USO DE (L-DOPA) E/OU P11-4 NA MINERALIZAÇÃO DE TECIDOS DENTÁRIOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Palavras-Chave: REMINERALIZAÇÃO DENTÁRIA, POLIDOPAMINA, PEPTÍDEO DE AUTOMONTAGEM

Autoras:

LÍVIA RIBEIRO SIMÕES*, LARA BEATRIZ FÉLIX DE ALMEIDA (Coorientadora), Profa. Dra. REGINA MARIA PUPPIN-RONTANI (Orientadora), Profa. Dra. Renally Bezerra Wanderley e Lima (Colaboradora)

UNICAMP, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Departamento Saúde Coletiva, Odontopediatria e Ortodontia

INTRODUÇÃO

A remineralização de tecidos dentários ainda representa um desafio clínico relevante, impulsionando o estudo de agentes biomiméticos como o peptídeo P11-4 e a polidopamina (PDA)[1]. O P11-4, estruturalmente similar a parte da amelogenina, forma andaimes aniônicos em pH fisiológico, favorecendo a nucleação de hidroxiapatita e promovendo a remineralização do esmalte desmineralizado[2–7]. Já a PDA, derivada da polimerização oxidativa da dopamina, também atua como nucleador mineral, sendo eficaz na dentina ao promover a deposição de hidroxiapatita e obstrução de túbulos dentinários[8–10]. No entanto, sua ação no esmalte permanece controversa[9,10].

Diante disso, esta revisão sistemática avaliou estudos in vitro e in vivo com o objetivo de: (I) Comparar a eficácia remineralizante de P11-4 e PDA em esmalte e dentina; (II) Analisar os mecanismos biomiméticos envolvidos; e (III) Investigar fatores metodológicos que expliquem resultados divergentes. A síntese dessas evidências visa apoiar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas previsíveis para a remineralização na clínica.

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes da declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), garantindo rigor metodológico e relatórios transparentes. A revisão segue os componentes do acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador e Desfecho/Resultado onde, **P=** Tecidos mineralizados (esmalte, dentina) submetidos à desmineralização; **I=** Aplicação de polidopamina (PDA) e/ou peptídeo P11-4; **C=** Placebo, nenhum tratamento ou terapias alternativas de remineralização; e **O=** Eficácia da remineralização, avaliada por meio de medidas quantitativas e qualitativas.

Os critérios de elegibilidade foram os seguintes: Critério de inclusão: (1) Investigações *in vitro* e *in vivo* avaliando PDA e/ou P11-4 para remineralização dentária; (2) Estudos relatando resultados mensuráveis relacionados à recuperação mineral em esmalte ou dentina; (3) Estudos utilizando polidopamina (PDA) e/ou P11-4 em qualquer concentração ou duração de aplicação; (4) Avaliação direta da remineralização do esmalte ou da dentina por meio de análises químicas, medições físicas e exames morfológicos (por exemplo, SEM, TEM, AFM) e (5) Janela de Publicação limitada a estudos publicados nos últimos 10 anos (2015-2025) para garantir relevância contemporânea. Critério de exclusão: Revisões de literatura, ensaios clínicos, resumos de conferências, artigos de opinião e cartas ao editor não foram elegíveis para inclusão.

Uma combinação de termos de vocabulário controlado (por exemplo, MeSH) e palavras-chaves em texto livre foi utilizada para a busca. Os principais termos de busca incluíram “polidopamina”, “peptídeo P11-4”, “esmalte dentário”, “dentina” e “remineralização”. Todos os registros recuperados por meio da busca eletrônica do banco de dados foram exportados para o software gerenciador de referências *Rayyan*, onde as duplicatas foram identificadas e removidas. Os demais artigos foram triados em duas fases por dois revisores (LBF, LRS) e quaisquer discordâncias passaram pelo julgamento de um terceiro revisor independente (RMP).

