto. Il processo che porta alla formazione della dentina prende il nome di dentinogenesi ed avviene ad opera degli odontoblasti, cellule che originano dalla papilla dentaria (si tratta quindi di cellule mesenchimali) e che si localizzano lungo il perimetro della camera pulpare. Queste cellule sono dotate di lunghi processi citoplasmatici, i processi odontoblastici. Man mano che la dentina viene deposta dagli odontoblasti, i loro corpi cellulari si spostano progressivamente in direzione centripeta, verso la polpa dentaria. Nel frattempo, i

processi citoplasmatici, che rimangono incarcerati nella matrice dentinale si allungano progressivamente. Vengono così a costituirsi i tubuli dentinali, che si estendono per tutto lo spessore della dentina. I tubuli dentinali si irradiano dalla camera pulpare verso la periferia; pertanto, passando dalla dentina superficiale a quella profonda il diametro e il numero dei tubuli aumentano. I tubuli dentinali rivestono una grande importanza nella fisiopatologia della dentina (ipersensibilità dentinale) e contengono anche fibre amieliniche provenienti dalla vicina polpa. All'interno dei tubuli si trovano i processi odontoblastici immersi nel fluido dentinale. È possibile distinguere tre diversi tipi di dentina:

1. dentina primaria, che si forma prima dell'eruzione in arcata dell'elemento dentario;
2. dentina secondaria, che continua a formarsi per tutta la durata della vita del dente, dall'eruzione in poi (questa è la responsabile del progressivo restringimento della camera pulpare e del lume canalare);
3. dentina terziaria, anche detta di reazione, che si forma in risposta a stimoli irritativi intensi o ripetuti di varia natura (come, ad esempio, la patologia cariosa) (5).

Il *cemento* è un tessuto connettivo calcificato che ricopre la dentina radicolare, esso raramente si estende oltre il margine cervicale dello smalto. Tale zona viene definita come giunzione amelo-cementizia. Fra i tessuti duri del dente il cemento è in realtà il più tenero, facilmente soggetto ad usura da parte dell'azione abrasiva dello spazzolamento e dello sfregamento del cibo durante la masticazione. Il suo principale ruolo consiste nel provvedere ad un solido ancoraggio per le fibre del legamento parodontale, assicurando pertanto la connessione fra il dente e le pareti dell'alveolo. È quindi in realtà un tessuto parodontale. Viene descritto come un particolare tessuto osseo, ma si differenzia da questo perché non ha una vascolarizzazione propria e dipende dal legamento parodontale per i processi nutrizionali; inoltre, non possiede innervazione. Il cemento ha proprietà comparabili a quelle dell'osso per quanto riguarda la resistenza alle forze compressive e tensili.

Il cemento si forma e viene depositato in modo continuo, seppure molto lentamente per tutta la vita del dente. Il suo spessore varia in funzione dell'età.

Il cemento viene distinto in cemento acellulare (primario) e cemento cellulare (secondario). Il cemento acellulare si forma con la radice e la riveste completamente. Il cemento cellulare si forma al di sopra di quello primario in risposta ad esigenze funzionali

nel terzo apicale della radice e si distingue per la presenza di cementociti, contenuti in lacune cementocitarie.

Per quanto riguarda le proprietà chimiche, esso è composto per un 65% in peso di materiale inorganico, rappresentato principalmente da idrossiapatite (con cristalli di dimensioni simili a quelli della dentina); per un 23% da materiale organico (collagene di tipo I) e un 12% da acqua.

## **1.2 DEMINERALIZZAZIONE**

La demineralizzazione dello smalto è una problematica frequente che colpisce sia la salute dentale che l'estetica dei pazienti.

Demineralizzazione e remineralizzazione sono due processi che regolano l'insorgenza, la progressione e la regressione delle lesioni cariose. Per demineralizzazione si intende il processo di perdita minerale, sotto forma di ioni, dallo smalto. Essa è generalmente causata da una diminuzione del pH uguale o inferiore a 5.5 che porta alla dissoluzione dell'idrossiapatite (HA), che rappresenta il 96% della parte minerale dello smalto, con il rilascio di ioni calcio e fosfato dal reticolo cristallino. Quando il pH risale a valori superiori rispetto alla soglia critica, comincia il processo naturale di riparazione da parte della saliva: il calcio e il fosfato, che sono presenti in alte concentrazioni nella saliva, si accumulano nuovamente sulla superficie demineralizzata del dente. Questo processo viene indicato con il termine di remineralizzazione (1). La demineralizzazione è quindi un processo reversibile.

Se i processi di remineralizzazione e demineralizzazione sono in equilibrio, o predomina il processo della remineralizzazione, la carie non si sviluppa. Gli effetti dei brevi attacchi acidi sono rapidamente compensati dai meccanismi di riparazione della saliva. Se, viceversa, vi sono ripetuti e frequenti attacchi acidi, predominerà il processo di demineralizzazione in quanto il pH scenderà spesso al di sotto della soglia critica di 5.5 per un periodo di tempo più lungo e l'effetto tampone della saliva non riuscirà più a compensare la perdita di minerali causando la formazione di una lesione cariosa (6).

L'iniziale demineralizzazione dello smalto appare con la dissoluzione del core centrale dei cristalli, con l'allargamento dei micropori e l'arrotondamento dei bordi dei prismi di idrossiapatite. La presenza di processi di remineralizzazione è stata altrettanto confermata

per l'accrescimento di cristalli esistenti e per la precipitazione di piccoli cristalli di apatite negli spazi vuoti alle estremità dei prismi (7). Sono stati osservati alcuni elementi nelle analisi al SEM che caratterizzano rispettivamente il processo di demineralizzazione e di remineralizzazione. Nelle zone di demineralizzazione è possibile distinguere:

- L'allargamento dei micropori tra i cristalli di idrossiapatite e la presenza di lacune risultanti dalla dissoluzione del core centrale;
- L'aumento degli spazi all'estremità dei prismi dello smalto.

Nelle zone di remineralizzazione, invece, è possibile distinguere:

- I piccoli cristalli con forma appuntita;
- Gli aggregati di piccoli cristalli e materiale amorfo in corrispondenza delle lacune (7).

Lo smalto non è in grado di rigenerarsi, auto-ripararsi o rimodellarsi in quanto non contiene cellule; pertanto, i meccanismi protettivi naturali che neutralizzano e cancellano gli acidi o migliorano la remineralizzazione dello smalto fornendo ioni inorganici sono spesso inadeguati per mantenere il tessuto forte. Quindi, il processo di remineralizzazione potrebbe essere supportato da una serie di fattori fisici o chimici, ad esempio trattamenti contenenti fluoro, sostanze che coinvolgono fosfopeptidi di caseina (CPP) e fosfato di calcio amorfo (ACP) o una combinazione di essi.

La base chimica del processo di demineralizzazione-remineralizzazione è simile per smalto, dentina, e cemento radicolare. Tuttavia, le diverse strutture e quantità relative di minerali e contenuto di tessuto organico di ciascuno di questi materiali causa significative differenze nella natura e nel progresso della lesione cariosa (8).

### **1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE**

Fin dal primo momento dell'eruzione, lo smalto e i tessuti dentari sono quotidianamente aggrediti da agenti come placca batterica, alimenti, sostanze acide, masticazione e manovre di igiene orale scorrette. L'azione singola o combinata di questi fattori aggressivi può comportare, se sufficientemente prolungata, una perdita di sostanze minerali dalla superficie, con conseguente indebolimento delle strutture dentarie e riduzione della capacità masticatoria.

La diminuzione della componente minerale si traduce in *aree di ipomineralizzazione*, difetti qualitativi dello smalto identificabili con la presenza di un'anomalia di traslucenza dello smalto. Lo smalto ipomineralizzato differisce dallo smalto sano per una riduzione della componente minerale e l'aumento di sostanze organiche e acqua; pertanto, il modulo elastico e la durezza sono ridotti rispetto al tessuto normalmente calcificato andando a costituire un fattore di rischio per lo sviluppo della carie (9).

Nella diagnosi clinica è importante distinguere, in presenza di ipomineralizzazione, se si tratta di un inizio di lesione cariosa o se si tratta di difetti dello smalto; in quest'ultimo caso, sarà importante differenziare se si tratta di problematiche mediche o problematiche estetiche. L'ipomineralizzazione dello smalto, con diversi gradi di gravità, è la caratteristica che accumuna sia le *white spot lesions (WSL)* sia l'*ipomineralizzazione di incisivi e molari (MIH)* (10).

Il cemento e la dentina presentano un contenuto inorganico minore rispetto allo smalto quindi l'esposizione della superficie radicolare all'ambiente orale comporta una maggior suscettibilità alla demineralizzazione con l'aumentato rischio di sviluppo della *carie radicolare* (11).

### **Ipomineralizzazione degli incisivi e molari (MIH)**

Nel 2001, Weerheijm descrive con il termine MIH, molar incisor hypomineralization, un difetto qualitativo dello smalto di origine sistemica, che può interessare da 1 a tutti e 4 i primi molari permanenti e che può coinvolgere anche agli incisivi permanenti, pubblicando i primi studi nel 2003 in cui ne descrive tutte le caratteristiche (12).

Clinicamente, lo smalto dei denti interessati si presenta ipomineralizzato e opaco, dall'aspetto poroso e di colore bianco o giallo/marrone e con i bordi periferici più chiari e nettamente distinguibili dallo smalto sano. A volte, il difetto è così poroso che immediatamente dopo l'eruzione, il dente può andare incontro a fratture o incrinature dello smalto che cede sotto l'azione delle forze masticatorie, lasciando la dentina esposta e favorendo così lo sviluppo di lesioni cariose (13).

Studi condotti al microscopio a luce polarizzata hanno mostrato come le opacità di colore giallo e marrone siano più porose e con valori di densità minerale e microdurezza inferiori



rispetto a quelle di colore bianco e, perciò, più a rischio di frattura rispetto alle ultime; è stata stabilita quindi un'associazione positiva tra colore della lesione e severità del difetto (13).

La prevalenza mondiale dei diversi difetti di MIH varia, secondo la letteratura, dal 2,4% al 44% in base alle diverse aree geografiche; colpisce più il sesso maschile e la sua localizzazione è prevalentemente sulle superfici buccali e occlusali degli elementi interessati piuttosto che le superfici linguali e interprossimali (14).

È possibile classificare i difetti di MIH in:

- Lievi: quando è presente un'opacità demarcata ma senza segno di frattura post-eruttiva (PEB)

- Severi: quando vi è segno di frattura post-eruttiva dello smalto (PEB) (15).

L'ipomineralizzazione, nel caso di MIH, inizia a livello della giunzione amelo-dentinale e non a livello superficiale.

I denti ipomineralizzati possono risultare più sensibili a cibi ed aria fredda, a causa della maggior porosità e della struttura alterata che comporta anche una maggior possibilità di penetrazione dei batteri attraverso lo smalto ipomineralizzato fino ai tubuli dentinali. Quest'accentuata ipersensibilità, nei casi più gravi, ostacola le quotidiane manovre di igiene orale domiciliare che risultano essere causa di discomfort e dolore in questi pazienti. Il quadro patologico e l'accumulo di placca dovuto alle scarse manovre di igiene, espongono a maggior rischio di carie i bambini con MIH (16).

### **White Spot Lesion**

Le lesioni cariose sono esito di una situazione di squilibrio tra i processi di demineralizzazione e remineralizzazione, fisiologicamente riscontrabili a livello del cavo orale (17). La diagnosi di carie incipiente è essenzialmente legata ad un attento esame obiettivo del paziente, in quanto a questo stadio, in cui è coinvolta solamente la porzione più superficiale dello smalto, non vi sono sintomi associati (10).

Le lesioni cariose incipienti sono anche note come "*White Spot Lesions*" (*WSL*) in quanto appaiono come macchie bianche opache sulla superficie del dente e rappresentano il primo segno di lesione cariosa visibile all'operatore.

Le WSL sono le patologie più frequentemente associate alle aree di ipomineralizzazione, con una prevalenza stimata del 24% e sale al 49,6% in seguito al trattamento ortodontico multi-bracket (10).

Gli apparecchi ortodontici fissi ostacolano un'efficace igiene orale, con conseguente aumento dell'accumulo di placca e del rischio di carie. Le WSL si verificano più spesso sul terzo gengivale della superficie labiale degli incisivi mascellari nei pazienti ortodontici, dove c'è un basso accesso al flusso salivare. L'incidenza e la gravità della formazione di WSL sono correlate alla durata del trattamento ortodontico (18).

A causa del loro aspetto biancastro, opaco o gessoso, causato dalla perdita di minerali nello smalto, queste lesioni sono spesso definite come lesioni a macchia bianca (WSL). Questo tipo di lesioni si sviluppa rapidamente ed è spesso un onere estetico per i pazienti anche anni dopo la rimozione degli apparecchi ortodontici (19).

La maggiore prevalenza della decalcificazione dello smalto durante la terapia con apparecchi fissi è in parte dovuta alla creazione di aree di ristagno di placca attorno alle superfici irregolari degli attacchi, delle bande e dei fili utilizzati in queste tecniche. Queste aree sono notoriamente difficili da pulire e limitano i meccanismi fisiologici di autopulizia orale, come il movimento della muscolatura orale e della saliva. L'accumulo di placca provoca un calo del pH in presenza di carboidrati fermentabili, che accelera il tasso di placca di accumulo e maturazione, e favorisce la sopravvivenza dei batteri acidofili come lo *Streptococcus mutans* e *Lactobacilli*.

Gli adolescenti generalmente hanno una scarsa igiene orale, quindi la decalcificazione dello smalto si verifica più frequentemente nei giovani pazienti ortodontici (20).

### **Lesione Cariosa**

La carie dentale è una malattia infettiva cronica prevalente derivante da batteri cariogeni aderenti ai denti che metabolizzano gli zuccheri per produrre acido, che nel tempo demineralizza la struttura del dente. La carie dentale danneggia la superficie dei denti e progredisce attraverso le fasi di demineralizzazione e remineralizzazione prima di invadere livelli più profondi di lesioni dentali.

Il profilo demografico dei paesi sviluppati è passato da una popolazione giovane a una più anziana. Questo invecchiamento è associato a una migliore alimentazione, standard di vita più elevati e progressi nella gestione medica e farmacologica delle malattie.

Gli individui che invecchiano tendono ad avere una recessione del tessuto gengivale e le superfici radicolari esposte sono più suscettibili alla carie. Studi precedenti hanno dimostrato che la prevalenza della carie radicolare aumenta con l'età, da circa una superficie radicolare su nove a rischio per gli under 30, a circa due su tre per gli over 60. La perdita di attacco e l'esposizione delle superfici radicolari all'ambiente orale sono considerati prerequisiti quasi universali per lo sviluppo della carie radicolare (21).

Il cemento ruvido e irregolare esposto è più suscettibile alla ritenzione della placca e alla demineralizzazione.

Le lesioni cariose della radice, in base alle differenze nel grado e nel modello di mineralizzazione, possono presentare una superficie morbida o dura. Le lesioni molli sono il tipo più grave di lesioni cariose della radice e contengono più microrganismi. Le lesioni remineralizzate acquistano una superficie liscia e dura e possono rimanere invariate per molti anni (21).

La carie radicolare è causata dalla fermentazione degli zuccheri in acidi da parte dei batteri presenti nella placca dentale che ricopre le superfici radicolari esposte e all'interno della lesione della carie radicolare demineralizzata. Questi acidi dissolvono calcio e fosfato causando la demineralizzazione della dentina. Ad oggi, le strategie per remineralizzare le lesioni della carie radicolare si sono concentrate principalmente su una migliore rimozione della placca e sull'uso di prodotti per l'igiene orale contenenti fluoro (22).

I siti di carie radicolare possono essere facilmente puliti dalla placca ritentiva; quindi, la rimozione della placca può aiutare a ridurre la sfida cariogena, riducendo la demineralizzazione e migliorando la remineralizzazione. D'altra parte, ad uno stesso pH, la dentina è più solubile dello smalto, quindi in risposta ad uno stesso stimolo cariogeno, la dentina mostrerà una maggiore demineralizzazione rispetto allo smalto. Per questo motivo, potrebbero essere necessarie misure più efficaci per aumentare il fluoro e proteggere meglio la dentina rispetto allo smalto (22).

## 1.4 FATTORI DI RISCHIO

La demineralizzazione e la remineralizzazione sono processi dinamici ad eziologia multifattoriale. L'interazione di diversi fattori quali fattore microbico, fattore dieta, fattore ospite e fattore tempo è alla base del processo di demineralizzazione.

Per quanto riguarda il ruolo microbico all'interno del processo di demineralizzazione, il concetto attualmente accettato è l'ipotesi della placca ecologica.

L'ipotesi della placca ecologica ritiene che la placca dentale sia un ecosistema microbico dinamico in cui i batteri non mutanti sono attori chiave per il mantenimento della stabilità dinamica (23).

