

Role of hydroxyapatite during tooth whitening

El rol de la hidroxiapatita durante el blanqueamiento dental

ROSA JOSEFINA RONCAL-ESPINOZA¹, LIDIA YILENG TAY²

¹ MSc. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.  0000-0002-1102-9613

² PhD en Odontología. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.  0000-0002-1656-2804

ABSTRACT

Hydroxyapatite (HAp) is a biocrystal considered a multifunctional biomimetic active ingredient, which has currently gained wide acceptance in the biomedical area; in addition, it is used in the dental area through commercially available products containing synthetic hydroxyapatite in powder form with different particle sizes, such as desensitizers, toothpastes, and mouthwashes. There is also evidence of its applicability in tooth whitening, since the treatment has disadvantages, one of the main ones being the affectation of the mineralized substance of tooth enamel and tooth sensitivity. Based on the previous statement, studies have shown that the microscopic effects on the surface enamel associated with whitening could be repaired with the use of products based on HAp crystals. Therefore, the aim of this literature review was to report on the role of hydroxyapatite during tooth whitening, considering three general aspects: its remineralizing, desensitizing, and whitening effects.

Keywords: hydroxyapatite, tooth bleaching, dentin sensitivity

Resumen

La hidroxiapatita (HAp) es un biocristal considerado como un ingrediente activo biomimético multifuncional que actualmente ha ganado una amplia aceptación en el área biomédica, se utiliza en el área odontológica a través de productos comercialmente disponibles que contienen hidroxiapatita sintética en forma de polvo con distintos tamaños de partículas, como desensibilizantes, pastas dentales y enjuagues bucales; asimismo, existe evidencia de su aplicabilidad en el blanqueamiento dental, puesto que el tratamiento presenta desventajas, siendo una de las principales la afectación a la sustancia mineralizada del esmalte dental y la sensibilidad dental. Con base en lo anterior, estudios han demostrado que los efectos microscópicos en el esmalte superficial asociados al blanqueamiento podrían repararse con el uso de productos a base de cristales HAp. Por tanto, el objetivo de esta revisión de literatura es informar sobre el rol de la hidroxiapatita durante el blanqueamiento dental, considerando tres aspectos generales: su efecto remineralizante, desensibilizante y blanqueador.

Palabras clave: hidroxiapatita, blanqueamiento dental, sensibilidad de la dentina

Enviado: febrero 1/2025 - Aceptado: abril 21/2025



Cómo citar este artículo: Roncal-Espinoza RJ, Tay LY. El rol de la hidroxiapatita durante el blanqueamiento dental. Rev Fac Odontol Univ Antioq. 2026; 38(1): e359744. DOI: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfo.v38n1e359744>



INTRODUCCIÓN

Los dientes son considerados el tejido más duro del organismo, cubiertos por una capa externa denominada esmalte y una capa interna llamada dentina, que forman una microestructura compleja de nanocristales de hidroxiapatita, composición que les confiere su dureza característica. La hidroxiapatita (HAp) es un biocristal formado por átomos de calcio, fósforo, e hidrógeno, con la fórmula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; ¹ es un ingrediente activo biomimético multifuncional útil en el área biomédica que ha ganado actualmente una amplia aceptación por ser considerado uno de los materiales más biocompatibles y bioactivos. ^{2,3}

En la salud bucal es utilizado en la atención preventiva y presenta una extensa gama de aplicaciones, por lo que surgen diversas investigaciones con la finalidad de determinar sus formas óptimas de utilización. ⁴⁻⁹ Respecto a la síntesis de nanohidroxiapatita (nano-HAp) representa un desafío pues requiere de algunos métodos para su obtención; ¹⁰ sin embargo, en el área odontológica existen productos en distintas presentaciones comerciales con HAp, utilizada como ingrediente en desensibilizantes y pastas, ¹¹⁻¹³ además, existe evidencia de su aplicabilidad en el blanqueamiento dental. ²

El impacto del estudio acerca de este tratamiento estético surge debido a su alta demanda, pues el color dental es considerado un factor crítico en la autosatisfacción de los pacientes. ³ En este sentido, se debe considerar que la decoloración de los dientes puede verse influenciada por factores extrínsecos asociados al depósito de manchas en la superficie del diente, originadas por la ingesta de alimentos y bebidas cromógenas, mala higiene oral y consumo de tabaco; mientras que las tinciones intrínsecas están relacionadas con las propiedades del esmalte o dentina, y se pueden reducir con agentes que penetren el esmalte y la dentina para oxidar los cromógenos. Para ello, existen diferentes técnicas y productos, siendo considerado el peróxido de hidrógeno (PH) el principio activo más usado. ¹⁴⁻¹⁶