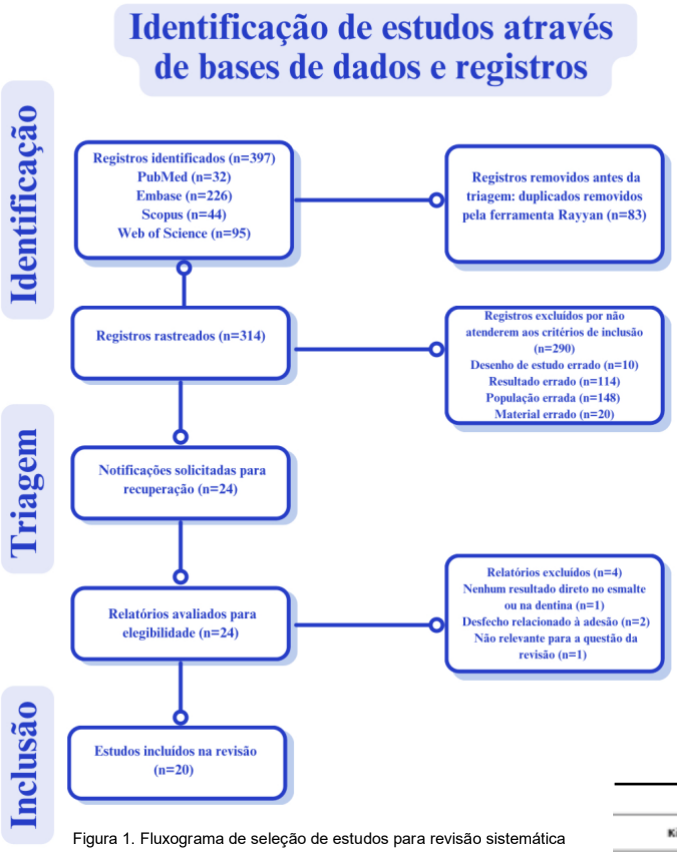

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos para revisão sistemática

Artigos considerados potencialmente pertinentes prosseguiram para a fase subsequente, onde seus textos completos foram recuperados e rigorosamente avaliados para inclusão final pelos mesmos dois revisores independentes, como apresentados no fluxograma PRISMA (Figura 1). O risco de viés de todos os estudos incluídos foi avaliado independentemente por dois revisores, utilizando a ferramenta ROBDEMAT para estudos in vitro e a ferramenta SYRCLE para estudos in vivo. Cada item foi classificado como "alto", "baixo", "incerto" ou "não aplicável", e uma avaliação geral da qualidade do estudo foi determinada. Quaisquer divergências entre os revisores quanto ao risco de viés de julgamento foram resolvidas por meio de discussão, e o terceiro revisor foi consultado nos casos em que não foi possível chegar a um consenso.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando a estratégia de busca, foram encontrados 397 artigos. Um total de 20 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática, com predominância de desenhos in vitro (85%), enquanto alguns incorporaram abordagens in vitro e in vivo (15%). Dos 20 estudos *in vitro* ou *in vivo* incluídos no estudo, 10 se concentraram em P11-4[11,12,13,5,14,15,16,17,18,19] e 10 sobre PDA[20,21,22,23,24,25,26,27,28,29]. A avaliação da qualidade dos estudos in vitro mostrou que 3 (15%) estudos apresentaram risco médio de viés e 17 (85%) estudos apresentaram baixo risco de viés. Todos os cinco (100%) estudos in vivo apresentaram risco moderado de viés. (Figura 2.1, Figura 2.2).

	D1	D2	D3	D4	Avaliação Global
Kind et al., 2017	−	+	−	+	−
Danisman et al., 2025	+	+	−	+	+
Sindhura et al., 2018	+	+	−	+	+
Frincroğullar et al., 2025	+	+	−	+	+
Bakry et al., 2025	+	+	−	+	+
Xu et al., 2016	−	+	−	+	−
Hasani et al., 2025	+	+	−	+	+
Fujino et al., 2023	−	+	−	+	−
Silvertown et al., 2017	+	+	−	+	+
Klimaitė et al., 2025	+	+	−	+	+
Madhubala et al., 2024	+	+	−	+	+
Choi et al., 2023	+	+	−	+	+
Mu et al., 2025	+	+	−	+	+
Qu et al., 2020	+	+	−	+	+
Lu et al., 2023	+	+	−	+	+
Takahashi et al., 2016	−	+	+	+	+
Wang et al., 2024	+	+	−	+	+
Carvalho et al., 2023	−	+	+	+	+
Amornkitbamrung et al., 2022	−	+	+	+	+
Bathara et al., 2025	+	+	−	+	+