*S. mutans*, *Streptococcus sobrinus* e lattobacilli sono i principali patogeni cariogeni orali grazie alla loro capacità di produrre alti livelli di acido lattico dopo la fermentazione dello zucchero e alla loro resistenza agli effetti avversi del basso pH. In alcuni studi, *S. mutans* è stato visto essere >30% della microflora orale nei bambini con carie della prima infanzia (24).

La dieta è un importante fattore modificabile, l'esposizione frequente dei denti a carboidrati fermentabili, in particolare zuccheri, per lunghi periodi di tempo genera un ambiente di placca acida, che promuove la demineralizzazione dello smalto dei denti. Pertanto, le diete ricche di zuccheri aumentano il rischio di sviluppo della carie e la restrizione dello zucchero è stata riconosciuta come una strategia importante per ridurla (25). Una recente linea guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda di ridurre l'assunzione di zucchero libero al di sotto del 10% dell'apporto energetico giornaliero o addirittura al di sotto del 5% per ridurre i problemi di salute come l'obesità e lo sviluppo della carie (26).

Le variabili relative all'ospite riguardano essenzialmente il flusso salivare e l'anatomia dei tessuti duri e molli, quindi la presenza di eventuali difetti della struttura dello smalto. La qualità e la quantità di saliva gioca un ruolo importante nell'equilibrio orale attraverso il mantenimento dell'omeostasi e il controllo del processo di demineralizzazione e remineralizzazione dei denti. La qualità della saliva è generalmente definita dal suo contenuto proteico, viscosità, pH e capacità tampone, mentre le proprietà quantitative della saliva sono correlate alla sua portata. La diminuzione della portata salivare, il pH acido e la presenza di elettroliti come fluoruri e calcio nella cavità orale sono associati alla cariogenicità (27).

Inoltre è importante monitorare le condizioni locali rappresentate da elementi che trattengono la placca batterica e rendono difficile la pulizia in quelle aree come possono essere i bracket ortodontici e le protesi incongrue (4).

## **1.5 SISTEMI DI VALUTAZIONE DELLE DEMINERALIZZAZIONI**

I metodi utilizzati per rilevare e monitorare il processo carioso possono essere suddivisi in tre gruppi: metodi visivi, strumentali e di imaging. Grazie a queste tre metodiche è possibile quantificare i piccoli cambiamenti nella mineralizzazione del tessuto dentale e quindi valutare l'efficacia di tecnologie e prodotti che agiscono sulle lesioni cariose iniziali per arrestare e invertire il processo di demineralizzazione.

### **Metodi Visivi**

La diagnosi delle demineralizzazioni è essenzialmente osservazionale e per evitare la variabile soggettiva dell'operatore si utilizzano l'Enamel Decalcification Index (EDI) e l'International Caries Detection and Assessment System (ICDAS).

#### *Enamel Decalcification Index (EDI)*

L'EDI è un indice di valutazione dell'intensità della demineralizzazione, esso si ottiene andando a dividere la superficie vestibolare del dente in quattro aree (mesiale, gengivale, distale, oclusale) e andando a valutare il livello di demineralizzazione in base ad una scala organizzata in percentuali.

Punteggio EDI:

- 0 Nessuna demineralizzazione, superficie di smalto intatta
- 1 demineralizzazione inferiore al 50% della superficie del dente
- 2 demineralizzazione di oltre il 50% della superficie del dente
- 3 demineralizzazione del 100% dell'area ispezionata o a una lesione cariosa con cavitazione

È difficile confrontare l'EDI con altri metodi analitici perché non è ancora ampiamente utilizzato. L'EDI valuta l'intensità delle White Spot Lesions ma non l'estensione di esse,

il che significa che anche una piccola cavitazione è classificata con il punteggio più alto (28).

### *International Caries Detection and Assessment System (ICDAS)*

L'ICDAS è un sistema di punteggio clinico sviluppato per l'uso nella ricerca clinica, nella pratica clinica e per scopi epidemiologici; esso consente il rilevamento del processo carioso in ogni fase e la caratterizzazione dello stato di attività della lesione. Questo sistema di punteggio può essere utilizzato sia per le superfici coronali che per quelle radicolari e può essere applicato per la valutazione delle carie dello smalto, della dentina e delle lesioni cariose iniziali.

L'ICDAS misura i cambiamenti superficiali e la potenziale profondità istologica delle lesioni cariose basandosi sulle caratteristiche superficiali.

Questo sistema classifica le lesioni cariose in sei categorie, dove un punteggio più alto è correlato a una lesione più avanzata. L'ICDAS traccia la progressione delle lesioni cariose ed è un sistema di classificazione della carie accurato e riproducibile (29).

#### **Punteggio ICDAS II:**

- 0 Superficie del dente sana: nessuna evidenza dopo 5 s di asciugatura
- 1 Primo cambiamento visivo dello smalto: opacità o scolorimento (bianco o marrone) è visibile sui solchi e fessure dopo prolungata asciugatura
- 2 Cambiamento visivo netto dello smalto, visibile sulla superficie bagnata e asciutta
- 3 Cavitazione localizzata dello smalto (senza segni clinici visivi di coinvolgimento dentinale) è visibile sulla superficie bagnata e dopo asciugatura prolungata
- 4 Presenza di un'ombra scura nella dentina sottostante
- 5 Cavità distinta con dentina visibile
- 6 Ampia cavità distinta con dentina visibile che occupa oltre il 50% della superficie

#### **Metodi strumentali**

I due metodi strumentali più utilizzati per valutare la demineralizzazione sono il rilevatore di carie Diagnodent e l'Electrical Caries Monitor (ECM).

### *DIAGNOdent*

Il DIAGNOdent è un dispositivo di fluorescenza laser utilizzato per quantificare la demineralizzazione dello smalto. L'unità principale genera luce laser con una lunghezza d'onda di 655 nm, che viene assorbita da materiale organico e inorganico nel dente e riemessa come fluorescenza all'interno della regione infrarossa. In presenza di carie, la fluorescenza aumenta e il cambiamento viene registrato come un numero digitale aumentato. Il meccanismo alla base della fluorescenza potenziata in presenza di carie deve ancora essere stabilito, ma si presume che derivi dall'integrazione di metaboliti batterici piuttosto che dalla disintegrazione cristallina. Le letture DIAGNOdent devono sempre essere interpretate con cautela perché le letture DIAGNOdent sono spesso influenzate da macchie, tartaro, placca e metaboliti batterici, che non sono direttamente correlati ai problemi percepiti da pazienti o medici. Pertanto, l'uso combinato di metodi basati sulla tecnologia e valutazione visiva è l'approccio migliore per valutare le WSL (30).

Lo strumento genera un valore di picco per il punto di applicazione, che viene quindi utilizzato per interpretare la dimensione della lesione.

Punteggi DIAGNOdent (31):

- 0-13 superficie dentale sana;
- 14-20 inizio della demineralizzazione dello smalto;
- 21-29 forte demineralizzazione dello smalto;
- >30 lesione cariosa della dentina.

### *Electrical Caries Monitor (ECM)*

L'ECM è un metodo di valutazione oggettivo, che fornisce dati su una scala di misurazione continua, che indica la gravità di una lesione con un alto grado di sensibilità e specificità.

I sistemi di rilevamento che impiegano resistenza elettrica si basano sul principio che i materiali possono condurre elettricità a diversi livelli. Inoltre, i cambiamenti in un materiale, ad esempio a causa dell'aumento della porosità, del contenuto di fluidi o dell'equilibrio degli elettroliti, influenzeranno anche la resistenza (32).

Lo smalto ha generalmente una resistenza molto elevata. Tuttavia, in presenza di una lesione cariosa, diventa più poroso e la sua percentuale di acqua aumenta determinando una riduzione della resistenza. Le misurazioni possono essere prese sia a livello dello smalto che della dentina esposta.

Allo stesso modo quando una lesione va incontro a remineralizzazione, la percentuale di acqua diminuisce e la resistenza aumenta (22).

### **Metodi di imaging**

Gli approcci di imaging per il rilevamento e il monitoraggio delle lesioni cariose consentono il monitoraggio dei piccoli cambiamenti nella mineralizzazione della lesione per brevi periodi di tempo. Le immagini offrono vantaggi significativi rispetto ai metodi visivi e strumentali avanzati. Il più utilizzato è il Quantitative Light-induced Fluorescence (QLF).

#### *Quantitative Light-induced Fluorescence (QLF)*

La fluorescenza quantitativa indotta dalla luce (QLF) è un sistema di luce visibile che offre l'opportunità di rilevare la carie precoce e quindi monitorarne la progressione o la regressione. La fluorescenza è un fenomeno mediante il quale un oggetto viene eccitato da una particolare lunghezza d'onda e quindi emette luce a lunghezze d'onda più elevate. Quando la luce di eccitazione è nello spettro visibile, la fluorescenza sarà di un colore diverso. Nel caso del sistema QLF, la lunghezza d'onda di eccitazione ( $\lambda$ ) è di circa 370 nm (nella regione blu dello spettro) e l'emissione luminosa è nella regione rossa e verde (32).

La presenza di un'area di smalto demineralizzato riduce la fluorescenza perché blocca la luce di eccitazione e quindi, l'area della superficie del dente appare più scura. Confrontando la perdita di fluorescenza, dovuta alla dispersione nella lesione, con il livello di fondo della fluorescenza, è possibile quantificare sia l'area che il grado di demineralizzazione della lesione. Inoltre, il prodotto dell'area della lesione e la perdita di fluorescenza ( $\Delta F$ ) può essere utilizzato per stimare il volume della lesione, noto come  $\Delta Q$ . Questo metodo è stato impiegato in numerosi studi clinici e si è dimostrato valido e altamente affidabile nel quantificare la progressione e l'inversione delle lesioni cariose iniziali dello smalto(33).



# PARTE SPERIMENTALE

## 2. SCOPO DELLO STUDIO

Nel corso degli ultimi anni, in odontoiatria come in altre branche della medicina, l'approccio terapeutico si è spostato sempre più verso la prevenzione e l'utilizzo di trattamenti minimamente invasivi. L'obiettivo dell'Odontoiatria minimamente invasiva è volto a raggiungere il maggior risparmio biologico possibile secondo il principio di massima conservazione del tessuto dentale sano. Da qui la necessità di rilevare, diagnosticare e trattare le carie al livello più microscopico possibile (34).

La superficie del dente è immersa costantemente in un sistema di equilibrio, dove a seconda dei fattori che lo influenzano, si può presentare una situazione di sbilanciamento verso la demineralizzazione o al contrario verso la remineralizzazione.

La demineralizzazione è la perdita di materiale calcificato dalla struttura del dente. L'equilibrio dinamico tra le due fasi determina l'insorgenza della carie dentale. La carie dentale è la malattia microbica più comune dei tessuti duri dentali che causa la perdita della superficie del dente a causa degli acidi prodotti dai batteri nel biofilm dentale.

Se la fase di demineralizzazione si protrae per un lungo periodo, si ha un'eccessiva perdita di minerali che porta alla perdita della struttura dello smalto e quindi alla cavitazione della struttura del dente. Pertanto, oggi si punta sulla prevenzione per un'estensione all'individuazione degli stadi precoci della lesione cariosa e sull'uso di un trattamento non invasivo delle lesioni iniziali, ovvero la remineralizzazione nelle fasi iniziali dell'area della lesione per prevenire la cavitazione (35).

La terapia conservativa richiede la rimozione del tessuto dentale infetto seguita dal ripristino del difetto con un materiale da restauro adeguato. Nessuno dei materiali da restauro disponibili può sostituire in modo affidabile e duraturo l'integrità biomeccanica ed estetica della struttura del dente perduta (36).

Un approccio minimamente invasivo si basa sulla comprensione del processo carioso, riconoscendo che le fasi iniziali possono essere prevenute, invertite o arrestate principalmente attraverso la gestione dei fattori eziologici e attraverso l'impiego di agenti remineralizzanti.

Il trattamento delle lesioni cariose iniziali mediante remineralizzazione ha il potenziale per essere un importante progresso nella gestione clinica della malattia.

Sebbene la remineralizzazione mediata dal fluoro sia il caposaldo delle attuali filosofie di gestione della carie, una serie di nuove strategie di remineralizzazione sono state commercializzate o sono in fase di sviluppo che affermano di promuovere una più profonda remineralizzazione delle lesioni, ridurre i potenziali rischi associati ai prodotti per l'igiene orale ad alto contenuto di fluoro e facilitare il controllo della carie per tutta la vita. Questi sistemi remineralizzanti senza fluoro possono essere ampiamente classificati in tecnologie rigenerative dello smalto biomimetico e approcci che riparano le lesioni della carie migliorando l'efficacia del fluoro (34).

La presente revisione ha l'obiettivo di riassumere l'efficacia di alcuni agenti remineralizzanti sui tessuti calcificati del dente attraverso lo studio dei trial clinici pubblicati.

### **3. MATERIALI E METODI**

Per questo studio sono stati presi in considerazione studi riguardanti le possibili strategie di intervento per la prevenzione e il trattamento delle lesioni cariose iniziali e delle lesioni non cariose dei tessuti duri del dente.

Tale ricerca è stata svolta utilizzando i più importanti database di articoli scientifici Scopus e PubMed prendendo in considerazione tutti i lavori pubblicati dal 2012 al 2021.

Sono state impiegate le seguenti parole chiave “remineralization”, “clinical trial”, “Randomized clinical trial”, “human”.

Due operatori hanno valutato estensivamente gli articoli ottenuti dalla ricerca bibliografica per selezionare quelli rispondenti ai criteri di inclusione: remineralization, studi clinici randomizzati, studi clinici su essere umani ed in lingua inglese.

Gli articoli sono stati poi catalogati seguendo delle predefinite tabelle EXCEL, riassumendo i seguenti dati: tipo di agente remineralizzante impiegato nella terapia, tipo di lesione, tipo di trattamento, classificazione della demineralizzazione, tipo di studio, follow-up e numero di pazienti.

## 4. RISULTATI

Su un totale di 299 articoli scientifici, ne sono stati selezionati 63.

In particolare, possiamo riassumere i risultati ottenuti andando a dividere gli studi per il tipo di agente remineralizzante utilizzato per la prevenzione e gestione delle lesioni cariose iniziali e difetti dello smalto.

In aggiunta alcuni studi hanno valutato gli effetti di questi principi sull'ecosistema del cavo orale andando a studiare la composizione della saliva e possibili modificazioni importanti per la gestione della fase di demineralizzazione.

### 4.1 AGENTE REMINERALIZZANTE: FLUORO

*Laitala M.L. et al.* hanno concluso che lo spazzolamento mirato dei denti sembra indurre la remineralizzazione anche a distanza di 1 mese.

Nelle lesioni con valori di LF  $\leq 30$  al basale, la variazione dei valori di LF ha dimostrato un miglioramento. Il miglioramento è stato rilevato soprattutto nei molari superiori. Nelle lesioni con valori di LF  $> 30$  al basale, il miglioramento è stato meno evidente. La frequenza di spazzolatura è leggermente aumentata durante l'intervento. La fluorescenza laser è un metodo semplice e utile nel monitoraggio della remineralizzazione delle lesioni incipienti (37).

*Bock N.C. et al.* hanno concluso che l'applicazione topica di fluoro in gel all'1,25% sulle WSL associate a trattamento ortodontico fisso è inconcludente (38).

*Divaris K. et al.* hanno dimostrato che c'era una sostanziale eterogeneità nell'efficacia della vernice fluorata in base all'anatomia primaria del dente e alla patologia dentale di base.

Il trattamento ha comportato una riduzione del 25% (rischio relativo, RR = 0,75; 95% CL = 0,71, 0,80) del rischio di carie a livello superficiale a 2 anni.

I trattamenti eseguiti sugli incisivi superiori hanno ricevuto la maggior parte dei benefici preventivi (RR = 0,62) rispetto ai solchi e alle fessure (RR = 0,78) (39).

*Poza-Pascual A. et al.* hanno studiato l'effetto dell'applicazione di due vernici - MI Varnish (5% fluoruro di sodio con CPP-ACP) e Clinpro White Varnish (5% fluoruro di sodio con fTCP) - applicate ogni tre mesi in bambini con alto rischio di carie per 12 mesi su indici di placca, pH salivare, acido lattico salivare e concentrazioni di elementi chimici.

A 12 mesi, tutti i gruppi hanno mostrato un aumento non significativo dei livelli di pH e una riduzione dell'acido lattico, che era maggiore nel gruppo placebo. Tuttavia, la comparsa di nuove cavità è stata interrotta e l'indice di igiene è migliorato, probabilmente a causa di misure igieniche e dietetiche e dell'uso di dentifricio al fluoro (40).