Según se conoce, el mecanismo de acción de los agentes blanqueadores consiste en la liberación de especies reactivas de oxígeno que penetran en las porosidades del tejido dental y descomponen las moléculas cromóforas responsables de la pigmentación. ^{3,17} Sin embargo, el blanqueamiento dental a base de PH presenta algunas desventajas, como la afectación a la sustancia mineralizada del esmalte dental, reportándose cambios estructurales con una pérdida de contenido de calcio y fósforo, cambios en la morfología de la superficie, cambios en las propiedades físicas químicas y sensibilidad dental. ^{2,18,19} Es así que, estudios de laboratorio han demostrado que los efectos microscópicos en el esmalte superficial asociados al blanqueamiento podrían repararse con el uso de productos a base de cristales de HAp. ²

Respecto a todo lo planteado, el objetivo de esta revisión de literatura es informar acerca del rol de la HAp durante el blanqueamiento dental, considerando tres aspectos generales: efecto remineralizante, desensibilizante y efecto blanqueador.

La metodología utilizada se basó en una búsqueda libre en las bases de datos electrónicas *Pubmed*, *Scopus* y *Science Direct*. Se incluyeron estudios observacionales, experimentales *in vitro* y ensayos clínicos, en el idioma inglés.

EFFECTO REMINERALIZANTE

Los agentes blanqueadores a base de PH originan un proceso de oxidación que podría generar riesgos, como un mayor potencial de desmineralización, siendo más propenso al utilizar productos de consultorio de esta misma característica con altas concentraciones, lo que resultaría en una susceptibilidad del diente a la pérdida de mineral.²⁰ Es decir, las principales causas del fenómeno de desmineralización son los efectos oxidativos, la composición de los agentes y los sistemas de bajo pH.²¹

Para contrarrestar los efectos adversos que desencadenaría el blanqueamiento dental, se utilizan algunos agentes remineralizantes como los fluoruros, calcio, fosfatos de calcio amorfo y HAp. Sumado a esto, las investigaciones se enfocan en la búsqueda de materiales alternativos que atenúan las consecuencias colaterales.²² Recientemente, algunos informes han demostrado que la nano-HAp tiene cierto potencial para reparar el esmalte dental;²³⁻²⁵ además, sus partículas de tamaño nanométrico tienen similitud con los cristales de apatita del esmalte dental tanto en su morfología como en su estructura cristalina.²⁶

En este sentido, el potencial de remineralización y reparación de HAp se evaluó en estudios anteriores con resultados positivos.^{27,28} Sasaki et al.,²⁹ evaluaron la microdureza y micromorfología del esmalte dental sometido a tratamiento blanqueador con peróxido de hidrógeno (PH) al 7,5 %, con adición de calcio, fosfato cálcico amorfo, fluoruro de sodio (NaF) y HAp. Los resultados mostraron que el grupo PH + HAp fue capaz de reducir la pérdida de microdureza del esmalte, y se observó la deposición de estructuras cristalinas en los grupos PH + HAp y PH + NaF + HAp.

Del mismo modo, un estudio sugirió que la combinación de HAp y PH fue efectiva en el blanqueamiento dental, concluyendo que la HAp podría reducir significativamente la pérdida de microdureza del esmalte causada por el 30 % de PH y mantener la morfología de la superficie del esmalte casi sin cambios.³⁰ Además, una investigación donde se evaluaron dos sistemas de blanqueamiento casero basados en PH, con la finalidad de analizar si la adición de nano-HAp puede representar una solución confiable y segura para el blanqueamiento dental sin alterar la microestructura y dureza dental, sugirió que el agente con 6 % de PH + HAp puede recomendarse para proporcionar un tratamiento de blanqueamiento confiable, sin dañar la micromorfología y la dureza del esmalte.³¹

También se han desarrollado investigaciones donde se utilizan pastas a base de nano-HAp para disminuir el proceso de desmineralización, como en el estudio desarrollado por Gomes et al.³² donde se evaluó *in situ* el efecto de la pasta de nano-HAp antes del blanqueamiento con PH al 35 % mediante cromatografía iónica (IC) y dureza de Knoop (KHN), concluyendo que la pasta conservó el KHN, promovió la menor pérdida de iones Ca y P y un aumento de los iones F, pero no influyó en la efectividad del tratamiento de blanqueamiento. A su vez, se evaluó el efecto protector sobre la microdureza del esmalte por una pasta a base de HAp y fluoruro de sodio (Remin Pro) después de dos procedimientos blanqueadores, demostrando que el uso de la pasta aumentó significativamente los valores de microdureza del esmalte sometido al blanqueamiento.³³