Figura 2.1. Avaliação de Risco de Viés dos estudos in vitro usando a ferramenta ROBDEMAT

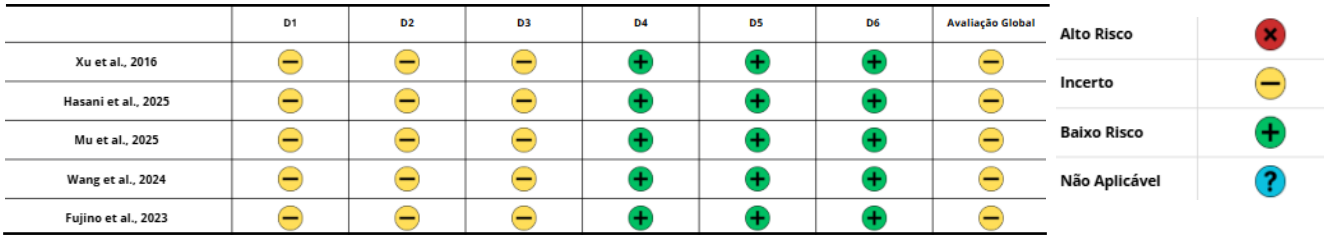

Figura 2.2. Avaliação de Risco de Viés dos estudos in vivo usando a ferramenta SYRCLE's.

O peptídeo de automontagem (SAP) P11-4 é um agente biomimético projetado para promover a regeneração do esmalte[11]. Este andaime biomimético é capaz de nuclear e regular o crescimento da hidroxiapatita *de novo*[13]. Os grupos aniônicos presentes nas cadeias laterais do SAP P11-4 atraem íons de cálcio, fazendo com que os sais de fosfato de cálcio precipitem hierarquicamente no andaime pré-formado[15]. Além disso, testes de remineralização *in vitro* mostraram remineralização subsuperficial com formação de cristais em forma de agulha[5,13,14]. Ademais, autores observaram que a aplicação do peptídeo de automontagem P11-4 pode facilitar a regeneração subsuperficial da lesão do esmalte, apoiando a mineralização em um modo de ação semelhante ao demonstrado para a formação natural do esmalte dentário[5]. O P11-4 superou os grupos controle e placebo em vários estudos[5,11].

Enquanto isso, a polidopamina (PDA), inspirada nas proteínas de adesão do mexilhão, também é um biomaterial versátil devido às suas fortes propriedades adesivas e capacidade de induzir a biomineralização[21,26,28]. Os grupos catecol no PDA possuem alta afinidade por íons cálcio, regulando a mineralização da apatita[21]. O PDA funciona como um modificador de superfície regulando a energia interfacial do substrato[28], diminui a barreira de nucleação heterogênea para hidroxiapatita (HAP) reduzindo a energia interfacial entre as fibrilas de colágeno e o fosfato de cálcio amorfo (ACP). Dessa forma, facilita a entrada de nanoprecursores semelhantes a líquidos nas fibrilas de colágeno e acelera o processo de transformação de fase[28]. O PDA ocluiu efetivamente os túbulos dentinários[21,26] cuja camada remineralizada formada por PDA era uniforme e densa, com cristais bem definidos e depósitos minerais intertubulares e intrafibrilares homogêneos[21,23]. Além disso, a dopamina (DA), precursora do PDA, promove a diferenciação odontoblástica das células-tronco da polpa dentária (DPSCs) e a formação de dentina reparadora com estrutura tubular semelhante à dentina decídua[25].

CONCLUSÕES

Tanto o P11-4 quanto o PDA demonstram significante potencial de remineralização, com especificidade quanto ao tecido: o P11-4 exibe eficácia superior na regeneração do esmalte, enquanto o PDA mostra capacidades excepcionais de reparo da dentina. No entanto, nossa avaliação de risco de viés e qualidade de evidência revela lacunas críticas que dificultam a translação para a clínica: (1) falta de medidas de resultados padronizadas entre os estudos, (2) dados insuficientes de ensaios clínicos randomizados e controlados e (3) avaliações limitadas de desempenho de longo prazo (>6 meses).