*He T. et al.* hanno affermato che l'applicazione di vernice al fluoro può essere leggermente più efficace nella remineralizzazione delle WSL associate a trattamento ortodontico, rispetto al film di fluoro. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi clinici simili con più pazienti per determinare definitivamente quale trattamento con fluoro è più efficace (41).

*Restrepo M. et al.* hanno confrontato l'efficacia della vernice al fluoro e del gel di clorexidina al 2% per il controllo delle WSL durante il trattamento ortodontico.

Tutti i trattamenti hanno ridotto i valori di fluorescenza durante il periodo sperimentale; tuttavia, il fluoro ha indotto una remineralizzazione più rapida rispetto a CHX. Dopo 3 mesi, il 70,58% delle WSL era inattiva. Il trattamento con la vernice fluorata è stato in grado di controllare la progressione delle WSL in un periodo di tempo più breve (42).

*Ying Lam P.P. et al.* hanno concluso che l'applicazione trimestrale di vernice fluorata NaF al 5% e l'applicazione del sigillante vetro-ionomerico (GIS) hanno mostrato un'efficacia simile nella prevenzione e nell'arresto della carie occlusale nei secondi molari decidui tra i bambini in età prescolare.

A 12 mesi la carie era progredita nella dentina nel 7,8% e nell'8,0% dei molari, rispettivamente nei gruppi NaF e GIS senza differenze significative ( $p = 0,913$ ) (43).

*Restrepo M. et al.* hanno studiato l'effetto della vernice al fluoro sulla remineralizzazione dei denti anteriori affetti da ipomineralizzazione degli incisivi e molari (MIH) mediante fluorescenza quantitativa indotta dalla luce (QLF). Non si è osservato alcun effetto favorevole sulla remineralizzazione delle lesioni MIH nei denti anteriori dopo quattro applicazioni di vernice al fluoro (44).

*Sugiura M. et al.* hanno valutato l'effetto della gomma da masticare contenente fluoro e oligosaccaridi di fosforil e calcio (POs-Ca) sulla remineralizzazione delle WSL. Si è determinato che l'aggiunta di fluoro ai POs-Ca potrebbe accelerare i progressi della remineralizzazione naturale sulle WSL (45).

*Gözetici B. et al.* hanno concluso che tutte le tecniche (infiltrazione di resina, P11-4 e vernice al fluoro), inclusa la spazzolatura convenzionale, hanno portato a una riduzione delle misurazioni con penna LF dei WSL sulle superfici buccali dopo 6 mesi. In questo studio, i dati hanno mostrato che l'infiltrazione di resina o la vernice al fluoro potrebbero avere effetti benefici extra su queste lesioni in soggetti a rischio di carie da moderato ad alto. Tuttavia, sono necessari più studi clinici progettati per riflettere questa particolare situazione (46).

#### 4.2 AGENTE REMINERALIZZANTE: FOSFATO TRICALCICO FUNZIONALIZZATO (fTCP)

*Kau C.H. et al.* hanno studiato l'effetto del fTCP rispetto al CPP-ACFP sulla formazione delle WSL in pazienti sottoposti a trattamento ortodontico.

L'uso di dentifricio contenente fTCP ha un'efficacia leggermente migliore rispetto all'utilizzo della crema contenente CPP-ACFP (47).

*Salamara O. et al.* hanno concluso che la vernice NaF al 5% con fTCP è apparsa clinicamente efficace nell'invertire le lesioni WSL post-ortodontiche a 16 settimane dopo lo sbandaggio. I pazienti e i medici hanno concordato i miglioramenti estetici ottenuti. Dopo 16 settimane, il 62% delle lesioni WSL nel gruppo della vernice fluorata al 5% con fTCP sono state completamente invertite (punteggio 0) rispetto al 39% nel gruppo controllo. L'effetto del trattamento è stato statisticamente significativo (OR 0,22; IC 95% da 0,08 a 0,59,  $P = 0,003$ ). Una correlazione significativa ( $P < 0,05$ ) è stata osservata tra la percezione delle lesioni da parte dei pazienti e degli ortodontisti (48).

*AlFeel J. et al.* hanno concluso sulla base dei valori DIAGNOdent, che l'applicazione di fTCP sotto forma di crema (Clinpro Tooth Crème) ha avuto un effetto remineralizzante sulle WSL. D'altra parte, non vi è stato alcun miglioramento significativo nell'aspetto clinico (49).

#### 4.3 AGENTE REMINERALIZZANTE: CALCIO FOSFOSILICATO DI SODIO

*Mollabashi V. et al.*, in questo studio di follow-up di 3 mesi, hanno concluso che il dentifricio contenente NovaMin (calcio fosfosilicato di sodio) e fluoro ha fornito un leggero miglioramento della remineralizzazione delle WSL, ma non significativo rispetto

al dentifricio al fluoro. NovaMin non ha quindi avuto un effetto sinergico significativo. Entrambi i tipi di dentifricio possono migliorare le WSL nei pazienti ortodontici. In entrambi i gruppi ( $P < 0,001$ ), la lettura DIAGNOdent delle WSL è diminuita significativamente dopo 3 mesi, sebbene non sia stata trovata alcuna differenza significativa tra i due gruppi a intervalli diversi (50).

*Sharda S. et al.* hanno affermato che in un periodo di 4 settimane non è stata notata alcuna differenza statisticamente significativa nel potenziale desensibilizzante e remineralizzante del calcio fosfosilicato di sodio quando somministrato in dentifricio o in forma di collutorio. Pertanto, la scelta di quale veicolo di somministrazione del farmaco deve essere prescritto ai pazienti, dipenderà da ciò che è più facile da usare per il paziente in modo da poter ottenere una migliore compliance del paziente (51).

#### 4.4 AGENTE REMINERALIZZANTE: ARGININA + 1450 ppm

*Yin W. et al.* hanno affermato che il nuovo dentifricio contenente l'1,5% di arginina, un composto di calcio insolubile, e 1450 ppm di fluoro come monofluorofosfato di sodio (MFP), sia più efficace di un dentifricio di controllo positivo contenente 1450 ppm di fluoro da solo nell'arrestare e invertire le lesioni naturali della carie buccale nei bambini (52).

*Srisilapanan P. et al.* hanno confermato che il nuovo dentifricio contenente l'1,5% di arginina e 1450 ppm di fluoruro come MFP, migliora significativamente l'efficacia anticarie rispetto al tradizionale dentifricio al fluoro da 1450 ppm. Dopo 6 mesi di utilizzo del prodotto contenente arginina, le lesioni si erano ridotte in dimensioni medie rispetto al basale del 44,6% rispetto alla riduzione di solo il 28,9% per il dentifricio convenzionale al fluoro da 1450 ppm. In effetti, la riduzione delle dimensioni della lesione del 28% ottenuta dopo soli 3 mesi di utilizzo del dentifricio contenente arginina era molto simile a quella ottenuta dopo 6 mesi di utilizzo del dentifricio al fluoro convenzionale, indicando che le lesioni si stavano remineralizzando due volte più rapidamente con il dentifricio contenente arginina rispetto al dentifricio al fluoro (33).

*Hu D.Y. et al.* hanno condotto uno studio di 6 mesi per valutare la capacità del nuovo dentifricio contenente l'1,5% di arginina e 1450 ppm di fluoruro come monofluorofosfato di sodio, di arrestare e invertire anche le lesioni della carie radicale primaria negli adulti.

Si è concluso che il nuovo dentifricio contenente l'1,5% di arginina e 1450 ppm di fluoro, come monofluorofosfato di sodio in una base di calcio, ha fornito maggiori benefici anticarie rispetto a un dentifricio convenzionale contenente 1450 ppm di fluoro. Entrambi i dentifrici al fluoro hanno dimostrato maggiori benefici rispetto al dentifricio non al fluoro (22).

*Souza M.L.R. et al.* hanno constatato che il nuovo dentifricio contenente l'1,5% di arginina, un composto di calcio insolubile, e 1450 ppm di fluoruro, come monofluorofosfato di sodio, ha fornito un'efficacia statisticamente significativamente superiore nell'arrestare e invertire le lesioni attive della carie radicale negli adulti rispetto a un dentifricio a controllo positivo contenente solo fluoro (53).

#### 4.5 AGENTE REMINERALIZZANTE: FOSFOPEPTIDE DI CASEINA-FOSFATO DI CALCIO AMORFO (CPP-ACP)

*Wang J.X. et al.* hanno affermato che il complesso CPP-ACP può migliorare efficacemente le lesioni dello smalto demineralizzato durante il trattamento ortodontico; quindi, ha un certo potenziale di remineralizzazione per le WSL associate all'ortodonzia (20).

*Hr P. et al.* hanno constatato che l'uso della mousse contenente CPP-ACP ha aumentato significativamente i livelli di fluoro della placca e i livelli di calcio e fosfato sia della saliva che della placca. Quindi, il complesso CPP-ACP può facilitare la remineralizzazione delle superfici dei denti ed è utile per proteggere i denti primari (54).

*Aykut-Yetkiner A. et al.* hanno condotto uno studio di 3 mesi per valutare l'effetto remineralizzante del CPP-ACP sulle WSL e il suo effetto inibitorio sulla colonizzazione dello *Streptococcus mutans*. I risultati clinici e di laboratorio hanno suggerito che la mousse contenente CPP-ACP ha avuto un leggero effetto remineralizzante sulle WSL; tuttavia, si raccomanda un'osservazione più lunga per confermare se il maggiore cambiamento nelle WSL è mantenuto (55).

*Mendes A.C.B et al.* hanno confermato che l'uso di CPP-ACP è una buona alternativa per la remineralizzazione delle WSL. L'effetto può essere migliorato quando questo prodotto viene applicato in combinazione con il fluoro (56).

*Yazioğlu O. et al.* hanno condotto uno studio di 18 mesi volto a trattare la carie interprossimale non cavitata attraverso diverse strategie di intervento non-invasive quali l'applicazione di ozono, gel di fluoruro di fosfato acidulato, mousse di CPP-ACP (Mousse dentale) e un adesivo contenente una componente antibatterica (Clearfil Protect Bond). Si è concluso che l'applicazione di CPP-ACP ha arrestato la demineralizzazione delle lesioni dello smalto non cavitate e ha promosso la remineralizzazione; l'applicazione di gas ozono ha rimosso i microrganismi nella metà esterna delle lesioni dello smalto e ha interrotto l'attività di demineralizzazione, tuttavia, l'applicazione di gas ozono non può rimuovere i microrganismi nelle lesioni più profonde; gli adesivi contenenti MDPB non hanno avuto alcun ruolo nel processo di remineralizzazione; infine, l'uso quotidiano di fluoro in combinazione con altre tecniche non invasive può migliorare l'efficacia del trattamento della lesione interprossimale non cavitata (57).

*Sharma E. et al.* hanno valutato i valori del pH della saliva, della concentrazione di calcio e fosfato inorganico prima e dopo l'uso di Recaldent (GC Tooth Mousse Plus™), Fosfato tricalcico funzionalizzato (3M ESPE ClinPro™ Tooth Crème) e dentifricio standard (Colgate). Hanno dimostrato che l'uso di dentifrici remineralizzanti ha portato ad un aumento del calcio salivare, del fosfato e del pH, ma non ha raggiunto il livello di super saturazione degli ioni causato da un pH elevato che potrebbe portare alla formazione di calcoli (58).

*Olgen I.C. et al.* hanno presentato una valutazione comparativa dell'efficacia a lungo termine della vernice al fluoro e delle mousse contenenti CPP-ACP e CPP-ACFP nella remineralizzazione di difetti bianco-crema e giallo-marrone nei primi molari permanenti con MIH.

Si è concluso che tutti gli agenti hanno aumentato i tassi di remineralizzazione sia nei difetti di colore bianco-crema che giallo-marrone senza presentare alcuna differenza statisticamente significativa alla fine del periodo di follow-up di 24 mesi. Tuttavia, gli effetti delle vernici al fluoro sono stati osservati in ritardo rispetto alle paste contenenti CPP-ACP e CPP-ACFP.

Quindi, si ritiene che il materiale più affidabile nella conservazione a lungo termine dei denti con difetti giallo-marroni siano le paste che contengono calcio e fosfato. Si può dire che le paste contenenti CPP-ACP e CPP-ACPF e la sigillatura dei solchi



potrebbero essere il metodo di protezione più efficace per i denti con MIH. Tuttavia, sono necessari studi clinici comparativi (59).

*Al-Batayneh O.B. et al.* hanno confrontato gli effetti dell'uso di due volte al giorno di un dentifricio al fluoro, una crema topica CPP-ACP al 10% e la combinazione di entrambe le misure sulla progressione delle lesioni cariose dello smalto nei denti decidui di bambini di 4-5 anni, per un periodo di 6 mesi. Si può concludere che la remineralizzazione della lesione cariosa iniziale si è verificata in tutti i gruppi; tuttavia, non vi è stata alcuna differenza significativa nella remineralizzazione tra nessuno dei gruppi. La crema topica CPP-ACP utilizzata da sola ha dato effetti simili al dentifricio al fluoro; tuttavia, la combinazione dei due non ha dato benefici additivi rispetto a entrambi gli agenti usati separatamente. Si raccomandano ulteriori studi con tempi di follow-up più lunghi per valutare gli effetti prolungati degli agenti remineralizzanti sulle lesioni precoci dello smalto (60).

*Sim C.P.C. et al.* hanno constatato che l'uso di una crema contenente CPP-ACP non ha ridotto in modo statisticamente significativo il tasso di progressione delle lesioni cariose sulle superfici coronali dei denti in pazienti con carcinoma rinofaringeo NPC trattati con radioterapia.

Nuove lesioni cariose sono state rilevate entro 3 mesi dal completamento della radioterapia (61).

*Sitthisetapong T. et al.* hanno affermato che l'applicazione giornaliera di mousse CPP-ACP al 10% per 1 anno non ha comportato alcun miglioramento della remineralizzazione della lesione cariosa dello smalto con punteggio ICDAS da 1 a 3 negli incisivi superiori decidui. Il miglioramento della lesione non era superiore alla remineralizzazione ottenuta con il solo spazzolamento con dentifricio al fluoro (62).

*Krithikadatta J. et al.* hanno valutato l'efficacia dell'utilizzo di CPP-ACP al 10% da solo o con aggiunta di fluoruro di sodio (NaF) allo 0,2% rispetto al collutorio NaF allo 0,5%, per la remineralizzazione del WSL.

Hanno concluso che tutti e tre gli agenti remineralizzanti migliorano le WSL, che la combinazione di CPP-ACP al 10% con NaF allo 0,2% non è significativamente diversa dall'utilizzo di solo CPP-ACP al 10% nella remineralizzazione delle WSL occlusali.

Il collutorio allo 0,5% di NaF ha un'efficacia inferiore rispetto al CPP-ACP al 10% con o senza fluoro (63).

*Karabekiroğlu S. et al.* hanno affermato che l'applicazione topica di CPP-ACP al 10% supporta una maggiore remineralizzazione delle WSL associate al trattamento ortodontico fisso. D'altra parte, il dentifricio al fluoro 1.450 ppm da solo si è dimostrato efficace nel ridurre la gravità della demineralizzazione dopo 36 mesi.

Quindi l'utilizzo di CPP-ACP non sembrava avere un'efficacia maggiore rispetto al solo dentifricio per migliorare l'aspetto delle WSL dopo 36 mesi. Questi tipi di lesione non facilmente remineralizzabili possono richiedere un approccio diverso o nuovo per eseguire la riabilitazione sia biologica che estetica (64).

*Plonka K.A. et al.* hanno confrontato l'utilizzo del solo dentifricio al fluoro allo 0,304% o in associazione all'applicazione di una volta al giorno di CPP-ACP al 10% o CHX allo 0,12%, concludendo che non ci sono prove sufficienti per giustificare l'uso quotidiano del fosfopeptide di caseina-fosfato di calcio amorfo o gel di clorexidina per controllare la carie della prima infanzia (65).

*Memarpour M. et al.* hanno dimostrato che i metodi di intervento preventivo svolgono un ruolo importante per la remineralizzazione delle WSL e l'effetto di queste sull'indice DMFT nei denti decidui. Le istruzioni di igiene orale da sole non erano sufficienti a ridurre le dimensioni delle WSL e i valori dell'indice DMFT; tuttavia, in associazione all'applicazione di vernice al fluoro NaF al 5% o alla mousse CPP-ACP erano un metodo efficace per ridurre gli indici.

L'uso prolungato di CPP-ACP ha ridotto le WSL e i valori dell'indice DMFT nei denti decidui (66).

*Dewani N. et al.* hanno riscontrato una differenza significativa nella concentrazione di calcio e fosforo nella saliva prima e dopo la masticazione di una gomma da masticare contenente CPP-ACP.

Si conclude che la gomma da masticare senza zucchero contenente CPP-ACP può essere considerata un ulteriore strumento di prevenzione della carie (67).

