

# DENTIFRÍCIO COM FLUORETO DE AMINA NA PREVENÇÃO DE CÁRIE DENTÁRIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Amine fluoride dentifrice in dental caries prevention: a literature review

Cláudio Mendes Pannuti<sup>1</sup>, Izabel Monteiro D'Hyppolito<sup>2</sup>, Laís Rueda Cruz<sup>2</sup>, Carlos Guillermo Benítez Silva<sup>3</sup>, Giuseppe Alexandre Romito<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Professor Associado do Departamento de Periodontia da FOU SP, São Paulo, Brasil

<sup>2</sup> Mestranda do programa de Pós-Graduação em Odontologia da UERJ, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>3</sup> Doutorando do programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas da FOU SP, São Paulo, Brasil

<sup>4</sup> Professor Titular do departamento de Periodontia da FOU SP, São Paulo, Brasil

Recebimento: 02/04/18 - Correção: 04/05/18 - Aceite: 07/06/18

## RESUMO

**Objetivos:** Dentifrícios com fluoreto de amina têm sido propostos como uma alternativa superior a outros fluoretos devido à sua estrutura molecular. Assim, o objetivo dessa revisão foi descrever o mecanismo de ação dos dentifrícios contendo fluoreto de amina, assim como seu papel dentro dos processos de remineralização e a avaliação da sua eficácia clínica na prevenção da cárie dentária.

**Material e métodos:** Dois investigadores pesquisaram de forma independente as bases de dados eletrônicas MEDLINE e EMBASE, sem restrição de data. Foram incluídos apenas estudos *in vitro*, *in situ* ou ensaios clínicos controlados. Após a leitura dos textos, foi feita a extração de dados. A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos foi realizada pelos mesmos investigadores.

**Resultados:** Estudos *in vitro* e *in situ* mostraram que AmF reduziu a desmineralização e promoveu remineralização, sendo que em alguns estudos a remineralização foi maior no grupo que utilizou AmF. Quatro ensaios clínicos incluídos nessa revisão sugerem que existe alguma evidência de superioridade de dentifrícios com fluoreto de amina em relação a redução de incremento de cárie, comparados com os grupos controle.

**Conclusão:** Existe evidência que dentifrícios contendo fluoreto de amina agem no processo de cárie dentária diminuindo a desmineralização, promovendo a remineralização e reduzindo a formação de lesões cavitadas.

**UNITERMOS:** Unitermos: Cremes dentais; Fluoreto; Cárie dentária. R Periodontia 2018; 28: 43-52.

## INTRODUÇÃO

Apesar do declínio na prevalência global de cárie dentária observado nas últimas décadas, a cárie não tratada ainda é o problema de saúde mais frequente no mundo, afetando cerca de 2,4 bilhões de pessoas (Kassebaum *et al.*, 2015). No Brasil, análises dos levantamentos epidemiológicos de saúde bucal realizados nas últimas décadas mostram que tem havido redução nos índices de cárie, tanto em crianças quanto em adultos (Narvai *et al.*, 2006; Nascimento *et al.*, 2013). Essa redução tem sido atribuída principalmente à incorporação dos fluoretos na água de abastecimento

público, à ampliação do uso de dentifrícios fluorados e à melhoria das condições de vida (Narvai *et al.*, 2006; Roncalli *et al.*, 2016). Mesmo assim, a cárie dentária continua sendo um dos mais importantes problemas de saúde pública no país, e, apesar de atingir indivíduos de todas as idades e níveis socioeconômicos a maior carga de doença está concentrada em grupos populacionais socialmente vulneráveis (Narvai *et al.*, 2006).

Os fluoretos são a forma iônica do elemento químico flúor. Atualmente, considera-se que o principal mecanismo de ação do flúor é local, ou seja: relacionado à sua presença e manutenção na cavidade bucal, agindo no processo de des

e remineralização dos dentes. Estudos têm mostrado que a presença constante do flúor na saliva e no fluido do biofilme dentário, em sua forma livre e solúvel, reduz a quantidade de minerais perdidos durante a desmineralização e ativa a quantidade reposta durante a remineralização (Tenuta *et al.*, 2010).