Por el contrario, Kukut et al.² investigaron la composición química del esmalte sometido a blanqueamiento con agentes de consultorio a base de PH al 38 % en diferentes protocolos de aplicación con desensibilizantes, incluyendo fluoruro, fosfopéptido de caseína con calcio fosfato,

nitrate de potasio y 30 % nano-HAp. Se encontró una disminución de la microdureza en la mayoría de los grupos; sin embargo, a los 14 días hubo una recuperación de la misma, mientras que no se observaron cambios significativos, respecto a la composición química, en los niveles de Ca y P después del blanqueamiento.

En este sentido, un estudio mediante el análisis ATR-FTIR, reveló una composición similar en carbonatos y fosfatos para los agentes blanqueadores a base 10 % de PH (control), en contraste con grupos con el 6 %, 12 % y 18 % de PH mezclado con nano-HAp en diferentes proporciones. En todos los grupos, el estudio de espectroscopia de rayos X de energía dispersiva, identificó ligeros cambios en la concentración de los elementos químicos O y Ca, mientras que la relación Ca/P fue similar en comparación con el control. Sin embargo, los resultados obtenidos sugieren que la aplicación de los agentes blanqueadores comerciales probados, con una concentración de PH de hasta el 12 %, no altera la composición morfológica y química de la superficie del esmalte y mantiene su cristalinidad.¹⁹

Al respecto, algunos autores informaron que el 15 % de PH es la concentración efectiva máxima para evitar alteraciones morfológicas del esmalte. Muestran también que las concentraciones más altas no mejoran el efecto blanqueador, sino que aumentan la posibilidad de daños en el esmalte; además que, los cambios en la morfología de la superficie reducen las propiedades de dureza y aumentan la rugosidad.³⁴⁻³⁶

Existen investigaciones *in vitro*, como la de Jin et al.,³⁷ en las que la saliva artificial y el flúor no estaban presentes en la solución de almacenamiento, con la finalidad de evitar la interferencia con otros factores de remineralización, puesto que la saliva, que contiene fosfato, permite revertir los efectos generados por el proceso de blanqueamiento y jugar como agente alcalinizante.³⁸ Todo esto se sustenta en que el proceso de desmineralización y remineralización en la cavidad oral está relacionado con el grado de saturación de los fluidos orales, como la placa dental y saliva, respecto a los minerales de apatita de la estructura dentaria.²⁶

En lo que se refiere a las investigaciones *in vivo*, en un estudio se compararon los efectos sobre la remineralización del esmalte por las pastas dentales que contienen HAp y fluoruro durante 8 semanas. Al final del estudio se extrajeron algunas piezas dentarias por indicaciones médicas (previo consentimiento informado del paciente), y las superficies de los dientes se analizaron minuciosamente mediante espectroscopía. Los resultados mostraron que, después de la aplicación de una pasta de dientes que contiene HAp, se logró un recubrimiento superficial rico en fosfato de calcio en el esmalte *in vivo*, mientras que, la pasta de dientes que contiene flúor no cambió la superficie del esmalte.²⁷

Adicionalmente, estudios han destacado la capacidad de la nano-HAp para ocluir los túbulos dentinarios, y se ha demostrado que las nanopartículas de este elemento interactúan con el colágeno de la dentina desmineralizada, conduciendo así a la remineralización de la dentina.^{39,40}

EFFECTO DESENSIBILIZANTE

Uno de los principales efectos adversos del tratamiento de blanqueamiento es la sensibilidad dental reportándose un 70 % de pacientes que la padecen, convirtiéndose en una de las causas más comunes por las que el paciente no completa de forma exitosa el tratamiento.⁴¹ La sensibilidad inducida por

blanqueamiento está relacionada a las altas concentraciones del agente blanqueador, lo que genera altos niveles de subproductos liberados que se difunden a través los túbulos dentinarios.⁴² Así mismo, la sensibilidad se podría atribuir al portador de glicerina que compone la mayoría de geles blanqueadores, debido a que su naturaleza hidrofílica originaría deshidratación del tejido dental;⁴³ a su vez, está relacionado con el tiempo de aplicación del producto, un tiempo más prolongado o múltiples tratamientos pueden aumentar el riesgo de sensibilidad.¹