*Santhosh B.P. et al.* hanno valutato la concentrazione di calcio e fosforo della saliva prima e dopo la masticazione di una gomma da masticare contenente CPP-ACP.

La masticazione di chewing-gum contenenti CPP-ACP ha mostrato un aumento significativo della concentrazione salivare di calcio per un periodo di tempo prolungato; quindi, può aiutare nella remineralizzazione delle superfici dei denti (68).

*Simon L.S. et al.* hanno concluso che sia l'infiltrazione di resina (ICON, DMG, Amburgo, Germania) che il CPP-ACP hanno ottenuto un significativo miglioramento estetico delle WSL post ortodontiche.

C'è stata una significativa riduzione dell'area della lesione e un miglioramento del colore con entrambe le modalità di trattamento (69).

*Sim C.P.C. et al.* hanno affermato che l'uso di CPP-ACP al 10% in aggiunta al trattamento con gel allo 0,4% di fluoruro stannoso ( $\text{SnF}_2$ ) e dentifricio NaF allo 0,32%, ha ridotto significativamente la progressione della lesione cariosa dello smalto in pazienti con carcinoma della testa e del collo sottoposti a radioterapia (70).

*Singh S. et al.* hanno affermato che l'uso di dentifricio al fluoro 1000 ppm per due volte al giorno è stato efficace nella remineralizzazione delle WSL post ortodontiche. Inoltre hanno constatato che l'applicazione della vernice al fluoro NaF al 5% o della crema di CPP-ACP al 10% in aggiunta al trattamento con dentifricio al fluoro, non ha avuto alcun beneficio aggiunto nella remineralizzazione delle WSL post ortodontiche (30).

*Singhania S. et al.* hanno confrontato due protocolli di intervento per fluorosi dentale: la microabrasione con infiltrazione di resina e la microabrasione con remineralizzazione tramite CPP-ACP. Si è concluso che l'intervento di infiltrazione di resina ha mostrato un migliore guadagno di fluorescenza e mascheramento del colore rispetto all'intervento di remineralizzazione (71).

#### 4.6 AGENTE REMINERALIZZANTE: FOSFOPEPTIDE DI CASEINA-FLUORURO DI FOSFATO DI CALCIO AMORFO (CPP-ACFP)

*Bhandari R. et al.* hanno affermato che la microabrasione da sola non può essere considerata un'opzione di trattamento per le lesioni MIH di grado I, in quanto aumenta il candore delle stesse e può causare un'ulteriore demineralizzazione. La microabrasione seguita dall'agente remineralizzante può migliorare l'estetica delle lesioni MIH di grado I

attraverso un miglioramento dell'indice di rifrazione e la remineralizzazione dei cristalli dello smalto. La microabrasione potrebbe essere seguita da un agente remineralizzante come CPP-ACFP, per portare risultati estetici (72).

*Beerens M.W. et al.* hanno indagato l'effetto a lungo termine del CPP-ACFP per la remineralizzazione delle WSL associate al trattamento ortodontico con apparecchiature fisse. Si è concluso che l'uso del complesso CPP-ACP con 900 ppm di fluoro in aggiunta al trattamento domiciliare con dentifricio fluorato non ha migliorato le WSL durante il 1 anno successivo al debonding (73).

*Rechmann P. et al.* hanno concluso che l'applicazione domiciliare giornaliera di CPP-ACFP in aggiunta all'applicazione trimestrale di MI Varnish (vernice fluorata NaF al 5% arricchita con CPP-ACP al 10%) non ha comportato differenze statisticamente significative nella somma EDI e nei punteggi ICDAS. Le applicazioni giornaliere di CPP-ACFP e trimestrali di MI Varnish (MIV) non sembrano ridurre significativamente l'incidenza delle WSL durante il trattamento ortodontico fisso. Livelli più elevati di fluoruro salivare nel gruppo sperimentale suggeriscono che CPP-ACFP e MIV forniscono efficacemente fluoro quando usati clinicamente (18).

*Sezer B. et al.* hanno valutato l'effetto di CPP-ACFP e glicerofosfato di calcio (CaGP) in densità minerale (MD) di opacità demarcate bianche/cremose e gialle/marroni su incisivi affetti da MIH mediante fluorescenza laser (LF). L'esito primario è stato che CPP-ACFP e CaGP hanno avuto un effetto positivo nel ridurre l'ipomineralizzazione sullo smalto affetto da MIH per un periodo di tre mesi (74).

*Flynn L.N. et al.* hanno confrontato l'efficacia di MI Varnish e il sigillante ProSeal nel prevenire le WSL in pazienti ortodontici. entrambi gli agenti hanno fornito livelli simili di protezione durante i primi 12 mesi di trattamento ortodontico fisso. La gravità delle WSL sviluppate era minima. Le WSL avevano maggiori probabilità di svilupparsi sugli incisivi laterali e nelle regioni gengivali dei denti, specialmente tra i pazienti con una scarsa igiene orale (75).

*Sleibi A. et al.* hanno verificato in uno studio a 12mesi che la vernice dentale al fluoro (NaF 5%) con o senza il complesso CPP-ACP ha il potenziale per arrestare o invertire la carie radicolare, in particolare le lesioni non cavitate per i pazienti con xerostomia.

In entrambi i gruppi è stata riportata una significativa diminuzione dell'indice di placca, della rugosità superficiale, della dimensione della lesione e delle letture DIAGNOdent con un significativo aumento della distanza della lesione dal margine gengivale ( $p < 0,05$ ) (76).

*Juárez-López M.L et al.* hanno constatato che l'applicazione bisettimanale per sei mesi di CPP-ACFP ha mostrato un effetto protettivo e remineralizzante sulle lesioni cariose incipienti. La sua azione è stata migliore dell'applicazione di NaF. Tuttavia, per ridurre l'impatto della carie dentale negli scolari è importante avere un approccio preventivo completo che includa la promozione della salute orale e l'applicazione di sigillanti. Nel gruppo che ha ricevuto l'applicazione di CPP-ACFP, il 38% delle lesioni cariose incipienti sono andate incontro a remineralizzazione rispetto al 21% nel gruppo che riceveva il NaF ( $p < 0,001$ ) e al 15% nel gruppo di controllo ( $p < 0,0001$ ). Il gruppo di trattamento con CPP-ACFP ha mostrato la percentuale inferiore di sviluppo di lesioni cariose profonde ( $p < 0,0001$ ) (77).

*Heravi F. et al.* hanno valutato in uno studio clinico di 12 mesi l'efficacia di due creme remineralizzanti sulla regressione delle WSL associate a terapia ortodontica fissa. L'applicazione di MI Paste Plus e Remin Pro ha causato una significativa diminuzione dell'area delle WSL, che era significativamente maggiore di quella del gruppo di controllo. Il contenuto minerale di WSL è migliorato in tutti i gruppi durante l'esperimento, ma il grado di miglioramento è stato significativamente maggiore nei gruppi MI Paste Plus e Remin Pro rispetto al gruppo di controllo (78).

*Mekky A.I. et al.* hanno confrontato l'efficacia dell'applicazione di vernice fluorata contenente il complesso CPP-ACP con l'applicazione di vernice fluorata NaF al 5% sulla remineralizzazione delle WSL. I risultati mostrano che la terapia con vernice CPP-ACFP ha avuto un numero significativamente ridotto di lesioni attive rispetto nel periodo di tempo di 18 settimane. I punteggi DIAGNOdent sono stati significativamente ridotti nel gruppo di test (CPP-ACFP) rispetto al gruppo di controllo alla valutazione di 30 settimane ( $P < 0,001$ ). La vernice fluorata contenente il complesso CPP-ACP è risultata più efficace della vernice fluorata con NaF nella mineralizzazione delle WSL (79).

*Ebrahimi M. et al.* hanno concluso che l'applicazione topica di crema contenente CPP-ACFP, idrossiapatite fluorizzata (Remin Pro) o gel al 2% di NaF per tre volte nell'arco di 10 giorni è stata efficace nel ridurre l'area e aumentare il contenuto minerale delle WSL nei bambini di 7-12 anni. Pertanto, la terapia di remineralizzazione deve essere raccomandata nei bambini che presentano lesioni cariose incipienti (80).

#### 4.7 AGENTE REMINERLIZZANTE: XILITOLO

*Watthanasoen S. et al.* hanno valutato l'efficacia di un programma scolastico di gomma da masticare allo xilitolo sulla prevenzione della carie tra gli studenti con disabilità visive o uditive.

Questo programma ha ridotto il tasso di carie e aumentato la remineralizzazione nella dentizione decidua e migliorato l'igiene orale negli studenti con disabilità.

Dopo 1 anno, c'era un tasso di carie significativamente più basso nella dentizione primaria tra il gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo (0,08 vs 0,12 superfici per anno superficiale, rispettivamente; rischio relativo aggiustato = 0,64, intervallo di confidenza al 95% 0,44-0,96;  $p = 0,03$ ), ma non vi era alcuna differenza significativa nei tassi di carie per la dentizione permanente (81).

*Prathima G.S. et al.* hanno confrontato l'efficacia della gomma da masticare contenente CPP-ACP e xilitolo sulle caratteristiche salivari (portata salivare, pH e capacità tampone) in bambini di 8-10 anni con MIH. Un aumento non significativo delle caratteristiche salivari è stato osservato nel gruppo CPP-ACP rispetto al gruppo xilitolo. Pertanto, le gomme da masticare contenenti CPP-ACP potrebbero migliorare le caratteristiche salivari e anche aiutare nella remineralizzazione nei bambini affetti da MIH. Si è concluso che l'uso di gomme da masticare migliora le proprietà salivari indipendentemente dal tipo di gomma da masticare.(82)

#### 4.8 AGENTE REMINERALIZZANTE: IDROSSIAPATITE (HAP)

*Sudradjat H. et al.* hanno analizzato gli effetti di 3 giorni di un gel per l'igiene orale a base di idrossiapatite di nuova concezione sui livelli di calcio e fosforo all'interno della placca dentale dei bambini.

L'applicazione orale del gel a base di idrossiapatite di nuova concezione ha aumentato la media dei livelli di calcio e fosforo nella placca. Di conseguenza, è molto probabile che abbia un'influenza positiva sul processo di remineralizzazione e demineralizzazione (83).

*Hegazy S.A. et al.* hanno mostrato che il collutorio di nanocristalli di idrossiapatite (Biorepair) è attivo nella riduzione dell'accumulo di placca e gengivite rispetto al basale e nella remineralizzazione delle lesioni cariose precoci (84).

*Badiee M. et al.* hanno valutato gli effetti clinici di un dentifricio iraniano contenente nano-HA con uno contenente fluoro (F) sulle prime lesioni dello smalto.

Secondo i dati, l'estensione della lesione ha mostrato una diminuzione significativa ( $P < 0,001$ ). Al basale, la differenza tra i due gruppi per quanto riguarda l'estensione della lesione era di 268 pixel mentre è scesa a 89 pixel dopo 6 mesi. I risultati di DIAGNOdent hanno mostrato che al basale, la differenza di fluorescenza era di 0,3 mentre raggiungeva il numero di 0,8 dopo 6 mesi, indicando la migliore performance del dentifricio contenente nano-HA. Il dentifricio iraniano contenente nano-HA ha funzionato meglio di quello contenente F in termini di quantità di remineralizzazione e diminuzione dell'estensione della lesione (85).

*Polyakova M.A. et al.* hanno concluso che l'uso di 30 giorni di pasta che promuove la formazione di brushite e pasta con idrossiapatite ha portato a una più rapida remineralizzazione dello smalto e una maggiore resistenza allo smalto. Il dentifricio contenente brushite può essere usato come alternativa all'HA per il trattamento remineralizzante e desensibilizzante (86).

*Youssef A. et al.* hanno concluso che l'intervento di infiltrazione di resina ha mostrato un migliore guadagno di fluorescenza e mascheramento del colore rispetto all'intervento di remineralizzazione. Il protocollo di intervento per la fluorosi dentale che prevede la microabrasione con remineralizzazione attraverso prodotti a base di HA, ha mostrato un

minore guadagno di fluorescenza e mascheramento del colore rispetto all'intervento di microabrasione con infiltrazione di resina (87).

#### 4.9 AGENTE REMINERALIZZANTE: PEPTIDE AUTO-ASSEMBLANTE (P11-4)

*Alkilzy M. et al.* hanno concluso che la mineralizzazione biomimetica facilitata da P11-4 in combinazione con l'applicazione di fluoro è un trattamento non invasivo semplice, sicuro ed efficace per le lesioni cariose precoci che è superiore al gold standard attualmente utilizzato del solo fluoro. Rigenerando il tessuto dello smalto e prevenendo la progressione della lesione, questo nuovo approccio potrebbe cambiare la pratica odontoiatrica clinica da un approccio riparativo a un approccio terapeutico. Ciò potrebbe evitare un'ulteriore perdita di tessuto duro sano durante i trattamenti riparativi invasivi, consentendo potenzialmente una maggiore durata dei denti e riducendo così i costi sanitari a lungo termine (88).

*Bröseler F. et al.* hanno dimostrato che la dimensione delle lesioni cariose precoci trattate con P11-4 è stata significativamente ridotta; questo risultato è stato superiore a quello del trattamento con vernice al fluoro (89).

*Brunton P.A. et al.* hanno dimostrato che il trattamento delle lesioni precoci della carie con P11-4 è sicuro e che una singola applicazione è associata a una significativa rigenerazione dello smalto, presumibilmente promuovendo la deposizione di minerali all'interno del tessuto dentale.

La valutazione dell'efficacia ha suggerito che il trattamento con P11-4 ha ridotto significativamente la dimensione della lesione ( $p = 0,02$ ) dopo 30 giorni e ha spostato l'apparente progressione delle lesioni da "arrestate/in progressione" a "remineralizzanti" ( $p < 0,001$ ) (90).

*Schlee M. et al.* hanno affermato, tramite l'analisi radiografica, che le lesioni cariose interprossimali iniziali possono regredire dopo il trattamento con P11-4, ma ulteriori fattori potrebbero influenzare l'esito complessivo del trattamento.

Risultati: Dodici mesi dopo il trattamento, la valutazione visiva ha mostrato uno spostamento predominante verso la regressione delle lesioni iniziali. La valutazione radiografica ha prodotto una regressione della carie in 17 casi su 28; 4 su 28 sono state considerate invariate e 7 delle 28 lesioni hanno mostrato una progressione della lesione cariosa (91).



*Kobeissi R. et al.* hanno concluso che sia la vernice al fluoro con formule terapeutiche di fosfato tricalcico sia il P11-4 sono efficaci nel trattamento delle WSL. Tuttavia, il successo della rigenerazione guidata dello smalto da parte di P11-4 attraverso la biomineralizzazione ha dimostrato la superiorità di questo materiale.

C'è stato un significativo aumento sia quantitativo che qualitativo della remineralizzazione delle WSL in entrambi i gruppi. Tuttavia, il recupero delle WSL nel gruppo peptidico auto assemblante è stato significativamente migliore, evidenziandone un ottimo potenziale remineralizzante (92).

#### 4.10 AGENTE REMINERALIZZANTE: FLUORURO DI DIAMMINA DI ARGENTO (SDF)

*Fung M.H.T et al.* hanno concluso che il trattamento con SDF è più efficace nell'arrestare la carie della dentina nei denti decidui dei bambini in età prescolare al 38% di concentrazione rispetto al 12% e quando applicato ogni due anni piuttosto che annualmente.

Le lesioni trattate con applicazione biennale di SDF avevano una maggiore probabilità di essere arrestate rispetto a quelle che ricevevano l'applicazione annuale di SDF (odds ratio, 1,33; intervallo di confidenza al 95%, 1,04-1,71;  $P = 0,025$ ). L'interazione tra concentrazione e sito della lesione era statisticamente significativa ( $P < 0,001$ ). Rispetto al 12% di SDF, l'uso del 38% di SDF ha aumentato la possibilità di essere arrestato ( $P < 0,05$ ), ad eccezione delle lesioni su superfici occlusali (93).

#### 4.11 AGENTE REMINERALIZZANTE: CEMENTO VETRO- IONOMERICO (GIC)

*Phonghanyudh A. et al.* hanno concluso che i restauri GIC con rimozione parziale della dentina cariata nei molari decidui hanno mostrato un alto potenziale di remineralizzazione della dentina dopo 1 anno (94).

## 5. DISCUSSIONE

Uno degli obiettivi dell'odontoiatria moderna è la gestione delle lesioni incipienti nel tentativo di prevenire l'ulteriore progressione della malattia e preservare l'integrità del dente. Il processo di remineralizzazione dei denti è stato studiato nel corso di molti decenni di ricerca e ha portato allo sviluppo di tecnologie in grado di promuovere la remineralizzazione dei tessuti duri del dente o ridurre la demineralizzazione portando potenziali benefici per la salute orale. Il trattamento con fluoruri ha dimostrato di aumentare il tasso di remineralizzazione ed è stato ampiamente utilizzato per aumentare la remineralizzazione delle lesioni cariose precoci. I prodotti contenenti fluoro sono sempre più ampiamente disponibili, tra cui dentifrici, gel, collutori e vernici. Tuttavia, la ricerca sta andando avanti attraverso lo sviluppo di nuovi sistemi di remineralizzazione come i sistemi rigenerativi biomimetici e gli approcci che aumentano l'efficacia del fluoro.