Diversos veículos, como géis, vernizes, espumas, soluções para bochecho e dentifrícios, têm sido usados com a finalidade de disponibilizar fluoretos para a cavidade bucal para o controle da cárie dentária. A escovação com dentifício fluoretado parece ser o método mais eficiente e racional, pois além de levar fluoretos para a cavidade bucal, também remove o biofilme aderido à superfície dos dentes, que é responsável tanto pelo desenvolvimento de cárie quanto de gengivite (Tenuta *et al.*, 2010).

Existe evidência científica produzida por revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos controlados que os dentifrícios fluoretados previnem a cárie dentária em crianças e adolescentes, porém apenas quando a concentração de fluoreto é igual ou superior a 1.000 ppm (Wong *et al.*, 2011). Apesar de não existir ainda evidência conclusiva, acredita-se que produtos com concentrações mais elevadas de fluoreto (por exemplo, 5.000 ppm) possam ser especialmente benéficos para indivíduos portadores de cárie radicular, uma vez que a dentina é mais solúvel do que o esmalte dentário (Cury *et al.*, 2014; Ekstrand, 2016).

Os compostos fluoretados mais utilizados nos dentifrícios são o fluoreto estanhoso (SnF<sub>2</sub>), o fluoreto de sódio (NaF), o monofluorofosfato de sódio (MFP) e o fluoreto de amina (AmF ou Olafúor). O AmF é um composto de fluoreto orgânico cujo uso bem-sucedido em dentifrícios começou no final dos anos 50. Os dentifrícios contendo fluoreto de amina são muito populares em países como Alemanha, Áustria e Suíça, onde se acredita que eles conferem maior proteção contra a cárie do que os dentifrícios à base de NaF ou MFP, os mais frequentemente utilizados em países europeus (Einwag *et al.*, 1995). A suposta superioridade do fluoreto de aminapode estar relacionada à sua estrutura molecular, pois, nesse composto, o íon fluoreto está ligado a um componente orgânico (amina), que tem uma molécula hidrofóbica (a cauda apolar) e uma parte hidrofílica (a cabeça amino polar). Essa estrutura do AmF lhe confere propriedades tensoativas e forte poder adesivo. Conseqüentemente, o fluoreto de amina consegue se espalhar rapidamente pela cavidade bucal, umidificar as superfícies dentárias e formar uma camada homogênea que reveste a superfície dos dentes. O auto-alinhamento da porção hidrofóbica para a cavidade bucal e da parte hidrofílica para a superfície dentária permitiria o acúmulo de fluoreto próximo à superfície do dente, aumentando sua

biodisponibilidade (Busscher *et al.*, 1988). O objetivo desta revisão de literatura é descrever o mecanismo de ação dos dentifrícios contendo fluoreto de amina e os seus efeitos no processo de desmineralização dentária, bem como discutir a sua eficácia na prevenção da cárie dentária em crianças e adultos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma busca na base bibliográfica MEDLINE, via PubMed, sem restrição de data e idioma. A estratégia de buscafoi: ((((((amine fluoride) OR amine fluoride[MeSH Terms]) OR AmF) OR Elmex) OR Olafur)) AND (((dental caries[MeSH Terms]) OR tooth demineralization [MeSH Terms]) OR DMF index[MeSH Terms])) AND (((toothpastes[MeSH Terms]) OR toothpaste[MeSH Terms]) OR dentifric\*). Essa estratégia foi adaptada e usada na busca por ensaios clínicos controlados relacionados à prevenção de cárie dentária na base EMBASE.

Apenas estudos *in vitro*, *in situ* ou ensaios clínicos controlados em humanos, que avaliaram dentifício com fluoreto de amina, publicados em inglês, espanhol ou português foram incluídos. No caso dos ensaios clínicos controlados, o objetivo da busca foi identificar pesquisas com indivíduos de qualquer idade e sexo, que tivessem testado dentifício com fluoreto de amina em comparação a qualquer outro dentifício (incluindo placebo) ou nenhuma intervenção, e tendo como desfecho a redução da incidência de cárie dentária medida pelo número de indivíduos com nova lesão de cárie ou pelo incremento no número médio de dentes/superfícies cariadas, perdidas ou restauradas (CPOD ou CPOS). Apenas ensaios clínicos controlados com pelo menos 12 meses de acompanhamento foram incluídos.