La sensibilidad está asociada, en algunos casos, con defectos superficiales microscópicos y poros submicroscópicos en el esmalte dental. Se sugiere que este tipo de defectos facilitan la entrada rápida del agente blanqueador hasta la pulpa, aumentando la sensibilidad. Por lo tanto, es importante contar con un producto que fomente la reparación de estos defectos microscópicos para reducir la sensibilidad.¹ Un ensayo clínico controlado no aleatorizado con 460 dientes encontró una correlación positiva entre la presencia de líneas de enquistamiento en el esmalte y sensibilidad dental, al realizar un blanqueamiento dental utilizando PH al 15 %.⁴⁴

Así mismo, es probable que la sensibilidad incómoda y dolorosa inducida por el blanqueamiento sea el resultado de una agresión pulpar por la rápida difusión de las moléculas de PH. El daño pulpar puede desencadenar una reacción inflamatoria que conduce a la liberación de factores derivados de las células.⁴¹ Para contrarrestar estos efectos, se han realizado intentos para minimizar la gravedad de la sensibilidad, como la incorporación de agentes desensibilizantes, no obstante, no se ha logrado reducir el riesgo e intensidad después del blanqueamiento.⁴⁵

Respecto a este tema, un estudio que tuvo como objetivo analizar el efecto de una pasta dental con HAp de zinc biomimético, demostró que es adecuada para personas que sufren de hipersensibilidad dentinaria, porque los síntomas subjetivos de la hipersensibilidad se redujeron, además de lograr dientes más blancos,⁴⁶ datos similares se reportaron en el estudio de Orsini et al.²⁵ Del mismo modo, un estudio piloto observacional en el que se usó un gel de cuidado bucal a base de HAp microcristalina particulada reveló que, después de 4 semanas, la sensibilidad de los participantes mejoró sustancialmente.⁴⁷

Además, se realizó una investigación *in vivo* con 26 pacientes para estudiar los cambios clínicos e histológicos en el tratamiento de blanqueamiento con varios sistemas a base de PH, más la utilización de un método de remineralización. Se observó la aparición de hiperestesia dental durante el blanqueamiento profesional en el 100 % de los casos; sin embargo, el estudio mostró que el tratamiento basado en carbonato de HAp sustituida con zinc en combinación con láser, y el uso de la pasta de dientes *sensodyne instant effect*, tuvo el mayor efecto remineralizante.⁴⁸

De igual manera, se llevó a cabo una investigación con el objetivo de comparar la cantidad de cambio de color de los dientes, la recidiva y la sensibilidad dental en pacientes sometidos a una técnica de blanqueamiento con PH al 6 %, con o sin nano-HAp al 2 %. Ambos tratamientos demostraron mejoras significativas en el color de los dientes; sin embargo, el uso de PH al 6 % con n-HA al 2 % redujo la incidencia de sensibilidad durante el tratamiento blanqueador en comparación con un agente blanqueador que no contenía n-HA.²⁸ Otro ensayo clínico, desarrollado en la misma línea, demostró que una pasta con nano-HAp se asoció con una reducción estadísticamente significativa en el número de días de sensibilidad dental experimentada durante el blanqueamiento usando PH al 7 %.⁴⁹

Por último, se ha revisado la necesidad de incorporar ensayos clínicos que evalúen la sensibilidad dental posterior al blanqueamiento, con la finalidad de recomendar protocolos de blanqueamiento que aporten buenos resultados estéticos sin daño tisular.¹⁹

EFFECTO BLANQUEADOR

El blanqueamiento motivó la investigación de otras alternativas para mejorar el tratamiento, por lo que recientemente se han desarrollado algunos materiales basados en HAp. Por ejemplo, Dabanoglu et al.,⁵⁰ evaluaron la eficacia del efecto blanqueador de diversos materiales de nano y microhidroxiapatita, debido a que estos materiales podrían reaccionar con la HAp natural dada su proximidad química a la estructura del diente; además, el material blanco, al ser aplicado como una delgada capa superficial sobre el esmalte, refleja más luz y otorga la sensación de un aumento de brillo. En términos generales, el estudio determinó que los materiales evaluados exhibieron un efecto blanqueador.