Otto degli studi presi in esame hanno indagato l'effetto preventivo e remineralizzante del fluoro. **Il fluoro** migliora la remineralizzazione delle lesioni cariose precoci adsorbendosi sul reticolo cristallino parzialmente disciolto, che attira ioni calcio e fosfato e porta alla formazione di cristalli di fluoro-apatite (63).

Esso mira a indurire lo strato superficiale minerale, inattivando così la carie inibendone la progressione.

A causa della sua elevata affinità con l'idrossiapatite, lo ione fluoruro viene trattenuto all'interno dello strato superficiale minerale che copre la lesione cariosa demineralizzata. Di conseguenza, il meccanismo d'azione del fluoro riguarda solo pochi  $\mu\text{m}$  nello smalto e impedisce una remineralizzazione profonda del tessuto dentale (88).

I prodotti contenenti fluoro favoriscono la remineralizzazione e rendono la superficie dello smalto più resistente agli acidi.

Per implementare l'azione del fluoro sono state ideate delle formule avanzate che incorporano il **fosfato tricalcico funzionalizzato (fTCP)**. Questo prodotto ha un'eccellente resistenza per la sfida acida a causa della formazione di una barriera protettiva intorno agli ioni calcio durante il processo di produzione. Quando il dentifricio viene a contatto con la saliva durante lo spazzolamento, la barriera si rompe e rende il calcio, il fosfato e il fluoro prontamente disponibili per il dente. Il dente assorbe

naturalmente questi componenti, aiutando a prevenire l'inizio e l'ulteriore progressione della demineralizzazione e consentendo la remineralizzazione (92).

Il **calcio fosfosilicato di sodio** è un materiale di vetro bioattivo originariamente sviluppato come agente rigenerativo osseo biocompatibile. Quando introdotto nell'ambiente orale acquoso, esso rilascia ioni sodio, fosfato e calcio che poi interagiscono con la saliva e depositano uno strato di idrossicarbonato-apatite strutturalmente e chimicamente simile al minerale del dente.

Il calcio fosfosilicato di sodio è stato inizialmente incorporato in un dentifricio per il trattamento dell'ipersensibilità dentinale ma ci sono stati suggerimenti per una potenziale azione remineralizzante. Tuttavia nei due studi clinici randomizzati analizzati non è stata notata alcuna differenza statisticamente significativa nel potenziale desensibilizzante e remineralizzante del calcio fosfosilicato di sodio quando somministrato in dentifricio o in forma di collutorio (51).

Ha dimostrato comunque un potenziale remineralizzante anche se non significativamente migliore rispetto ad un dentifricio al fluoro (50).

Quattro degli studi presi in esame hanno indagato una nuova tecnologia che coinvolge una combinazione di **1,5% di arginina, composto di calcio insolubile, e 1450 ppm di fluoro**. La nuova combinazione ha dimostrato una maggiore efficacia anticarie rispetto ai dentifrici con 1450 ppm di fluoruro da solo.

Alcuni microrganismi orali come lo *Streptococcus sanguinis* metabolizzano l'arginina per produrre ammoniaca, che neutralizza gli acidi della placca e favorisce l'omeostasi del pH della placca. In particolare, la produzione di ammoniaca attraverso il metabolismo dell'arginina comporta un pH ambientale neutro che è meno favorevole alla crescita di batteri cariogeni che producono acido, riducendo così il rischio di carie. Inoltre, il composto di calcio insolubile è disponibile come fonte di ioni calcio liberi per integrare il processo di remineralizzazione (52).

I benefici anticarie di questo approccio sono stati dimostrati in due studi che hanno confrontato la capacità del nuovo dentifricio di remineralizzare le lesioni cariose della radice non cavitate. In uno studio, l'uso del nuovo dentifricio è stato confrontato con quello di un dentifricio di controllo positivo contenente 1450 ppm di fluoruro, come fluoruro di sodio, in una base di silice, e un controllo negativo senza fluoro abbinato. Dopo 6 mesi di utilizzo del dentifricio contenente arginina, solo una lesione (0,7%) era

peggiorata e il 61,7% dei soggetti era migliorato con lesioni che si sono indurite. Al contrario, per i dentifrici di controllo positivi e negativi, il 9,0% e il 18,2% dei soggetti è peggiorato e il 56,0% e il 27% sono migliorati, rispettivamente. Le differenze tra il nuovo dentifricio contenente arginina e i dentifrici di controllo sia positivi che negativi erano statisticamente significative ( $p < 0,001$ ) (52).

Nell'altro studio l'uso del nuovo dentifricio è stato confrontato con un controllo positivo abbinato. Dopo 6 mesi di utilizzo, il 70,5% dei soggetti nel gruppo dentifricio contenente arginina e il 58,1% dei soggetti nel controllo positivo abbinato sono migliorati; la differenza era statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (53).

In altri due studi di 6 mesi è stata studiata l'azione del nuovo dentifricio sulle WSL degli incisivi permanenti anteriori e si è visto che le lesioni si stavano remineralizzando due volte più rapidamente rispetto all'uso del solo dentifricio al fluoro.

Numerosi studi hanno studiato il potere remineralizzante del complesso ***CPP-ACP (Fosfopeptide di caseina-fosfato di calcio amorfo)***.

La caseina è stata identificata come una delle componenti del latte responsabili dell'effetto anti-cariogeno. I fosfopeptidi della caseina si legano al calcio e ai fosfati nelle nanoparticelle, impedendo ai cristalli di crescere fino a raggiungere dimensioni critiche e di precipitare fuori dalla soluzione. Il fosfato di calcio amorfo è biologicamente attivo ed è in grado di rilasciare ioni calcio e fosfato per mantenere lo stato soprassaturo, migliorando così il processo di remineralizzazione. Gli studi hanno dimostrato che il CPP-ACP è efficace nella remineralizzazione delle lesioni cariose (63).

Il CPP ha un grande potenziale per stabilizzare calcio e fosfato in forme "nano cluster" di ioni in soluzione e per aumentare notevolmente il livello di calcio e fosfato nella placca dentale. Il CPP può legarsi al biofilm, allo smalto e ai tessuti molli, fornendo così gli ioni calcio e fosfato esattamente nei punti in cui sono necessari. Gli ioni calcio e fosfato liberi escono dal CPP, entrano nei prismi dello smalto e ripristinano i cristalli di apatite (54).

Il meccanismo anti-cariogeno del CPP-ACP incorpora l'ACP nella placca dentale, che tampona gli ioni calcio e fosfato liberi e crea uno strato super saturo di calcio e fosfato sullo smalto dei denti; questo riduce la demineralizzazione dello smalto e favorisce la remineralizzazione. La saliva gioca un ruolo importante in quanto consente al calcio e al fosfato stabilizzati da CPP-ACP di diventare ionici (61).

Il complesso CPP-ACP ha quindi un effetto protettivo anti-carie diminuendo la demineralizzazione e promuovendo la remineralizzazione (54).

Il complesso CPP-ACP può essere somministrato sia attraverso l'applicazione topica in crema sia mediante l'uso di paste dentifricie ad una concentrazione pari al 10% per favorire la remineralizzazione delle lesioni iniziali dello smalto. Il CPP-ACP è stato aggiunto nelle chewing-gum ad una concentrazione del 3% con lo scopo di remineralizzare e prevenire la comparsa di nuove lesioni, attraverso l'aumento della concentrazione salivare di calcio.

La combinazione di CPP-ACP e fluoruro può avere un effetto sinergico sulla remineralizzazione dello smalto a causa della formazione di ACPF stabilizzato. Quando il pH scende, la rottura del *nano-complesso CPP-ACFP* porta alla formazione di ioni calcio, ioni fosfato che, in seguito al gradiente di concentrazione si muovono all'interno della lesione sotto la superficie, portando così alla formazione di fluoro-apatite.

Tuttavia, gli studi analizzati riportano risultati contrastanti riguardo questa probabile sinergia. In particolare, Beerens M.W. et al. hanno concluso che l'uso del complesso CPP-ACP con 900 ppm di fluoro in aggiunta al trattamento domiciliare con dentifricio fluorato non ha migliorato le WSL durante il l'anno successivo al debonding (73).

Rechmann P. et al. hanno affermato che le applicazioni giornaliere di CPP-ACFP e trimestrali di MI Varnish (MIV) non sembrano ridurre significativamente l'incidenza delle WSL durante il trattamento ortodontico fisso (18).

Anche lo *xilitolo* è stato indagato per il potenziale remineralizzante. Esso è un sostituto dello zucchero non fermentabile, che sotto forma di gomme da masticare aiuta ad aumentare il flusso di saliva.

Il rationale per l'utilizzo di *particelle HAP (idrossiapatite)* come agente di remineralizzazione si basa sul principio della biomimetica dentale, che è la convinzione che i materiali dentali dovrebbero imitare le proprietà naturali del dente.

L'ingrediente predominante nel dentifricio HAP è il calcio e il fosfato, sotto forma di HAP, che può essere utilizzato in forma micro o nano cristallina. A livello nano e micro, le particelle HAP assomigliano a cristalli di smalto presenti in natura. È stato dimostrato

che le particelle di HAP si legano alla superficie dello smalto danneggiato e riempiono le irregolarità della superficie porosa per ripristinare l'integrità della superficie (95).

Rispetto ai fluoruri che sono limitati alla sola remineralizzazione superficiale, le particelle HAP sono in grado di penetrare negli strati più profondi della lesione. Oltre a ridurre forse la necessità di restauri dentali tradizionali, l'HAP offre anche sollievo dall'ipersensibilità della dentina e riduce la formazione di biofilm rendendolo un agente multifunzionale per la cura preventiva della salute orale.

L'uso di formulazioni HAP può quindi avere il vantaggio di preservare la flora orale normalmente presente e aumentare il contenuto minerale disponibile sulla superficie del dente, prevenendo al contempo la colonizzazione di batteri patogeni (83).

Recentemente, è stata sviluppata una nuova generazione di tali dentifrici, che contiene particelle di ***nano-idrossiapatite sintetica (nHA)***.

Le piccole dimensioni delle particelle che compongono l'nHA aumentano considerevolmente la sua superficie di legame oltre a consentirgli di agire come riempitivo per riparare piccoli fori e depressioni sulla superficie dello smalto. In merito al suo meccanismo di azione alcuni ricercatori che suggeriscono che promuove la remineralizzazione attraverso la creazione di un nuovo strato di smalto sintetico attorno al dente o depositando nanoparticelle di apatite nei difetti dello smalto. Tuttavia, altri hanno proposto che l'nHA agisca come serbatoio di fosfato di calcio mantenendo uno stato di sovrasaturazione rispetto ai minerali dello smalto, inibendo così la demineralizzazione e migliorando la remineralizzazione.

Un approccio rigenerativo dello smalto ideale comporterebbe la sostituzione della matrice dello smalto degradato con una matrice biomimetica che favorisca una remineralizzazione profonda delle lesioni dello smalto (88).

Uno sviluppo in questo campo è un ***peptide monomero costituito da 11 aminoacidi chiamato P11-4***.

Il meccanismo d'azione del peptide auto-assemblante P11-4 per il trattamento della carie iniziale afferma che si formano cristalli di idrossiapatite *de novo*. Questi non sono disposti in una struttura prismatica ma si formano tangenzialmente attorno alle fibre della matrice.

P11-4 ha mostrato risultati promettenti come agente di mineralizzazione biomimetico in studi clinici e in vivo.

L'isotropo P11-4 a bassa viscosità, quando applicato sulla lesione cariosa iniziale, si diffonde rapidamente nel corpo della lesione, dove si trasforma in un gel nematico elastomerico in presenza di cationi e  $\text{pH} < 7.4$ , portando all'assemblaggio della matrice in fibra tridimensionale e alla successiva remineralizzazione della lesione (90).

Le lesioni cariose trattate con P11-4 hanno mostrato un aspetto visivo significativamente migliorato e una maggiore opacità radiografica, rimanendo stabili anche 6-12 mesi dopo il trattamento (91).

Un recente studio randomizzato controllato (RCT) ha dimostrato che la biomineralizzazione facilitata da P11-4 in combinazione con fluoro è sicura e più efficace del trattamento con fluoro da solo (88).

Poiché P11-4 si basa sulla remineralizzazione naturale guidata dalla saliva, la sua efficacia dipenderà dalla qualità della saliva dell'individuo, in particolare dal suo contenuto di minerali, pH e portata. Ciò potrebbe ridurre l'efficacia nei pazienti con xerostomia (91).

Indubbiamente, la terapia con P11-4 è un passo significativo verso l'obiettivo sfuggente della rigenerazione guidata dello smalto, ma sono necessari studi controllati più a lungo termine per confermare e quantificare questi risultati, nonché per identificare ulteriori fattori che possono potenziare il processo di riparazione.

Negli ultimi dieci anni c'è stata una rinascita nell'uso di prodotti al **fluoruro di diammina d'argento (SDF)** per gestire le lesioni cariose, specialmente all'interno della dentizione decidua.

All'interno di contesti a basso o medio reddito, è stato utilizzato come un modo per gestire la carie dentale nei denti primari in modo economico, appropriato e accettabile.

Sulla base dei risultati a 30 mesi dello studio preso in esame, la soluzione SDF al 38% è più efficace nell'arresto della carie della dentina dei denti primari tra i bambini in età prescolare rispetto al SDF al 12% (93).

Poiché la colorazione nera delle lesioni trattate con fluoro d'argento è il principale inconveniente, negli ultimi anni diversi ricercatori e aziende hanno cercato di affrontare questo problema. Una delle tecniche pubblicate per migliorare l'estetica delle applicazioni

topiche dell'argento prevede l'uso di ioduro di potassio per rimuovere l'eccesso di argento ionizzato.

Nel generalizzare i risultati di questo studio, si dovrebbe considerare che i partecipanti erano bambini in età prescolare con lesioni cariose della dentina cavitata e il sito dello studio era a Hong Kong, dove l'approvvigionamento idrico è fluorurato a 0,5 ppm. Inoltre, l'accettazione da parte dei genitori della colorazione delle lesioni cariose dopo l'applicazione di SDF può variare in modo significativo nelle diverse comunità.

Nella gestione delle lesioni cariose profonde, l'approccio di rimozione parziale della dentina cariata ha dimostrato di favorire l'arresto della lesione, ridurre i microrganismi cariogenici e il rischio di esposizione della polpa. Il *cemento vetro-ionomerico (GIC)* è stato documentato come un materiale efficace nel trattamento della lesione cariosa profonda della dentina grazie al suo potenziale di remineralizzazione.

Nei denti primari, ci sono prove sostanziali che la rimozione di tutta la dentina infetta nelle lesioni cariose profonde non è necessaria per il successo del trattamento della carie. I risultati dello studio considerato hanno mostrato che i restauri GIC con rimozione parziale della dentina cariata nei molari decidui, hanno un alto potenziale di remineralizzazione della dentina dopo 1 anno.

Senza usare l'anestesia locale, tutti i bambini hanno collaborato e non hanno lamentato dolore o disagio in nessun momento durante le procedure. Nessuna esposizione della polpa è stata trovata dopo la rimozione parziale della dentina cariata. Pertanto, la rimozione parziale della dentina cariata può prevenire l'esposizione meccanica della polpa e arrestare anche la progressione delle lesioni. L'esito di questo studio che utilizza una procedura alternativa minimamente invasiva potrebbe contribuire alla gestione clinica delle lesioni cariose profonde. Essendo meno invasivo, è più adatto per l'applicazione nei bambini. Il fattore più importante che contribuisce al successo del trattamento della carie profonda è un'appropriata selezione del caso. La diagnosi di pulpite reversibile, ottenuta da un'anamnesi completa e da precisi esami clinici e radiografici, sono le chiavi del successo del trattamento (94).



## 6. CONCLUSIONI

La crescente enfasi intorno all'odontoiatria preventiva sta incoraggiando la gestione delle lesioni cariose iniziali secondo un approccio di mini-invasività, stimolando lo sviluppo di varie terapie remineralizzanti da parte degli innovatori e dell'industria.

Attualmente, la maggior parte dei sistemi remineralizzanti senza fluoro disponibili in commercio mirano a migliorare l'efficacia del fluoro e ridurre al minimo i potenziali rischi associati ad esso. Tuttavia, una strategia biomimetica per la rigenerazione dello smalto potrebbe essere il futuro, dove vengono coltivati cristalli di apatite dello smalto organizzati per sostituire il tessuto demineralizzato.