Dois pesquisadores treinados (IMD; LRC) realizaram de forma independente a seleção de estudos, a extração de dados e a avaliação do risco de viés. O risco de viés foi avaliado com base na ferramenta da Colaboração Cochrane (Higgins *et al.*, 2011). Assim, para cada estudo, foi avaliado se era alto, incerto ou baixo o risco de viés com relação à geração aleatória da sequência de alocação, ocultação da alocação, cegamento dos participantes, perda de seguimento e comparabilidade entre os grupos na linha de base. As divergências entre os pesquisadores em qualquer etapa do processo foram discutidas e resolvidas por consenso com o suporte de um epidemiologista experiente em revisões sistemáticas.

## RESULTADOS

Descreveremos inicialmente os resultados dos estudos *in vitro* e *in situ* sobre o mecanismo geral de ação e o efeito

remineralizante dos dentifrícios com fluoreto de amina e, em seguida, apresentaremos os resultados dos ensaios clínicos controlados que investigaram o seu efeito sobre a incidência de cárie dentária.

### 1. Mecanismo de ação do fluoreto de amina

De modo geral, a ação dos fluoretos no processo de desereminalização do esmalte depende da sua biodisponibilidade na saliva e no biofilme dentário. Por sua vez, essa biodisponibilidade depende da solubilidade do composto fluoretado e da sua adsorção à superfície do dente. Diferentes compostos fluoretados usados em dentifrícios estão associadas à diferentes concentrações salivares de fluoretos. Enquanto o fluoreto de sódio é instantaneamente dissociado na saliva, como no fluorofosfato de sódio requer hidrólise para liberação dos íons fluoreto, e o fluoreto de amina pode se ligar aos constituintes orgânicos da saliva e do biofilme e, conseqüentemente, liberar fluoreto mais lentamente que as outras duas formulações (Naumova *et al.*, 2010). De fato, em um ensaio clínico do tipo cruzado (*cross-over*) com dez voluntários adultos saudáveis em que pastas de dente com diferentes compostos (AmF, MFP e NaF) em concentrações de 250 a 1450 ppm F foram comparadas, a maior concentração salivar de fluoreto foi observada em dentifrícios com 1400 ppm de fluoreto de amina, por até 120 minutos após o uso do produto (Issa *et al.*, 2004). Além disso, em um experimento *in vitro* com 90 espécimes de pré-molares humanos testando diferentes dentifrícios, foi encontrado maior conteúdo de fluoreto na camada superficial do esmalte de dentes tratados com *Elmex* anticáries, contendo AmF (Arnold *et al.*, 2006). Por outro lado, em um estudo recente (Naumova *et al.*, 2012) não houve diferença na biodisponibilidade de fluoreto na saliva e biofilme após escovação com dentifrícios contendo AmF ou NaF. Um estudo clínico posterior do mesmo grupo (Naumova *et al.*, 2016) mostrou que as concentrações de fluoreto aumentaram drasticamente após escovação com dentifrício contendo AmF, especialmente na língua e no biofilme das faces palatinas, indicando que AmF e NaF podem ter afinidade por diferentes áreas na cavidade bucal. Outro aspecto interessante é a associação entre a concentração de AmF do dentifrício, e a biodisponibilidade de fluoreto na saliva. Ao se comparar os níveis salivares de fluoreto em crianças, após escovação com pastas de dente contendo 250 ppm, 500 ppm ou 1250 ppm de fluoreto de amina, observou-se que a concentração residual de fluoreto na saliva foi maior quando foram utilizados dentifrícios com maior concentração de AmF (Nazzal *et al.*, 2016).