Existen algunas investigaciones donde se evalúa el cambio de color con este componente, es el caso del estudio de Jian et al.,³⁰ quienes evaluaron el efecto de la combinación de HAp y PH sobre el color, microdureza y morfología del esmalte dental humano, dando como resultado que la combinación de HAp y PH fue efectiva en el blanqueamiento dental. La HAp podría reducir significativamente la pérdida de microdureza del esmalte causada por el 30 % de PH y mantener la morfología de la superficie del esmalte casi sin cambios. Por tanto, la acción blanqueadora de los materiales de HAp se basa en la formación de una fina cubierta que se adhiere a la superficie del diente sin afectar o alterar químicamente el tejido dental más profundo.⁵

Del mismo modo, se evaluó un producto de prueba: gel para el cuidado bucal a base de HAp (15 %), resultando que el gel HAp no abrasivo mostró los valores más altos de blanqueamiento dental en comparación con un enjuague bucal con agentes blanqueadores. Por lo tanto, las partículas de HAp pueden ser adecuadas para un enfoque suave, rápido y biomimético en el blanqueamiento dental cosmético.^{31,48,52}

Así mismo, un gel con HAp biomimética como ingrediente activo mostró un aumento significativo en el efecto blanqueador, en comparación con un enjuague bucal y agua después de una aplicación de corta duración,⁵² así como una formulación blanqueadora recientemente desarrollada con HAp atribuye su mecanismo de acción a la adhesión de partículas en la superficie del esmalte, destacando que concentraciones más altas de HAp, específicamente el 10 %, mostró mayor cobertura de esmalte en comparación con el 1 y el 5 %.⁵³

Por otro lado, un estudio demostró *in vitro* e *in vivo* que la mezcla de matriz de péptidos autoensamblaje (SAPM) y HAp provocó un blanqueamiento óptico basado en la reflexión difusa de las partículas de HAp en la superficie del esmalte.⁵⁴ Sin embargo, otra investigación mostró que el efecto blanqueador de la combinación de péptidos autoensamblaje P11-4 y HAp no presentó diferencias con el agente blanqueador convencional, concluyendo que la suspensión de péptido-HAp es un blanqueador dental suave, y su adhesión al esmalte depende de la concentración.⁵⁵

Finalmente, aquellas investigaciones en las que se usaron agentes desensibilizantes como fluoruro, nitrato de potasio o HAp, después del tratamiento blanqueador o al ser mezclados con el agente blanqueador, no inhibieron el efecto blanqueador.^{2,28,32,52}

CONCLUSIÓN

La evidencia muestra que el rol de la nano-HAp como agente remineralizante, representa un potencial en la remineralización y reparación de HAp, con resultados favorables en la protección del esmalte dental. Respecto al efecto desensibilizante, pese a ser escasas las investigaciones en el tema, estas revelan beneficios en la disminución de la sensibilidad durante del tratamiento. Finalmente, el efecto aclarador es el más estudiado, y muestra que la HAp mediante la formación de una fina cubierta blanca en la superficie del esmalte dental genera el blanqueamiento. No obstante, se requieren nuevas investigaciones que contribuyan a determinar su efectividad y deriven en la recomendación de protocolos que aporten buenos resultados estéticos sin dañar los tejidos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Rosa Josefina Roncal-Espinoza
rosijo312@hotmail.com
949894027
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Perú

REFERENCIAS

1. Enax J, Epple M. Synthetic hydroxyapatite as a biomimetic oral care agent. *Oral Health Prev Dent.* 2018; 16(1): 7-19. DOI: <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a39690>
2. Kutuk ZB, Ergin E, Cakir FY, Gurgan S. Effects of in-office bleaching agent combined with different desensitizing agents on enamel. *J Appl Oral Sci.* 2018; 27. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0233>
3. Joiner A, Luo W. Tooth colour and whiteness: a review. *J Dent.* 2017; 67: S3-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.09.006>
4. Kensche A, Holder C, Basche S, Tahan N, Hannig C, Hannig M. Efficacy of a mouthrinse based on hydroxyapatite to reduce initial bacterial colonisation in situ. *Arch Oral Biol.* 2017; 80: 18-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.03.013>
5. Schlagenhauf U, Kunzelmann KH, Hannig C, May TW, Hösl H, Gratza M, et al. Impact of a non-fluoridated microcrystalline hydroxyapatite dentifrice on enamel caries progression in highly caries-susceptible orthodontic patients: a randomized, controlled 6-month trial. *J Investig Clin Dent.* 2019; 10(2): e12399. DOI: <https://doi.org/10.1111/jicd.12399>
6. Hiller KA, Buchalla W, Grillmeier I, Neubauer C, Schmalz G. In vitro effects of hydroxyapatite containing toothpastes on dentin permeability after multiple applications and ageing. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 4888. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22764-1>