Molte di queste tecnologie hanno un alto potenziale per essere efficaci; tuttavia, vi è carenza di forti evidenze cliniche generate attraverso studi clinici randomizzati per supportare l'effetto di questi prodotti di nuova concezione.

Sebbene altamente promettenti, l'evidenza clinica attualmente disponibile per la maggior parte dei sistemi remineralizzanti dello smalto non al fluoro è scarsa, equivoca o limitata a pochi studi iniziali.

Per consentire la raccolta di dati clinici e convalidare al meglio l'efficacia di queste nuove terapie, è indispensabile un sistema di classificazione universale per le demineralizzazioni e l'impiego di dispositivi con elevata validità e accuratezza per misurare e monitorare i cambiamenti della componente minerale dei tessuti duri del dente.

RCT ben progettati sono vitali per chiarire se questi approcci remineralizzanti new age offrano qualche vantaggio aggiuntivo rispetto alla tradizionale remineralizzazione del fluoro e questi studi sono particolarmente necessari per i prodotti già sul mercato.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. West NX, Joiner A. Enamel mineral loss. *J Dent.* 1 giugno 2014;42: S2–11.
2. WEATHERELL JA. COMPOSITION OF DENTAL ENAMEL. *Br Med Bull.* 1 maggio 1975;31(2):115–9.
3. Habelitz S, Marshall G, Balooch M. Mechanical properties of human dental enamel on the nanometre scale. *Arch Oral Biol.* 1 febbraio 2001; 46:173–83.
4. Abou Neel EA, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young AM, et al. Demineralization–remineralization dynamics in teeth and bone. *Int J Nanomedicine.* 19 settembre 2016; 11:4743–63.
5. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: Structure, Composition and Mineralization. *Front Biosci Elite Ed.* 1 gennaio 2011; 3:711–35.
6. Li X, Wang J, Joiner A, Chang J. The remineralisation of enamel: a review of the literature. *J Dent.* 1 giugno 2014;42: S12–20.
7. Palamara J, Phakey PP, Rachinger WA, Orams HJ. Ultrastructure of the intact surface zone of white spot and brown spot carious lesions in human enamel. *J Oral Pathol.* gennaio 1986;15(1):28–35.
8. Arifa M, Ephraim R, Rajamani T. Recent Advances in Dental Hard Tissue Remineralization: A Review of Literature. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2019.
9. Mahoney EK, Rohanizadeh R, Ismail FSM, Kilpatrick NM, Swain MV. Mechanical properties and microstructure of hypomineralised enamel of permanent teeth. *Biomaterials.* 1 settembre 2004;25(20):5091–100.
10. Denis M, Atlan A, Vennat E, Tirlet G, Attal JP. White defects on enamel: diagnosis and anatomopathology: two essential factors for proper treatment (part 1). *Int Orthod.* giugno 2013;11(2):139–65.

11. Klanliang K, Asahi Y, Maezono H, Sotozono M, Kuriki N, Machi H, et al. An extensive description of the microbiological effects of silver diamine fluoride on dental biofilms using an oral in situ model. *Sci Rep.* 6 maggio 2022; 12:7435.
12. (PDF) Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) [Internet]. ResearchGate. [citato 1° luglio 2022]. Disponibile su: [https://www.researchgate.net/publication/5584875\\_Molar\\_Incisor\\_Hypomineralisation\\_MIH](https://www.researchgate.net/publication/5584875_Molar_Incisor_Hypomineralisation_MIH)
13. Costa Silva C, Ambrosano G, Jeremias F, Souza J, Mialhe F. Increase in severity of molar-incisor hypomineralization and its relationship with the colour of enamel opacity: A prospective cohort study. *Int J Paediatr Dent Br Paedodontic Soc Int Assoc Dent Child.* 1 aprile 2011; 21:333–41.
14. Jälevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 1 aprile 2010;11(2):59–64.
15. Dulla JA, Meyer-Lueckel H. Molar-incisor hypomineralisation: narrative review on etiology, epidemiology, diagnostics and treatment decision. *Swiss Dent J.* 25 marzo 2021;131(11).
16. Gc A, Pe J, Vm S, D H. A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *Int J Paediatr Dent* [Internet]. gennaio 2017 [citato 1° luglio 2022];27(1). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098755/>
17. Ogaard B, Rølla G, Arends J. Orthodontic appliances and enamel demineralization. Part 1. Lesion development. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod.* luglio 1988;94(1):68–73.
18. Rechmann P, Bekmezian S, Rechmann BMT, Chaffee BW, Featherstone JDB. MI Varnish and MI Paste Plus in a caries prevention and remineralization study: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig.* 1 luglio 2018;22(6):2229–39.
19. Kamber R, Meyer-Lueckel H, Kloukos D, Tennert C, Wierichs RJ. Efficacy of sealants and bonding materials during fixed orthodontic treatment to prevent enamel

demineralization: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 16 agosto 2021; 11:16556.

20. Wang J xiang, Yan Y, Wang X jing. Clinical evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplexes for enamel decalcification in orthodontics. *Chin Med J (Engl).* novembre 2012;125(22):4018–21.
21. Holmes J. Clinical reversal of root caries using ozone, double-blind, randomised, controlled 18-month trial. *Gerodontology.* dicembre 2003;20(2):106–14.
22. Hu DY, Yin W, Li X, Feng Y, Zhang YP, Cummins D, et al. A clinical investigation of the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride, as sodium monofluorophosphate in a calcium base, on primary root caries. *J Clin Dent.* 2013;24 Spec no A: A23-31.
23. Douglass JM, Douglass AB, Silk HJ. A practical guide to infant oral health. *Am Fam Physician.* 1 dicembre 2004;70(11):2113–20.
24. Caries experience and quantification of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in saliva of Sudanese schoolchildren - PubMed [Internet]. [citato 1° luglio 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20714152/>
25. Y N, Y MS. Impact of Dietary Patterns on Plaque Acidogenicity and Dental Caries in Early Childhood: A Retrospective Analysis in Japan. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 13 giugno 2022 [citato 2 luglio 2022];19(12). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35742494/>
26. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [citato 2 luglio 2022]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285537/>
27. Alshahrani I, Hameed MS, Syed S, Amanullah M, Togoo RA, Kaleem S. Changes in essential salivary parameters in patients undergoing fixed orthodontic treatment: A longitudinal study. *Niger J Clin Pract.* maggio 2019;22(5):707–12.

28. Erbe C, Hartmann L, Schmidtman I, Ohlendorf D, Wehrbein H. A novel method quantifying caries following orthodontic treatment. *Sci Rep.* 1 novembre 2021;11(1):21347.
29. Dikmen B. Icdas II criteria (international caries detection and assessment system). *J Istanb Univ Fac Dent.* 21 ottobre 2015;49(3):63–72.
30. Singh S, Singh SP, Goyal A, Utreja AK, Jena AK. Effects of various remineralizing agents on the outcome of post-orthodontic white spot lesions (WSLs): a clinical trial. *Prog Orthod.* 2 agosto 2016; 17:25.
31. E MG, Je IC, T AT, C BA, Jm MC, Jm AS. Diagnostic Validity in Occlusal Caries Detection of ICDAS II, DIAGNOdent, Radiography and a Combination of the Three Methods: An In Vitro Study. *J Clin Med [Internet].* 23 maggio 2022 [citato 2 luglio 2022];11(10). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35629063/>
32. Pretty IA, Ellwood RP. The caries continuum: Opportunities to detect, treat and monitor the re-mineralization of early caries lesions. *J Dent.* 1 agosto 2013;41: S12–21.
33. Srisilapanan P, Korwanich N, Yin W, Chuensuwonkul C, Mateo LR, Zhang YP, et al. Comparison of the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450 ppm fluoride alone in the management of early coronal caries as assessed using Quantitative Light-induced Fluorescence. *J Dent.* agosto 2013;41 Suppl 2: S29-34.
34. Philip N. State of the Art Enamel Remineralization Systems: The Next Frontier in Caries Management. *Caries Res.* 2019;53(3):284–95.
35. Saini J, Gupta A, Srivastava A, Kataria S. Agents to Maintain Tooth Integrity: An Equilibrium between Remineralization and Demineralization - A Review. *Int J Dent Med Spec.* 2019.
36. El Gezawi M, Wölfle UC, Haridy R, Fliefel R, Kaisarly D. Remineralization, Regeneration, and Repair of Natural Tooth Structure: Influences on the Future of

Restorative Dentistry Practice. ACS Biomater Sci Eng. 14 ottobre 2019;5(10):4899–919.

37. Laitala ML, Jaanti E, Vähänikkilä H, Määttä T, Heikka H, Hausen H, et al. Laser fluorescence in monitoring the influence of targeted tooth brushing on remineralization of initial caries lesions on newly erupted molar teeth - RCT. *Int J Dent Hyg.* novembre 2017;15(4): e78–84.
38. Bock NC, Seibold L, Heumann C, Gnandt E, Röder M, Ruf S. Changes in white spot lesions following post-orthodontic weekly application of 1.25 per cent fluoride gel over 6 months-a randomized placebo-controlled clinical trial. Part I: photographic data evaluation. *Eur J Orthod.* 1 aprile 2017;39(2):134–43.
39. Divaris K, Preisser JS, Slade GD. Surface-specific efficacy of fluoride varnish in caries prevention in the primary dentition: results of a community randomized clinical trial. *Caries Res.* 2013;47(1):78–87.
40. Poza-Pascual A, Serna-Muñoz C, Pérez-Silva A, Martínez-Beneyto Y, Cabello I, Ortiz-Ruiz AJ. Effects of Fluoride and Calcium Phosphate-Based Varnishes in Children at High Risk of Tooth Decay: A Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 24 settembre 2021;18(19):10049.
41. He T, Li X, Dong Y, Zhang N, Zhong Y, Yin W, et al. Comparative assessment of fluoride varnish and fluoride film for remineralization of postorthodontic white spot lesions in adolescents and adults over a 6-month period: A single-center, randomized controlled clinical trial. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod.* giugno 2016;149(6):810–9.
42. Restrepo M, Bussaneli DG, Jeremias F, Cordeiro RCL, Raveli DB, Magalhães AC, et al. Control of White Spot Lesions with Use of Fluoride Varnish or Chlorhexidine Gel During Orthodontic Treatment a Randomized Clinical Trial. *J Clin Pediatr Dent.* 2016;40(4):274–80.
43. Ying Lam PP, Sardana D, Luo W, Ekambaram M, Man Lee GH, Man Lo EC, et al. Glass Ionomer Sealant versus Fluoride Varnish Application to Prevent Occlusal

Caries in Primary Second Molars among Preschool Children: A Randomized Controlled Trial. *Caries Res.* agosto 2021;55(4):322–32.

44. Restrepo M, Jeremias F, Santos-Pinto L, Cordeiro RC, Zuanon AC. Effect of Fluoride Varnish on Enamel Remineralization in Anterior Teeth with Molar Incisor Hypomineralization. *J Clin Pediatr Dent.* 1 giugno 2016;40(3):207–10.
45. Sugiura M, Kitasako Y, Sadr A, Shimada Y, Sumi Y, Tagami J. White spot lesion remineralization by sugar-free chewing gum containing bio-available calcium and fluoride: A double-blind randomized controlled trial. *J Dent.* novembre 2016; 54:86–91.
46. Gözetici B, Öztürk-Bozkurt F, Toz-Akalın T. Comparative Evaluation of Resin Infiltration and Remineralisation of Noncavitated Smooth Surface Caries Lesions: 6-month Results. *Oral Health Prev Dent.* 2019;17(2):99–106.
47. Kau CH, Wang J, Palombini A, Abou-Kheir N, Christou T. Effect of fluoride dentifrices on white spot lesions during orthodontic treatment: A randomized trial. *Angle Orthod.* maggio 2019;89(3):365–71.
48. Salamara O, Papadimitriou A, Mortensen D, Twetman S, Koletsi D, Gizani S. Effect of fluoride varnish with functionalized tri-calcium phosphate on post-orthodontic white spot lesions: an investigator-blinded controlled trial. *Quintessence Int Berl Ger 1985.* 2020;51(10):854–62.
49. AlFeel J, Laflouf M, AlKurdi S, Alkhouli M. Evaluating the effect of Clinpro Tooth Crème on remineralization of pre-carious White Spot Lesions in anterior primary teeth: Randomized controlled clinical trial. *Pediatr Dent J.* 1 agosto 2021;31(2):152–8.
50. Mollabashi V, Heydarpour M, Farhadifard H, Alafchi B. DIAGNOdent pen quantification of the synergy of NovaMin® in fluoride toothpaste to remineralize white spot lesions in patients with fixed orthodontic appliances: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Int Orthod.* 1 giugno 2022;20(2):100632.

51. Sharda S, Prasad KVV, Shetty PJ, Nikhil K. Effectiveness of Desensitizing Dentifrice and Mouthwash on Dentin Hypersensitivity and Tooth Remineralization. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(3):415–20.
52. Yin W, Hu DY, Li X, Fan X, Zhang YP, Pretty IA, et al. The anti-caries efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate assessed using Quantitative Light-induced Fluorescence (QLF). *J Dent*. agosto 2013;41 Suppl 2: S22-28.
53. Souza MLR, Cury JA, Tenuta LMA, Zhang YP, Mateo LR, Cummins D, et al. Comparing the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450 ppm fluoride alone in the management of primary root caries. *J Dent*. agosto 2013;41 Suppl 2: S35-41.
54. Hr P, Ra H, Re H, H S, P. Concentration of Calcium, Phosphate and Fluoride Ions in Microbial Plaque and Saliva after Using CPP-ACP Paste in 6–9-year-old Children. *J Dent Biomater*. giugno 2016;3(2):214–9.
55. Does casein phosphopeptid amorphous calcium phosphate provide remineralization on white spot lesions and inhibition of *Streptococcus mutans*? - PubMed [Internet]. [citato 3 luglio 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25571679/>
56. Use of Casein Amorphous Calcium Phosphate (CPP-ACP) on White-spot Lesions: Randomised Clinical Trial - PubMed [Internet]. [citato 3 luglio 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372191/>
57. Yazıcıoğlu O, Ulukapı H. The investigation of non-invasive techniques for treating early approximal carious lesions: an in vivo study. *Int Dent J*. febbraio 2014;64(1):1–11.
58. Sharma E, Vishwanathamurthy RA, Nadella M, Savitha AN, Gundannavar G, Hussain MA. A randomised study to compare salivary pH, calcium, phosphate and calculus formation after using anticavity dentifrices containing Recaldent (®) and



functionalized tri-calcium phosphate. *J Indian Soc Periodontol.* ottobre 2012;16(4):504–7.

59. Olgen IC, Sonmez H, Bezgin T. Effects of different remineralization agents on MIH defects: a randomized clinical study. *Clin Oral Investig.* marzo 2022;26(3):3227–38.
60. Al-Batayneh OB, Bani Hmood EI, Al-Khateeb SN. Assessment of the effects of a fluoride dentifrice and GC Tooth Mousse on early caries lesions in primary anterior teeth using quantitative light-induced fluorescence: a randomised clinical trial. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent.* febbraio 2020;21(1):85–93.
61. Cp S, J W, Y X, Yb C, Yl S, Dj M. Anti-caries effect of CPP-ACP in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Clin Oral Investig* [Internet]. giugno 2015 [citato 12 giugno 2022];19(5). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261399/>
62. Sithisettapong T, Doi T, Nishida Y, Kambara M, Phantumvanit P. Effect of CPP-ACP Paste on Enamel Carious Lesion of Primary Upper Anterior Teeth Assessed by Quantitative Light-Induced Fluorescence: A One-Year Clinical Trial. *Caries Res.* 2015;49(4):434–41.
63. Krithikadatta J, Fredrick C, Abarajithan M, Kandaswamy D. Remineralisation of occlusal white spot lesion with a combination of 10% CPP-ACP and 0.2% sodium fluoride evaluated using Diagnodent: a pilot study. *Oral Health Prev Dent.* 2013;11(2):191–6.
64. Karabekiroğlu S, Ünlü N, Küçükyılmaz E, Şener S, Botsali MS, Malkoç S. Treatment of post-orthodontic white spot lesions with CPP-ACP paste: A three year follow up study. *Dent Mater J.* 29 novembre 2017;36(6):791–7.
65. Plonka KA, Pukallus ML, Holcombe TF, Barnett AG, Walsh LJ, Seow WK. Randomized controlled trial: a randomized controlled clinical trial comparing a remineralizing paste with an antibacterial gel to prevent early childhood caries. *Pediatr Dent.* febbraio 2013;35(1):8–12.