Tem sido demonstrado também que dentifrícios com AmF têm a capacidade de reduzir a formação e o crescimento do

biofilme dentário. Essa capacidade pode ser explicada pelas seguintes propriedades do AmF:

1) formação de uma camada de fluoreto sobre a superfície dentária dificultando a adesão de bactérias e a formação do biofilme:

2) interação com a película salivar, bem como com parede celular das bactérias (ambas carregadas negativamente), devido à sua natureza catiônica, reduzindo a adesão das bactérias à superfície dentária;

3) efeito bactericida em função do componente amino (orgânico). De fato, estudos prévios observaram a suscetibilidade dos *S. sanguis* e *S. Sobrinus*, tanto na forma planctônica como em biofilme, ao AmF (Embleton *et al.*, 1998; Shani *et al.*, 2000). Estudos *in vitro* mais recentes confirmam essas propriedades mostrando, por exemplo, que o AmF pode interagir com a parede celular de bactérias por meio de interação eletrostática e se adsorver à película salivar, afetando a adesão inicial das bactérias e reduzindo a viabilidade de microrganismos no biofilme (van der Mei *et al.*, 2008). Por sua vez, um estudo *in vitro* com um modelo de biofilme polimicrobiano mostrou um efeito marginal do AmF na viabilidade bacteriana, porém um efeito inibitório claro na atividade metabólica do biofilme (Exterkate *et al.*, 2010). Foi testado ainda, *in vitro*, o efeito do dentifrício com AmF na formação do biofilme, em comparação a diferentes produtos com atividade antimicrobiana. Observou-se que o dentifrício que continha maiores concentrações de AmF proporcionou a maior redução de formação de biofilme (Brambilla *et al.*, 2014).

### 2. Estudos *in vitro* ou *in situ* sobre o poder remineralizante dos dentifrícios com AmF

Supõe-se que o AmF proporcione maior remineralização do que outros compostos fluoretados devido à sua maior capacidade de se aderir à superfície dentária e liberar fluoretos lentamente, o que proporcionaria maior tempo de ação remineralizante. Sete artigos *in vitro* ou *in situ* sobre o efeito de AmF na remineralização dentária foram identificados na busca bibliográfica realizada (Tabela 1). Em todos os estudos o tratamento com AmF reduziu a desmineralização e promoveu remineralização. Nos estudos de Altenburger *et al.* (2009), Ten Cate *et al.* (2008) e Arnold *et al.* (2006), a remineralização foi maior no grupo que utilizou AmF, quando comparado com os demais dentifrícios. Por sua vez, o estudo de Wierichs *et al.* (2017) mostrou maior remineralização após tratamento com AmF e NaF, em relação aos demais dentifrícios fluorados. Pode-se observar uma tendência de maior remineralização e de menor desmineralização quando maiores concentrações de flúor são utilizadas (Ten Cate *et al.*, 2008; Altenburger *et al.*, 2009; Naumova *et al.*, 2012).