7. Harks I, Jockel-Schneider Y, Schlagenhaut U, May TW, Gravemeier M, Prior K, et al. Impact of the daily use of a microcrystal hydroxyapatite dentifrice on de novo plaque formation and clinical/microbiological parameters of periodontal health. A Randomized Trial. *PloS One*. 2016; 11(7): e0160142. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160142>
8. Cieplik F, Rupp CM, Hirsch S, Muehler D, Enax J, Meyer F, et al. Ca²⁺ release and buffering effects of synthetic hydroxyapatite following bacterial acid challenge. *BMC Oral Health*. 2020; 20(1): 85. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01080-z>
9. Enax J, Fabritius HO, Fabritius-Vilpoux K, Amaechi BT, Meyer F. Modes of action and clinical efficacy of particulate hydroxyapatite in preventive oral health care: state of the art. *Open Dent J*. 2019; 13(1): 274-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1874210601913010274>
10. Chaughule RS. Dental applications of nanotechnology. Switzerland: Springer Nature; 2018.
11. Genovesi AM, Marconcini S, Lelli M, Giammarinaro E, Barone A, Covani U. In vitro comparison of three desensitizing prophylaxis pastes: a morphological analysis. *J Oral Hyg Health*. 2015; 03: 186. DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2332-0702.1000186>
12. Gillam DG. Dentine hypersensitivity. London: Springer International Publishing; 2015.
13. Carpio-Salvatierra B, da Silva KL, Favoreto MW, González C, Ordóñez MCRB, Loguercio AD, et al. Effect of an experimental desensitizer with a hydroxyapatite-capsaicin composite applied before in-office dental bleaching on hydrogen peroxide diffusion, color and surface changes. *Clin Oral Investig*. 2024; 28(12): 659. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-024-06041-2>
14. Demarco FF, Meireles SS, Masotti AS. Over-the-counter whitening agents: a concise review. *Braz Oral Res*. 2009; 23(Suppl 1): 64-70. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1806-83242009000500010>
15. Eachempati P, Kumbargere Nagraj S, Kiran Kumar Krishanappa S, Gupta P, Yaylali IE. Home-based chemically-induced whitening (bleaching) of teeth in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 12(12): CD006202. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006202.pub2>
16. Gasparri F, Schemehorn BR, Zanardi A. Efficacy of teeth whitening with a mouthwash: in vitro and in vivo approaches. *J Clin Dent*. 2018; 29(1): 13-7.
17. Bordea IR, Lucaciu PO, Crişan B, Mîrza CM, Popa D, Mesaros AŞ, et al. The influence of chromophore presence in an experimental bleaching gel on laser assisted tooth whitening efficiency. *Stud Univ Babes-Bolyai Chem*. 2016; 61(2): 215-61.
18. Azrak B, Callaway A, Kurth P, Willershausen B. Influence of bleaching agents on surface roughness of sound or eroded dental enamel specimens. *J Esthet Restor Dent*. 2010; 22(6): 391-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.2010.00372.x>
19. Orilisi G, Tosco V, Monterubbianesi R, Notarstefano V, Özcan M, Putignano A, et al. ATR-FTIR, EDS and SEM evaluations of enamel structure after treatment with hydrogen peroxide bleaching agents loaded with nano-hydroxyapatite particles. *PeerJ*. 2021; 9: e10606. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.10606>
20. Alkahtani R, Stone S, German M, Waterhouse P. A review on dental whitening. *J Dent*. 2020; 100: 103423. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103423>
21. Li Y, Shi X, Li W. Zinc-containing hydroxyapatite enhances cold-light-activated tooth bleaching treatment in vitro. *BioMed Res Int*. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6261248>
22. Llena C, Esteve I, Rodríguez-Lozano FJ, Forner L. The application of casein phosphopeptide and amorphous calcium phosphate with fluoride (CPP-ACPF) for restoring mineral loss after dental bleaching with hydrogen or carbamide peroxide: an in vitro study. *Ann Anat*. 2019; 225: 48-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2019.05.005>
23. Kunam D, Sampath V, Manimaran S, Sekar M. Effect of indigenously developed nano-hydroxyapatite crystals from chicken egg shell on the surface hardness of bleached human enamel: an in vitro study. *Contemp Clin Dent*. 2019; 10(3): 489-93. DOI: https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_810_18
24. Kavoor S, Ranjini MA, Aziz NA, Ashok HK, Nadig RR. In vitro evaluation of the effect of addition of biomaterials to carbamide peroxide on the bleaching efficacy and microhardness of enamel. *J Conserv Dent Endod*. 2024; 27(3): 310-4. DOI: https://doi.org/10.4103/jcde.jcde_310_23
25. Orsini G, Procaccini M, Manzoli L, Giuliadori F, Lorenzini A, Putignano A. A double-blind randomized-controlled trial comparing the desensitizing efficacy of a new dentifrice containing carbonate/hydroxyapatite nanocrystals and a sodium fluoride/potassium nitrate dentifrice: a new dentifrice desensitizing efficacy. *J Clin Periodontol*. 2010; 37(6): 510-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2010.01558.x>