BIBLIOGRAFIA

1. Moreira et al., Impact of biomineralization on resin/biomineralized dentin bond longevity in a minimally invasive approach: an “in vitro” 18-month followup, Dent. Mater. 37 (2021) e276– e289, https://doi.org/10.1016/j. Dental.2021.01.021.
2. Barco A, Ingham E, Fisher J, Fermor H, Davies RPW. On the design and efficacy assessment of self-assembling peptidebased hydrogel-glycosaminoglycan mixtures for potential repair of early stage cartilage degeneration. J Pept Sci 2018:24.

3. Aggeli A, Bell M, Carrick LM, Fishwick CWG, Harding R, Mawer PJ, et al. pH as a Trigger of Peptide β-Sheet Self-Assembly and Reversible Switching between Nematic and Isotropic Phases. Journal of the American Chemical Society. 2003 Jul 16;125(32):9619–28.
4. Greifswald, Germany Kirkham J, Firth A, Vernals D, Boden N, Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, Aggeli A. 2007. Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remin- eralization. J Dent Res. 86(5):426–430.
5. Kind L, Stevanovic S, Wuttig S, Wimberger S, Hofer J, Müller B, Pieles U. Biomimetic Remineralization of Carious Lesions by Self-Assembling Peptide. J Dent Res. 2017 Jul;96(7):790-797. doi: 10.1177/0022034517698419.
6. Alkilzy M, Tarabaih A, Santamaria RM, Splieth CH. Self-assembling Peptide P11-4 and Fluoride for Regenerating Enamel. Journal of Dental Research. 2017 Sep 11;97(2):148–54.
7. Alkilzy M, Santamaria RM, Schmoeckel J, Splieth CH. Treatment of Carious Lesions Using Self-Assembling Peptides. Advances in Dental Research. 2018 Jan 22;29(1):42–7.
8. Lee H, Dellatore SM, Miller WM, Messersmith PB. Mussel-inspired surface chemistry for multifunctional coatings. Science 2007;318(1979):426–30. https:// doi.org/10.1126/science.1147241.
9. Zhou Y-Z, Cao Y, Liu W, Chu CH, Li Q-L. Polydopamine-induced tooth remineralization. ACS Appl Mater Interfaces 2012;4:6901–10. https://doi.org/ 10.1021/am302041b.
10. Li Y, Bai Y. Improved the deposition rate of polydopamine on the biodegradable pure Zn via ZnO coating for cardiovascular stent application. Chem Eng J 2023;465. https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.142967.
11. Silvertown JD, Wong BPY, Sivagurunathan KS, Abrams SH, Kirkham J, Amaechi BT. Remineralization of natural early caries lesions in vitro by P11 -4 monitored with photothermal radiometry and luminescence. J Investig Clin Dent. 2017 Nov;8(4). doi: 10.1111/jicd.12257.
12. Bhatara S, Goswami M, Saxena A, Gogoi A, Tuli S, Saxena B. Advances in Guided Enamel Regeneration: An In Vitro Comparative Study of Biomimetic and Conventional Remineralizing Agents in Primary Teeth. Pediatr Dent. 2025 Mar 15;47(2):95-102.
13. Carvalho RG, Patekoski LF, Puppin-Rontani RM, Nakaie CR, Nascimento FD, Tersariol ILS. Self-assembled peptide P11-4 interacts with the type I collagen C-terminal telopeptide domain and calcium ions. Dent Mater. 2023 Aug;39(8):708. doi: 10.1016/j.dental.2023.06.004.
14. Takahashi F, Kurokawa H, Shibasaki S, Kawamoto R, Murayama R, Miyazaki M. Ultrasonic assessment of the effects of self-assembling peptide scaffolds on preventing enamel demineralization. Acta Odontol Scand. 2016;74(2):142-7. doi: 10.3109/00016357.2015.1066850.
15. Danisman H, Delikan E, Orhan K. Evaluation of the efficacy of P11-4 and CCP-ACPF in the prevention and treatment of white spot lesions: a multi-technique approach. Sci Rep. 2025 Apr 3;15(1):11512. doi: 10.1038/s41598-025-95781-6.
16. Sindhura V, Uloopi KS, Vinay C, Chandrasekhar R. Evaluation of enamel remineralizing potential of self-assembling peptide P11-4 on artificially induced enamel lesions in vitro. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2018 Oct-Dec;36(4):352-356. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_255_18.
17. Fırıncıoğullar EC, Urdinç AM. Effects of Fluoride-containing Biomimetic Agents on Remineralization and Color Change of Enamel White Spot Lesions: An In Vitro Study. Oper Dent. 2025 Jan 1;50(1):78-92. doi: 10.2341/24-048.
18. Bakry AS, Alanazi AM, Alsulaimani FF, Abbassy MA. In-vitro comparative study for three different strategies to treat enamel demineralized white spot lesion. J Dent. 2025 May;156:105698. doi: 10.1016/j.jdent.2025.105698.