TABELA 1 – ESTUDOS *IN VITRO* OU *IN VIVO* SOBRE REMINERALIZAÇÃO DENTÁRIA APÓS TRATAMENTO COM FLUORETO DE AMINA/FLUORETO

Publicação	Delineamento	Intervenções	Desfecho	Resultado
Arnold <i>et al.</i> , 2006	Estudo <i>in vitro</i> com pré-molares humanos extraídos.	Dentes imersos em slurries de dentifícios contendo placebo, AmF (Elmex Anticáries), AmF (Elmex Sensitive), fluoreto de sódio (Blend-a-med Complete) e monofluorofosfato de sódio (Colgate GRF).	Remineralização avaliada por microscopia polarizada de luz e análise quantitativa de energia dispersiva	Houve maior remineralização do corpo da lesão após uso de Elmex Anticáries, Elmex Sensitive e Colgate GRF. Foi observado maior conteúdo de cálcio no grupo Elmex Anticáries.
Ten Cate <i>et al.</i> , 2008	Estudo <i>in vitro</i> com dentes bovinos. Modelo de ciclagens de pH	Imersão em soluções com 0, 500, 1500, 5000 ppm de NaF ou AmF	Ganho e perda mineral avaliado pela mudança no conteúdo de Cálcio nas soluções e por microrradiografia transversal	Tratamento com 5000 ppm F aumentou remineralização e inibiu desmineralização. Houve pequenas diferenças a favor de AmF.
Altenburger <i>et al.</i> , 2009	Ensaio clínico randomizado, cruzado, <i>in situ</i> . Uso de próteses contendo blocos de esmalte bovino	Aplicação de fluidos contendo 0,5% AmF, 1% AmF ou placebo	Ganho mineral e redução da profundidade da lesão, avaliada por microrradiografia transversal	Ganho de mineral foi maior após tratamento com fluidos com AmF. A remineralização foi maior após tratamento com 1% AmF
Lahejiet <i>et al.</i> , 2010	Ensaio clínico randomizado, cruzado, <i>in situ</i> . Uso de próteses contendo blocos de esmalte e dentina bovinos.	Escovação (2Xs/dia) com dentifício com 1.400 ppm de AmF e enxague (1X/dia) com 250 ppm de AmF/NaF) ou placebo	Perda óssea mineral avaliada por microrradiografia transversal	Ganho mineral foi maior no grupo que usou enxaguatório com AmF/NaF.
Ekambaram 2011	Estudo <i>in vitro</i> com dentes humanos decíduos. Modelo de ciclagens de pH	Tratamento com slurries de dentifícios com 500 ppm AmF, 500 ppm MFP, 500 ppm MFP e xilitol, ou 500 ppm NaF.	Profundidade da lesão avaliada por microscopia de luz polarizada e microrradiografia.	Tratamento com 500 ppm NaF promoveu remineralização (redução da profundidade da lesão). Dentifícios com AmF, MFP e MFP com xilitol desaceleraram a progressão da desmineralização.
Naumova <i>et al.</i> , 2012	Estudo <i>in vitro</i> com dentes humanos extraídos. Modelo de ciclagens de pH	Tratamento com soluções com 100, 10 e 0.1 ppm de AmF	Extensão da camada superficial e do corpo da lesão medido com microscópio de luz polarizada.	Remineralização do corpo da lesão após tratamento com 100 ppm de AmF. A extensão do corpo da lesão foi menor com maiores concentrações de flúor.
Wierichset <i>et al.</i> , 2017	Estudo <i>in vitro</i> com dentes bovinos. Modelo de ciclagens de pH.	Escovação (2Xs/dia) com slurries de dentifícios de AmF (1400 ppm F), NaF (1450 ppm F), SnF2/NaF (1100 ppm F/350 ppm F), e sem flúor	Ganho e perda mineral avaliado por microrradiografia transversal	Dentifícios com AmF e NaF induziram ganho mineral significativo, comparado com os demais

F, Fluoreto; AmF, fluoreto de amina; NaF, fluoreto de sódio; MFP, monofluorofosfato de sódio.

TABELA 2 – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS SOBRE PREVENÇÃO DE CÁRIE COM DENTIFRÍCIO CONTENDO FLUORETO DE AMINA INCLuíDOS