26. Tschoppe P, Zandim DL, Martus P, Kielbassa AM. Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *J Dent.* 2011; 39(6): 430-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2011.03.008>
27. Lelli M, Putignano A, Marchetti M, Foltran I, Mangani F, Procaccini M, et al. Remineralization and repair of enamel surface by biomimetic Zn-carbonate hydroxyapatite containing toothpaste: a comparative in vivo study. *Front Physiol.* 2014; 5: 333. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00333>
28. Vano M, Derchi G, Barone A, Genovesi A, Covani U. Tooth bleaching with hydrogen peroxide and nano-hydroxyapatite: a 9-month follow-up randomized clinical trial. *Int J Dent Hyg.* 2015; 13(4): 301-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/idh.12123>
29. Sasaki RT, Catelan A, Bertoldo ES, Venâncio PC, Groppo FC, Ambrosano GMB, et al. Effect of 7.5% hydrogen peroxide containing remineralizing agents on hardness, color change, roughness and micromorphology of human enamel. *Am J Dent.* 2015; 28(5): 261-7.
30. Jiang T, Ma X, Wang Z, Tong H, Hu J, Wang Y. Beneficial effects of hydroxyapatite on enamel subjected to 30% hydrogen peroxide. *J Dent.* 2008; 36(11): 907-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2008.07.005>
31. Monterubbianesi R, Tosco V, Bellezze T, Giuliani G, Özcan M, Putignano A, et al. A Comparative evaluation of nanohydroxyapatite-enriched hydrogen peroxide home bleaching system on color, hardness and microstructure of dental enamel. *Materials (Base).* 2021; 14(11): 3072. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma14113072>
32. Gomes YSL, Alexandrino LD, Alencar CM, Alves EB, Faial KC, Silva CM. In situ effect of nanohydroxyapatite paste in enamel teeth bleaching. *J Contemp Dent Pract.* 2017; 18(11): 996-1003. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2164>
33. Scribante A, Poggio C, Gallo S, Riva P, Cuocci A, Carbone M, et al. In vitro re-hardening of bleached enamel using mineralizing pastes: toward preventing bacterial colonization. *Materials (Basel).* 2020; 13(4): 818. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma13040818>
34. Loguercio AD, Servat F, Stanislawczuk R, Mena-Serrano A, Rezende M, Prieto MV, et al. Effect of acidity of in-office bleaching gels on tooth sensitivity and whitening: a two-center double-blind randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2017; 21(9): 2811-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2083-5>
35. Grazioli G, Valente LL, Isolan CP, Pinheiro HA, Duarte CG, Münchow EA. Bleaching and enamel surface interactions resulting from the use of highly-concentrated bleaching gels. *Arch Oral Biol.* 2018; 87:157-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.12.026>
36. Rodríguez-Martínez J, Valiente M, Sánchez-Martín MJ. Tooth whitening: from the established treatments to novel approaches to prevent side effects. *J Esthet Restor Dent Off Publ Am Acad Esthet Dent Al.* 2019; 31(5): 431-40. DOI: <https://doi.org/10.1111/jerd.12519>
37. Jin J, Xu X, Lai G, Kunzelmann KH. Efficacy of tooth whitening with different calcium phosphate-based formulations. *Eur J Oral Sci.* 2013; 121(4): 382-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/eos.12063>
38. Vargas-Koudriavtsev T, Herrera-Sancho ÓA. Effect of tooth-bleaching on the carbonate concentration in dental enamel by Raman spectroscopy. *J Clin Exp Dent.* 2017; 9(1): e101-6. DOI: <https://doi.org/10.4317/jced.53145>
39. Dicle AT, Dalkılıç EE, Akyol E. Effects of experimental nanohydroxyapatite gel on enamel surface after bleaching. *Oper Dent.* 2025; 50(2): 218-28. DOI: <https://doi.org/10.2341/24-008-l>
40. Kunam D, Manimaran S, Sampath V, Sekar M. Evaluation of dentinal tubule occlusion and depth of penetration of nano-hydroxyapatite derived from chicken eggshell powder with and without addition of sodium fluoride: an in vitro study. *J Conserv Dent.* 2016; 19(3): 239-44. DOI: <https://doi.org/10.4103/0972-0707.181940>
41. Cartagena AF, Parreiras SO, Loguercio AD, Reis A, Campanha NH. In-office bleaching effects on the pulp flow and tooth sensitivity: case series. *Braz Oral Res.* 2015; 29: S1806-83242015000100223. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2015.vol29.0026>
42. Chemin K, Rezende M, Loguercio A, Reis A, Kossatz S. Effectiveness of and dental sensitivity to at-home bleaching with 4% and 10% hydrogen peroxide: a randomized, triple-blind clinical trial. *Oper Dent.* 2018; 43(3): 232-40. DOI: <https://doi.org/10.2341/16-260-c>
43. Majeed A, Farooq I, Grobler SR, Rossouw RJ. Tooth-bleaching: a review of the efficacy and adverse effects of various tooth whitening products. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015; 25(12): 891-6.
44. Özcan M, Abdin S, Sipahi C. Bleaching induced tooth sensitivity: do the existing enamel craze lines increase sensitivity? A clinical study. *Odontology.* 2014; 102(2): 197-202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10266-013-0104-7>
45. Rezende M, Coppla FM, Chemin K, Chibinski AC, Loguercio AD, Reis A. Tooth sensitivity after dental bleaching with a desensitizer-containing and a desensitizer-free bleaching gel: a systematic review and meta-analysis. *Oper Dent.* 2019; 44(2): E58-74. DOI: <https://doi.org/10.2341/17-253-l>