66. Memarpour M, Fakhraei E, Dadaein S, Vossoughi M. Efficacy of fluoride varnish and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate for remineralization of primary teeth: a randomized clinical trial. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2015;24(3):231–7.
67. Dewani N, Kashyap N, Avinash A, Kumar B, Singh M, Pawar P. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate as a remineralizing agent - An In Vivo study. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res.* dicembre 2019;30(6):820–5.
68. Santhosh BP, Jethmalani P, Shashibhushan KK, Subba Reddy VV. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate containing chewing gum on salivary concentration of calcium and phosphorus: an in-vivo study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* giugno 2012;30(2):146–50.
69. Ls S, Jk D, D U, S P, S. Management of Post Orthodontic White Spot Lesions Using Resin Infiltration and CPP-ACP Materials- A Clinical Study. *J Clin Pediatr Dent [Internet].* 1° gennaio 2022 [citato 3 luglio 2022];46(1). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35311975/>
70. Sim C, Walker GD, Manton DJ, Soong YL, Wee J, Adams GG, et al. Anticariogenic efficacy of a saliva biomimetic in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Aust Dent J.* marzo 2019;64(1):47–54.
71. Singhania S, Nandlal B, Shanbhog R, Veeramani R. Resin infiltration and remineralization interventions in management of moderate dental fluorosis: A quantitative light-induced fluorescence-based randomized controlled trial. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res.* settembre 2021;32(3):362–71.
72. Bhandari R, Thakur S, Singhal P, Chauhan D, Jayam C, Jain T. In vivo Comparative Evaluation of Esthetics after Microabrasion and Microabrasion followed by Casein Phosphopeptide–Amorphous Calcium Fluoride Phosphate on Molar Incisor Hypomineralization-Affected Incisors. *Contemp Clin Dent.* 2019;10(1):9–15.
73. Long-term remineralizing effect of MI Paste Plus on regression of early caries after orthodontic fixed appliance treatment: a 12-month follow-up randomized

controlled trial - PubMed [Internet]. [citato 3 luglio 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29161371/>

74. Sezer B, Tuğcu N, Çalışkan C, Durmuş B, Kupets T, Bekiroğlu N, et al. Effect of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate and calcium glycerophosphate on incisors with molar-incisor hypomineralization: A cross-over, randomized clinical trial. *Biomed Mater Eng.* 1 marzo 2022.
75. Flynn LN, Julien K, Noureldin A, Buschang PH. The efficacy of fluoride varnish vs a filled resin sealant for preventing white spot lesions during orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 1 marzo 2022;92(2):204–12.
76. Sleibi A, Tappuni AR, Baysan A. Reversal of Root Caries with Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate and Fluoride Varnish in Xerostomia. *Caries Res.* 2021;55(5):475–84.
77. Juárez-López MLA, Hernández-Palacios RD, Hernández-Guerrero JC, Jiménez-Farfán D, Molina-Frechero N. [Preventive and remineralization effect over incipient lesions of caries decay by phosphopeptide-amorphous calcium phosphate]. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr.* aprile 2014;66(2):144–51.
78. Heravi F, Ahrari F, Tanbakuchi B. Effectiveness of MI Paste Plus and Remin Pro on remineralization and color improvement of postorthodontic white spot lesions. *Dent Res J.* aprile 2018;15(2):95–103.
79. Mekky AI, Dowidar KML, Talaat DM. Casein Phosphopeptide Amorphous Calcium Phosphate Fluoride Varnish in Remineralization of Early Carious Lesions in Primary Dentition: Randomized Clinical Trial. *Pediatr Dent.* 15 gennaio 2021;43(1):17–23.
80. Ebrahimi M, Mehrabkhani M, Ahrari F, Parisay I, Jahantigh M. The effects of three remineralizing agents on regression of white spot lesions in children: A two-week, single-blind, randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent.* maggio 2017;9(5):e641–8.

81. Watthanasaeen S, Merchant AT, Luengpailin S, Chansamak N, Pisek A, Pitiphat W. Xylitol-containing Chewing Gum for Caries Prevention in Students with Disabilities: A Randomised Trial. *Oral Health Prev Dent.* 2017;15(6):519–27.
82. Gs P, M N, A S, S A, G E. Effects of Xylitol and CPP-ACP Chewing Gum on Salivary Properties of Children with Molar Incisor Hypomineralization. *Int J Clin Pediatr Dent [Internet].* giugno 2021 [citato 27 giugno 2022];14(3). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34720516/>
83. Sudradjat H, Meyer F, Loza K, Epple M, Enax J. In Vivo Effects of a Hydroxyapatite-Based Oral Care Gel on the Calcium and Phosphorus Levels of Dental Plaque. *Eur J Dent.* marzo 2020;14(2):206–11.
84. Hegazy S, Salama R. Antiplaque and remineralizing effects of Biorepair mouthwash: A comparative clinical trial. *Pediatr Dent J.* 1 agosto 2016;26.
85. Badiee M, Jafari N, Fatemi S, Ameli N, Kasraei S, Ebadifar A. Comparison of the effects of toothpastes containing nanohydroxyapatite and fluoride on white spot lesions in orthodontic patients: A randomized clinical trial. *Dent Res J.* ottobre 2020;17(5):354–9.
86. Polyakova MA, Arakelyan MG, Babina KS, Margaryan EG, Sokhova IA, Doroshina VY, et al. Qualitative and Quantitative Assessment of Remineralizing Effect of Prophylactic Toothpaste Promoting Brushite Formation: A Randomized Clinical Trial. *J Int Soc Prev Community Dent.* giugno 2020;10(3):359–67.
87. Youssef A, Farid M, Zayed M, Lynch E, Alam MK, Kielbassa AM. Improving oral health: a short-term split-mouth randomized clinical trial revealing the superiority of resin infiltration over remineralization of white spot lesions. *Quintessence Int Berl Ger 1985.* 2020;51(9):696–709.
88. Alkilzy M, Tarabaih A, Santamaria RM, Splieth CH. Peptide P11-4 autoassemblante e fluoruro per lo smalto rigenerante. *J Dent Res.* 1 febbraio 2018;97(2):148–54.

89. Bröseler F, Tietmann C, Bommer C, Drechsel T, Heinzl-Gutenbrunner M, Jepsen S. Randomised clinical trial investigating self-assembling peptide P11-4 in the treatment of early caries. *Clin Oral Investig*. gennaio 2020;24(1):123–32.
90. Brunton PA, Davies RPW, Burke JL, Smith A, Aggeli A, Brookes SJ, et al. Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides--a clinical safety trial. *Br Dent J*. agosto 2013;215(4): E6.
91. Schlee M, Schad T, Koch JH, Cattin PC, Rathe F. Clinical performance of self-assembling peptide P11 -4 in the treatment of initial proximal carious lesions: A practice-based case series. *J Investig Clin Dent*. febbraio 2018;9(1).
92. Kobeissi R, Badr SB, Osman E. Effectiveness of Self-assembling Peptide P11-4 Compared to Tricalcium Phosphate Fluoride Varnish in Remineralization of White Spot Lesions: A Clinical Randomized Trial. *Int J Clin Pediatr Dent*. ottobre 2020;13(5):451–6.
93. Fung MHT, Duangthip D, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH. Arresting Dentine Caries with Different Concentration and Periodicity of Silver Diamine Fluoride. *JDR Clin Transl Res*. luglio 2016;1(2):143–52.
94. Phonghanyudh A, Ruangdit C, Pornprasertsuk-D Amrongsri S, Phanthumvanit P. Subtraction Radiographic Assessment of Underlying Dentin After Partial Carious Dentin Removal in Primary Teeth. *Oral Health Prev Dent*. 2017;15(6):575–9.
95. O'Hagan-Wong K, Enax J, Meyer F, Ganss B. The use of hydroxyapatite toothpaste to prevent dental caries. *Odontology*. 2022;110(2):223.

## 8. DATI SUPPLEMENTARI

ANNO	AUTORI	TITOLO	AGENTE REMINERAZIONIZZANTE	TIPO DI LESIONE	FOLLOW-UP	TIPO DI STUDIO	PAZIENTI
2012	Wang JX, Yan Y, Wang XJ.	Clinical evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplexes for enamel decalcification in orthodontics	CPP-ACP	WSL post ortodontiche	6 mesi	RCT, 2 GRUPPI	12<età<18 anni 40 pz (20 vs 20)
2012	Sharma E, Vishwanath murthy RA, Nadella M, Savitha AN, Gundannavar G, Hussain MA.	A randomised study to compare salivary pH, calcium, phosphate and calculus formation after using anticavity dentifrices containing Recaldent(®) and functionalized tri-calcium phosphate	CPP-ACP, fTCP	no lesioni cariose	21 e a 42 gg	RCT, doppio cieco, 3 gruppi	18<età<50 50 pz
2012	Santhosh BP, Jethmalani P, Shashibhushan KK, Subba Reddy VV.	Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate containing chewing gum on salivary concentration of calcium and phosphorus: an in-vivo study	CPP-ACP gomma da masticare		20 min	CT	8<età<14 anni 24 pz
2013	Plonka K.A., Pukallus M.L., Holcombe T.F., Barnett A.G., Walsh L.J., Seow W.K.,	A randomized controlled clinical trial comparing a remineralizing paste with an antibacterial gel to prevent early childhood caries	CPP-ACP 10% vs CHX 0,12%	ECC carie della prima infanzia	6, 12 e 18 E 24 MESI	RCT	622 reclutati alla nascita
2013	Divaris K. Preisser J.S. Slade G.D.	Surface-specific efficacy of fluoride varnish in caries prevention in the primary dentition: Results of a community randomized clinical trial	FLUORO VERNICE FV	lesioni cariose iniziali	ogni 6 mesi per 2 anni	RCT	3<età<5 anni 543 PZ
2013	Souza M.L.R. Cury J.A. Tenuta L.M.A. Zhang Y.P. Mateo L.R. Cummins D. Ellwood R.P.	Comparing the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450 ppm fluoride alone in the management of primary root caries	ARGININA 1,5%+ 1450 ppm	lesione cariosa della radice	3 e 6 mesi	RCT, doppio cieco, 2 gruppi	età >30 anni 284 pz (144 vs 140)
2013	Srisilapanan P. Korwanich N. Yin W. Chuensuwonkul C. Mateo L.R. Zhang Y.P. Cummins D. Ellwood R.P.	Comparison of the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450 ppm fluoride alone in the management of early coronal caries as assessed using Quantitative Light-induced Fluorescence	ARGININA 1,5% + 1450 ppm	WSL denti permanenti anteriori superiori	3 e 6 mesi	RCT, doppio cieco, 2 gruppi	7<età<14 anni 341 pz (171 vs 170)
2013	Yin W. Hu D.Y. Li X. Fan X. Zhang Y.P. Pretty I.A. Mateo L.R. Cummins D. Ellwood R.P.	The anti-caries efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate assessed using Quantitative Light-induced Fluorescence (QLF)	ARGININA 1,5% + 1450 ppm	WSL denti permanenti anteriori superiori	3 e 6 mesi	RCT, doppio cieco, 3 gruppi	9<età<13 anni 463 pz (153 vs 155 vs 155)

2013	Brunton P.A. Davies R.P.W. Burke J.L. Smith A. Aggeli A. Brookes S.J. Kirkham J.	Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides-A clinical safety trial	P11-4	WSL	180 giorni.	RCT	18<età<65 anni 15pz
2013	Krithikadatta J. Fredrick C. Krithikadatta J. Abarajithan M. Kandaswamy D.	Remineralisation of occlusal white spot lesions with a combination of 10% CPP-ACP and 0.2% sodium fluoride evaluated using diagnodent: A pilot study	CPP-ACP 10 %	WSL	30 gg.	RCT, 3 gruppi	17<età<20 anni 45pz
2013	Hu D.Y. Yin W. Li X. Feng Y. Zhang Y.P. Cummins D. Mateo L.R. Ellwood R.P.	A clinical investigation of the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate in a calcium base on primary root caries	ARGININA 1,5%+ 1450 ppm	LESIONE cariosa della radice non cavitata	3 e 6 mesi	RCT, doppio cieco, 3 gruppi	50 < età < 70 444 pz (150 vs 147 vs 147)
2014	Juárez-López ML, Hernández-Palacios RD, Hernández-Guerrero JC, Jiménez-Farfán D, Molina-Frechero N.	[Preventive and remineralization effect over incipient lesions of caries decay by phosphopeptide-amorphous calcium phosphate]	CPP-ACFP 900 ppm(MI Paste Plus) vs NaF 2%	lesioni cariose iniziali	6 mesi	RCT, 3 gruppi	età 6 anni. 1340 denti: 294 denti con lesioni incipienti e 1.046 denti sani.
2014	Aykut-Yetkiner A, Kara N, Ateş M, Ersin N, Ertuğrul F.	Does casein phosphopeptid amorphous calcium phosphate provide remineralization on white spot lesions and inhibition of Streptococcus mutans?	CPP-ACP	WSL	3 MESI	RCT 2 gruppi	60 pazienti
2014	Yazioğlu O. Ulukapi H.	The investigation of non-invasive techniques for treating early approximal carious lesions: An in vivo study	CPP-ACP vs APF vs ozono, MDB	lesione cariosa interprosimale. Molari e premolari	1,3 6,12 e 18mesi	RCT, 5 gruppi	42 Pz 158 lesioni cariose
2015	Memarpour M, Fakhraei E, Dadaein S, Vossoughi M.	Efficacy of fluoride varnish and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate for remineralization of primary teeth: a randomized clinical trial	CPP-ACP e NaF 5%	WSL	4,8 e a 12 mesi	RCT, 4 gruppi	1<età<3 anni 140 pz (35 vs 35 vs 35 vs 35)
2015	Sim C.P.C., Wee J., Xu Y., Cheung Y.-B., Soong Y.-L., Manton D.J.,	Anti-caries effect of CPP-ACP in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients	CPP-ACP 10 %	lesioni cariose con punteggio ICDAS DA 0 A 3.	a 2 settimane e 3 mesi	RCT, 2 GRUPPI	>21 anni 24pz (12 vs 12)
2015	Sitthisettapong T, Doi T, Nishida Y, Kambara M, Phantumvanit P.	Effect of CPP-ACP Paste on Enamel Carious Lesion of Primary Upper Anterior Teeth Assessed by Quantitative Light-Induced Fluorescence: A One-Year Clinical Trial	CPP-ACP 10 %	lesioni cariose dello smalto con punteggio ICDAS DA 1 A 3.	a 6 e 12 mesi	RCT 2 gruppi	2<età<3 anni 103 pz (53 vs 50)
2016	Hr P, Ra H, Re H, H S, P P.	Concentration of Calcium, Phosphate and Fluoride Ions in Microbial Plaque and Saliva after Using CPP-ACP Paste in 6-9 year-old Children	CPP-ACP	no lesioni cariose	60 min	RCT	6<età<9 anni 25 pz

2016	Hegazy S.A. Salama R.I.	Anti plaque and remineralizing effects of Biorepair mouthwash: A comparative clinical trial	HAP,NAH (biorapair) fluoro e chx 0,12% colluttori	lesioni dello smalto in cipiente.	1, 2, 4 e 6 settimane	RCT	81 bambini di età compresa tra 7 e 12 anni
2016	Singh S., Singh S.P., Goyal A., Utreja A.K., Jena A.K.,	Effects of various remineralizing agents on the outcome of post-orthodontic white spot lesions (WSLs): a clinical trial	CPP-ACP, NaF 5%	WSL post ortodontica	1,3 e a 6 mesi	RCT, 3 gruppi	16<età<25 anni 45 pz
2016	Restrepo M. Bussaneli D.G. Jeremias F. Cordeiro R.C.L. Raveli D.B. Magalhães A.C. Candolo C. Pinto S.-L.	Control of white spot lesions with use of fluoride varnish or chlorhexidine gel during orthodontic treatment a randomized clinical trial	fluoro VF 5%	WSL post ortodontiche	3 mesi	RCT 3 gruppi	età media = 17 anni 35 pz 60 lesioni
2016	Sugiura M. Kitasako Y. Sadr A. Shimada Y. Sumi Y. Tagami J.	White spot lesion remineralization by sugar-free chewing gum containing bio-available calcium and fluoride: A double-blind randomized controlled trial	FLUORO + POs-Ca gomma da masticare	WSL punteggio ICDAS 1 o 2	3 mesi	RCT 3 gruppi	37 pz età media =26
2016	He T, Li X, Dong Y, Zhang N, Zhong Y, Yin W, Hu D.	Comparative assessment of fluoride varnish and fluoride film for remineralization of postorthodontic white spot lesions in adolescents and adults over a 6-month period: A single-center, randomized controlled clinical trial	fluoro VF 5%	WSL post ortodontiche	3 e 6 mesi	RCT 3 gruppi	12<età<25 anni 240 pz 597 WLS
2016	Restrepo M. Jeremias F. Santos-Pinto L. Cordeiro R.C.L. Zuanon A.C.C.	Effect of fluoride varnish on enamel remineralization in anterior teeth with molar incisor hypomineralization	fluoro VF 5%	MIH	4 settimane	RCT 2 gruppi	9< età <12 anni 51pz
2016	Fung MHT, Duangthip D, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH.	Arresting Dentine Caries with Different Concentration and Periodicity of Silver Diamine Fluoride	SDF	lesione cariosa della dentina. Denti decidui	6, 12 e 18 mesi	RCT	831 pz
2017	Karabekiroğlu S. Ünlü N. Küçükylmaz E. Şener S. Botsali M.S. Malkoç S.	Treatment of post-orthodontic white spot lesions with CPP-ACP paste: A three year follow up study	CPP-ACP 10 %	WSL post-ortodontica	ogni 6 mesi per 36 mesi	RCT, 2 gruppi	14<età<20 anni 49 pz 180 denti (90 vs 90)
2017	Laitala ML, Jaanti E, Vähänikkilä H, Määttä T, Heikka H, Hausen H, Anttonen V.	Laser fluorescence in monitoring the influence of targeted tooth brushing on remineralization of initial caries lesions on newly erupted molar teeth - RCT	FLUORO 1500 ppm	lesioni cariose iniziali sui secondi molari	1 mese	RCT	13<ETà14 anni 124 PZ
2017	Bock N.C. Seibold L. Heumann C. Gnant E. Röder M. Ruf S.	Changes in white spot lesions following post-orthodontic weekly application of 1.25 per cent fluoride gel over 6 months-a randomized placebo-controlled clinical trial. Part I: photographic data evaluation	FLUORO gel 1,25%	WSL post ortodontiche	6 mesi	RCT	50 pz test (n = 23) o al gruppo placebo (n = 23)