19. Klimaitė G, Vasiliauskas A, Grinkevičius P, Grinkevičienė D, Šapalas D. The Efficacy of Remineralizing Materials on Artificial Enamel Lesions: An In Vitro Study. Medicina (Kaunas). 2025 Mar 6;61(3):462. doi: 10.3390/medicina61030462.
20. Choi SM, Jung HW, Ryu JH, You HK. Effect of polydopamine and fluoride ion coating on dental enamel remineralization: an in vitro study. BMC Oral Health. 2023 Jul 26;23(1):526. doi: 10.1186/s12903-023-03221-6.
21. Madhubala MM, Mahalaxmi S. Effect of Polydopamine Nanoparticle-Induced Surface Modification on Demineralized Dentin for Enhanced Functional Remineralization. J Pharm Bioallied Sci. 2024 Dec;16(Suppl 5):S4832-S4843. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_1271_24.
22. Mu Y, Wang Y, Huang L, Weng Z, Zhong T, Yu S, Wen Y, Xu Y, Wang X. Yellow light and ultrasound Dual-responsive strontium-doped zinc oxide composites for dental caries prevention and remineralization. Bioact Mater. 2025 Feb 12;47:403-416. doi: 10.1016/j.bioactmat.2025.01.029.
23. Xu Jin-Mei, LIU Xin-Ling, GAO Yan-Feng. Effect of Dopamine on Hydroxyapatite Deposition for Dental Restoration[J]. Journal of Inorganic Materials, 2016, 31(1): 95-99.
24. Wang J, Ge M, Wang H, Yao H, Deng Y, Wei J. Mussel-inspired novel coating with cariogenic biofilm inhibition and in situ remineralization properties for caries treatment. Mater Adv. 2025;6(3):1067-74. doi:10.1039/D4MA01160K.
25. Fujino S, Hamano S, Tomokiyo A, Sugiura R, Yamashita D, Hasegawa D, Sugii H, Fujii S, Itoyama T, Miyaji H, Maeda H. Dopamine is involved in reparative dentin formation through odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells. Sci Rep. 2023 Apr 6;13(1):5668. doi: 10.1038/s41598-023-32126-1.
26. Hasani M, Yuan W, Sevari S, Ferreira LAQ, Chang C, Diniz IMA, Ton-That H, Ansari S, Moshaverinia A. Dopamer: A bioactive polydopamine-containing glass-ionomer cement with mineralizing and antibacterial properties. Dent Mater. 2025 Jun;41(6):666-678. doi: 10.1016/j.dental.2025.04.003.
27. Lu X, Qu Y, Zhu T, Qu X, Zhang Z, Yu Y, Hao Y. Applications of photothermally mediated nanohybrids for white spot lesions in orthodontics. Colloids Surf B Biointerfaces. 2023 May;225:113274. doi: 10.1016/j.colsurfb.2023.113274.
28. Qu Y, Gu T, Du Q, Shao C, Wang J, Jin B, Kong W, Sun J, Chen C, Pan H, Tang R, Gu X. Polydopamine Promotes Dentin Remineralization via Interfacial Control. ACS Biomater Sci Eng. 2020 Jun 8;6(6):3327-3334. doi: 10.1021/acsbiomaterials.0c00035.
29. Amornkitbamrung U, In Y, Wang Z, Song J, Oh SH, Hong MH, Shin H. c-Axis-Oriented Platelets of Crystalline Hydroxyapatite in Biomimetic Intrafibrillar Mineralization of Polydopamine-Functionalized Collagen Type I. ACS Omega. 2022 Feb 7;7(6):4821-4831. doi: 10.1021/acsomega.1c05198.