46. Steinert S, Zwanzig K, Doenges H, Kuchenbecker J, Meyer F, Enax J. Daily application of a toothpaste with biomimetic hydroxyapatite and its subjective impact on dentin hypersensitivity, tooth smoothness, tooth whitening, gum bleeding, and feeling of freshness. *Biomimetics* (Basel). 2020; 5(2): 17. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomimetics5020017>
47. Steinert S, Kuchenbecker J, Meyer F, Simader B, Zwanzig K, Enax J. Whitening effects of a novel oral care gel with biomimetic hydroxyapatite: a 4-week observational pilot study. *Biomimetics* (Basel). 2020; 5(4): 65. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomimetics5040065>
48. Uspenskaya OA, Trefilova OV, Shevchenko EA. Study of clinical and histological features in professional teeth whitening. *Stomatologiya* (Mosk). 2020; 99(3): 11-7. DOI: <https://doi.org/10.17116/stomat20209903111>
49. Browning WD, Cho SD, Deschepper EJ. Effect of a nano-hydroxyapatite paste on bleaching-related tooth sensitivity. *J Esthet Restor Dent*. 2012; 24(4): 268-76. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.2011.00437.x>
50. Dabanoglu A, Wood C, García-Godoy F, Kunzelmann KH. Whitening effect and morphological evaluation of hydroxyapatite materials. *Am J Dent*. 2009; 22(1).
51. Kheradmand E, Daneshkazemi A, Davari A, Kave M, Ghanbarnejad S. Effect of hydrogen peroxide and its combination with nano-hydroxyapatite or nano-bioactive glass on the enamel demineralization and tooth color: an in vitro study. *Dent Res J* (Isfahan). 2023; 20: 85.
52. Sarembe S, Enax J, Morawietz M, Kiesow A, Meyer F. In vitro whitening effect of a hydroxyapatite-based oral care gel. *Eur J Dent*. 2020; 14(3): 335-41. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714759>
53. Fabritius-Vilpoux K, Enax J, Herbig M, Raabe D, Fabritius HO. Quantitative affinity parameters of synthetic hydroxyapatite and enamel surfaces in vitro. *Bioinspired Biomim Nanobiomaterials*. 2019; 8(2): 141-53. DOI: <https://doi.org/10.1680/jbibn.18.00035>
54. Bommer C, Flessa HP, Xu X, Kunzelmann KH. Hydroxyapatite and self-assembling peptide matrix for non-oxidizing tooth whitening. *J Clin Dent*. 2018; 29(2): 57-63.
55. Hojabri N, Kaisarly D, Kunzelmann KH. Adhesion and whitening effects of P11-4 self-assembling peptide and HAP suspension on bovine enamel. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(5): 3237-47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03654-1>