2017	Ebrahimi M., Mehrabkhani M., Ahrari F., Parisay I., Jahantigh M.,	The effects of three remineralizing agents on regression of white spot lesions in children: A two-week, single-blind, randomized clinical trial	NaF, CPP-ACFP (MI Paste Plus), Remin-Pro	WSL (punteggi o 1-1,5)	10 gg	RCT, 4 GRUPPI	7<età<12 anni 80 pz (20vs20vs20vs20)
2018	Sharda S., Prasad K.V.V., Shetty P.J., Nikhil K.,	Effectiveness of desensitizing dentifrice and mouthwash on dentin hypersensitivity and tooth remineralization	Calcio Fosfosilicato di Sodio (SENSODENT K PLUS)	demineralizzazione precoce (punteggi o >12)	30 gg.	RCT, parallelo, in doppio cieco, 2 gruppi	30 pz (15VS 15) dentifricio vs collutorio
2018	Mendes A.C.B. Restrepo M.R. Bussaneli D.G. Zuanon A.C.C.	Use of casein amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) on white-spot lesions: Randomised clinical trial	CPP-ACP	WSL	1, 7, 30 e a 90 gg	RCT, 4 gruppi	5<età<13 anni 36 pz 80 denti
2018	Rechmann P, Bekmezian S, Rechmann BMT, Chaffee BW, Featherstone JDB.	MI Varnish and MI Paste Plus in a caries prevention and remineralization study: a randomized controlled trial	CPP-ACFP Il livello di fluoro è dello 0,2% p/p (900 ppm) + MI Varnish (MIV)	WSL post-ortodontica	3, 6 e 12 mesi	RCT, 2 GRUPPI	pazienti in trattamento ortodontico 37 pz (19 vs18)
2018	Watthanasaeen S. Merchant A.T. Luengpailin S. Chansamak N. Pisek A. Pitiphat W.	Xylitol-containing chewing gum for caries prevention in students with disabilities: A randomised trial	XILITOLO	lesione cariosa	12 mesi	RCT	7<età<18 anni 174 pz
2018	Beerens MW, Ten Cate JM, Buijs MJ, van der Veen MH.	Long-term remineralizing effect of MI Paste Plus on regression of early caries after orthodontic fixed appliance treatment: a 12-month follow-up randomized controlled trial	CPP-ACFP Il livello di fluoro è dello 0,2% p/p (900 ppm)	WSL post-ortodontica	6 settimane 3,6 e 12 mesi	RCT prospettico, in doppio cieco, 2 gruppi	12<età<19 anni 51 pz (25 vs 26)
2018	Schlee M. Schad T. Koch J.H. Cattin P.C. Rathe F.	Clinical performance of self-assembling peptide P11-4 in the treatment of initial proximal carious lesions: A practice-based case series	P11-4	lesioni cariose iniziali interproximali	12 mesi	RCT	18<età<65 anni 26 pz 35 lesioni cariose
2018	Phonghanyudh A. Ruangdit C. Pornprasertsuk-Damrongsri S. Phanthumvanit P.	Subtraction radiographic assessment of underlying dentin after partial carious dentin removal in primary teeth	GIC cemento vetro-ionomero	LESIONI PROFONDE DELLA DENTINA	6 e 12 mesi	RCT	6<età<8 anni Sono stati studiati quarantanne molarie primarie con lesioni cariose profonde.
2018	Alkilzy M, Tarabaih A, Santamaria RM, Splieth CH.	Self-assembling Peptide P(11)-4 and Fluoride for Regenerating Enamel	P11-4	lesione cariosa iniziale attiva visibile su molarie permanenti in eruzione	3 e 6 mesi	RCT	bambini di età compresa tra > 5 anni con carie precoce attiva visibile su molarie permanenti in eruzione.

2018	Heravi F. Ahrari F. Tanbakuchi B.	Effectiveness of MI Paste Plus and Remin Pro on remineralization and color improvement of postorthodontic white spot lesions	CPP-ACFP 900 ppm (MI Paste Plus) vs ReminPro	WSL post ortodonti che incisivi superiori	4, 8 e 12 settimane	RCT, 3 gruppi	13<età<23 anni 39 pz
2019	Kau C.H. Wang J. Palombini A. Abou-Kheir N. Christou T.	Effect of fluoride dentifrices on white spot lesions during orthodontic treatment: A randomized trial	fosfato tricalcico funzionalizzato (FTCP) CLINPRO 5000	WSL	4mesi	RCT 2 gruppi	120 pz (40 vs 40 vs40)
2019	Bhandari R., Thakur S., Singhal P., Chauhan D., Jayam C., Jain T.,	In vivo comparative evaluation of esthetics after microabrasion and microabrasion followed by casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate on molar incisor hypomineralization-affected incisors	CPP-ACFP Il livello di fluoro è dello 0,2% p/p (900 ppm)	MIH di grado I	6 mesi	RCT, 2 gruppi	7<età<16 anni 46 lesioni
2019	Dewani N, Kashyap N, Avinash A, Kumar B, Singh M, Pawar P.	Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate as a remineralizing agent - An In Vivo study	CPP-ACP gomma da masticare		15 gg	CT non rizzando mizzato	8<età<14 anni 60 pz
2019	Sim C.P.C. Walker G.D. Manton D.J. Soong Y.L. Wee J.T.S. Adams G.G. Reynolds E.C.	Anticariogenic efficacy of a saliva biomimetic in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy	CPP-ACP 10%	lesione cariosa dello smalto	1,4 e 12 settimane	RCT doppio cieco	età>21 anni 24pz
2019	Gözetici B. Öztürk-Bozkurt F. Toz-Akalin T.	Comparative evaluation of resin infiltration and remineralisation of noncavitated smooth surface caries lesions: 6-month results	ICON, VF, P11-4	WSL (ICDAS =2)	1 settimana, 3 e 6 mesi.	RCT, 4 GRUPPI	12<età<21 anni
2020	Polyakova M.A., Arakelyan M.G., Babina K.S., Margaryan E.G., Sokhova I.A., Doroshina V.Y., Novozhilova N.E.,	Qualitative and quantitative assessment of remineralizing effect of prophylactic toothpaste promoting brushite formation: A randomized clinical trial	HAP BRUSHITE	ipersensibilità dello smalto senza esposizione del colletto	2 E 4 settimane	RCT, doppio cieco, 3 gruppi	15<età<25 60 pz (20 vs 20 vs 20 )
2020	Kobeissi R., Badr S.B.Y., Osman E.,	Effectiveness of self-assembling peptide P11-4 compared to tricalcium phosphate fluoride varnish in remineralization of white spot lesions: A clinical randomized trial	P11-4 vs TCPF	WSL	3 e 6 mesi	RCT	9 pz 40 giovani denti permanenti nella fase iniziale di demineralizzazione.
2020	Badiee M, Jafari N, Fatemi S, Ameli N, Kasraei S, Ebadifar A.	Comparison of the effects of toothpastes containing nanohydroxyapatite and fluoride on white spot lesions in orthodontic patients: A randomized clinical trial	HAP, NHA	WSL post ortodonti che	1, 3 e 6 mesi	RCT	10<Età<35 ANNI 50 pazienti

2020	Sudradjat H. Meyer F. Loza K. Epple M. Enax J.	In Vivo Effects of a Hydroxyapatite-Based Oral Care Gel on the Calcium and Phosphorus Levels of Dental Plaque	HAP gel(idrossi apatite di nuova concezione)	lesione cariosa	3 gg	RCT	34 pz (età media, 8,9 anni)
2020	Youssef A., Farid M., Zayed M., Lynch E., Alam M.K., Kielbassa A.M.,	Improving oral health: a short-term split-mouth randomized clinical trial revealing the superiority of resin infiltration over remineralization of white spot lesions	HAP (Remin Pro), ICON	WSL	7 gg	RCT, 3 gruppi	15<età<30 anni 15 pzi con almeno tre WSL
2020	Al-Batayneh O.B. Bani Hmood E.I. Al-Khateeb S.N.	Assessment of the effects of a fluoride dentifrice and GC Tooth Mousse on early caries lesions in primary anterior teeth using quantitative light-induced fluorescence: a randomised clinical trial	CPP-ACP 10 %	ECL DENTI DECIDUI (punteggi o ICDAS = 2)	a 3 e 6 mesi	RCT, singolo cieco,3 gruppi	4<età<5 anni 114 pz (42 vs 35 vs 37)
2020	Salamara O. Papadimitriou A. Mortensen D. Twetman S. Koletsis D. Gizani S.	Effect of fluoride varnish with functionalized tri-calcium phosphate on post-orthodontic white spot lesions: an investigator-blinded controlled trial	fosfato tricalcico funzionalizzato (fTCP) +VF 5%	WSL post ortodontiche	16 settimane	RCT 2 gruppi	57 pz
2020	Bröseler F. Tietmann C. Bommer C. Drechsel T. Heinzel- Gutenbrunner M. Jepsen S.	Randomised clinical trial investigating self-assembling peptide P11-4 in the treatment of early caries	P11-4	lesioni cariose iniziali		RCT	37 soggetti (13-36 anni) con 90 lesioni cariose precoci
2021	Singhania S. Nandlal B. Shanbhog R. Veeramani R.	Resin infiltration and remineralization interventions in management of moderate dental fluorosis: A quantitative light-induced fluorescence-based randomized controlled trial	CPP-ACP, icon,	FLUOROSI DENTALE	1 mese	RCT 4 GRUPPI	9<età<11 anni 60 pz 120 incisivi centrali mascellari con GRADO 3 DF (Dean's Fluorosis Index)
2021	AlFeel J. Lafloof M. AlKurdi S. Alkhouli M.	Evaluating the effect of Clinpro Tooth Crème on remineralization of pre-cariou White Spot Lesions in anterior primary teeth: Randomized controlled clinical trial	fosfato tricalcico funzionalizzato fTCP	WSL post ortodontiche	1,2 ,4 e 6 settimane	RCT 2 gruppi	3<età<5 anni 18 pz 84 denti
2021	Mekky AI, Dowidar KML, Talaat DM.	Casein Phosphopeptide Amorphous Calcium Phosphate Fluoride Varnish in Remineralization of Early Carious Lesions in Primary Dentition: Randomized Clinical Trial	CPP-ACFP vernice	WSL denti anteriori decidui	6, 18 e 30 settimane	RCT, 2 gruppi	3<età<5 anni 44 pz
2021	Sleibi A. Tappuni A.R. Baysan A.	Reversal of Root Caries with Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate and Fluoride Varnish in Xerostomia	CPP-ACFP (MI Varnish) vs VF	lesione cariosa della radice	3,6 e 12 mesi	RCT	45<età<92 anni 80 pz

2021	Poza-Pascual A, Serna-Muñoz C, Pérez-Silva A, Martínez-Beneyto Y, Cabello I, Ortiz-Ruiz AJ.	Effects of Fluoride and Calcium Phosphate-Based Varnishes in Children at High Risk of Tooth Decay: A Randomized Clinical Trial	FLUORO vernice VF	lesione cariosa	ogni 3 mesi per 12 mesi	RCT 3 gruppi	58 bambini di età compresa tra 4 e 12 anni,
2021	Ying Lam PP, Sardana D, Luo W, Ekambaram M, Man Lee GH, Man Lo EC, Yung Yiu CK.	Glass Ionomer Sealant versus Fluoride Varnish Application to Prevent Occlusal Caries in Primary Second Molars among Preschool Children: A Randomized Controlled Trial	fluoro VF 5% vs GIS	lesione cariosa occlusale nei secondi molari decidui	6 e 12 mesi	RCT 2 gruppi	323 pz 3<età<5anni
2021	Prathima GS, Narmatha M, Selvabalaji A, Adimoulame S, Ezhumalai G.	Effects of Xylitol and CPP-ACP Chewing Gum on Salivary Properties of Children with Molar Incisor Hypomineralization	CPP-ACP vs XILITOLO gomme da masticare	MIH	5, 15, 30 min	RCT	8<età<10 anni 32 pz
2022	Mollabashi V, Heydarpour M, Farhadifard H, Alafchi B.	DIAGNOdent pen quantification of the synergy of NovaMin® in fluoride toothpaste to remineralize white spot lesions in patients with fixed orthodontic appliances: A double-blind, randomized, controlled clinical trial	Calcio Fosfosilicato di Sodio (NOVAMIN)	WSL ortodontiche	1 e 3 mesi.	RCT 2 gruppi	15<età<30 anni 38 pz (19 vs 19)
2022	Flynn L.N. Julien K. Noureldin A. Buschang P.H.	The efficacy of fluoride varnish vs a filled resin sealant for preventing white spot lesions during orthodontic treatment: A randomized clinical trial	CPP-ACFP (MI Varnish) vs ProSeal	WSL	12 mesi	RCT 2 gruppi	12<età<17 anni 40 PZ (20 vs 20)
2022	Olgen IC, Sonmez H, Bezgin T.	Effects of different remineralization agents on MIH defects: a randomized clinical study	CPP-ACP CPP-ACFP VF 5%	MIH	ogni 3 mesi per 24 mesi	RCT 4 gruppi. 3 sperimentali e 1 controllo	6<età<9 anni 67 pz 120 denti
2022	Simon L.S., Dash J.K., U D., Philip S., Sarangi S.,	Management of Post Orthodontic White Spot Lesions Using Resin Infiltration and CPP-ACP Materials- A Clinical Study	CPP-ACP vs ICON	WSL post ortodontiche incisivi anteriori	1, 3, 6 e 12 mesi	RCT, 2 gruppi	13<età<15 anni 60 pz (30 vs 30)
2022	Sezer B, Tuğcu N, Çalışkan C, Durmuş B, Kupets T, Bekiroğlu N, Kargül B, Bourgeois D.	Effect of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate and calcium glycerophosphate on incisors with molar-incisor hypomineralization: A cross-over, randomized clinical trial	CPP-ACFP vs CaGP	MIH	3 mesi	RT cross-over	22 pz 167 incisivi

## **9. RINGRAZIAMENTI**

*Desidero riservare questa pagina per ringraziare tutte le persone che mi hanno aiutata e supportata in questo percorso di crescita personale e professionale.*

*Un ringraziamento particolare va al mio relatore, la Prof.ssa Giovanna Orsini per la sua totale disponibilità e per avermi guidato nella fase più importante del mio percorso accademico.*

*Grazie al mio correlatore, il Dott. Riccardo Monterubbianesi, per i suoi preziosi consigli e per il grande supporto alla stesura di questa tesi.*

*Un immenso grazie va alla mia compagna di corso e collega Maria Claudia con cui ho condiviso tutto in questi due anni, senza di lei questo percorso non sarebbe stato lo stesso.*

*Ringrazio il fantastico gruppo con cui lavoro per avermi supportata e incoraggiata e aver gioito con me per i miei successi, un particolare grazie va al Dr. Bacalini, il primo sostenitore durante tutto questo percorso.*

*Ringrazio il mio fidanzato, la mia famiglia e tutti gli amici per essermi stati accanto in questo periodo intenso.*

*Infine, ringrazio tutti i miei compagni di corso con i quali ho condiviso questa bellissima esperienza. Malgrado la lontananza e le difficoltà di questi due anni, ci siamo dimostrati uniti e complici sostenendoci a vicenda.*

*Un grandissimo GRAZIE.*