Estudo, País	Duração total do acompanhamento	Número de participantes no início do estudo ( $N_i$ ) e número de participantes analisados ( $N_f$ ) por período de acompanhamento <sup>a</sup>	Idade dos participantes em anos e experiência de cárie no início do estudo (CPOS ou CPOD)	Composto fluoretado e abrasivo usados no dentifrício (Grupo teste)	Composto fluoretado e abrasivo usados no dentifrício (Grupo controle)
Marthaler 1968 Suíça	7 anos	$N_i = 959$ $N_{f=343}$ (3 anos); $N_{f=213}$ (7 anos).	6 a 9 anos CPOS Controle = 3,19 CPOS Teste = 3,45  11 a 14 anos CPOS Controle = 19,34 CPOS Teste = 18,50	AmF 242 (0,025 % F) mais AmF 297 (0,1 %F) com Metafosfato insolúvel.	Sem Fluoreto com Metafosfato insolúvel.
Marthaler 1974 Suíça	6 anos	$N_i = 161$ $N_f = 109$	7,48 anos <sup>b</sup> (grupo teste); 7,52 anos <sup>b</sup> (grupo controle) CPOD Controle = 1,81 CPOD Teste = 1,74	AmF 242 (0,025 % F) mais AmF 297 (0,1 %F) com Metafosfato insolúvel (ELMEX <sup>®</sup> ).	Sem fluoreto. Metafosfato insolúvel.
Ringelberg 1979 Estados Unidos	30 meses	$N_i = 739$ $N_f = 542$ (18 meses); $N_f = 462$ (30 meses).	11 anos <sup>b</sup> CPOS Teste = 4,16 CPOS Controle/ Placebo = 4,37 CPOS Controle/ SnF <sub>2</sub> = 4,40	Dois fluoretos de amina não especificados (1250 ppm F). Abrasivo não informado.	Sem fluoreto (abrasivo não informado) ou SnF <sub>2</sub> (1000 ppm F) com Pirofosfato de cálcio (CREST <sup>®</sup> ).
Cahen 1982 França	3 anos	$N_i = 2.500$ $N_f = 2.008$	7,02 anos <sup>b</sup> Experiência de cárie dos participantes no início do estudo não informada.	AmF 1,97% (0,15% F) com Metafosfato de sódio insolúvel.	Sem fluoreto com Metafosfato de sódio insolúvel. Ou MFP 1,14% (0,15% F) com Carbonato de cálcio, sódio e silicatos de alumínio.

CPOS = número médio de superfícies restauradas, cariadas e extraídas por cárie; CPOD = número médio de dentes restaurados, cariados e extraídos por cárie; AmF = fluoreto de amina, F = fluoreto, MFP = monofluorofosfato de sódio, SnF<sub>2</sub> = fluoreto estano

<sup>a</sup>Número de participantes apresentados na tabela refere-se à soma dos indivíduos alocados nos grupos de interesse para esta revisão: controle (dentifrício placebo ou com outro composto fluoretado) e teste (dentifrício com AmF).

<sup>b</sup>Média de idade

### 3. Ensaio clínico controlado sobre o efeito dos dentifrícios com AmF na prevenção de cárie dentária

A busca por ensaios clínicos controlados avaliando a redução da incidência de cárie com o uso de dentifrício contendo AmF identificou 6 artigos (Marthaler, 1965, 1968, 1974; Ringelberg *et al.*, 1978; Ringelberg *et al.*, 1979; Cahen *et al.*, 1982) relatando os resultados de 4 estudos, nos quais 2.886 indivíduos foram analisados. Os participantes foram

crianças ou adolescentes, com idade inicial variando entre 6 e 14 anos, e o dentifrício foi utilizado para a escovação dos dentes em casa, sem supervisão. Em todos os estudos o dentifrício com AmF foi comparado a um dentifrício placebo, sem fluoreto. Em dois estudos houve também um grupo que recebeu dentifrício com outro composto fluoretado (MFP ou SnF<sub>2</sub>). Foram registradas apenas lesões de cárie em dentina e, em um dos estudos (Marthaler, 1974), dentes e superfícies



extraídas por cárie não foram computados no cálculo de CPOD e CPOS, respectivamente. Não foram relatados possíveis efeitos colaterais. Em um estudo (Ringelberg *et al.*, 1979), 25% da amostra respondeu a um questionário sobre o sabor do dentifrício e, desses, 64,7% declararam ter gostado do sabor do dentifrício com AmF. A tabela 2 destaca as características principais dos estudos incluídos.

Nenhum dos estudos foi considerado como tendo baixo risco de viés em todos os aspectos analisados. Contudo, em todos houve cegamento dos examinadores, em 3 (Marthaler, 1965, 1968, 1974; Ringelberg *et al.*, 1978; Ringelberg *et al.*, 1979) a experiência de cárie dos grupos teste e controle foi semelhante no início do estudo e em 3 (Marthaler, 1974; Ringelberg *et al.*, 1978; Ringelberg *et al.*, 1979; Cahen *et al.*, 1982) houve cegamento dos participantes. Alto risco de viés foi identificado apenas no item “dados incompletos ou ausentes” em 3 estudos (Marthaler, 1965, 1968, 1974; Ringelberg *et al.*, 1978; Ringelberg *et al.*, 1979), em função da elevada atrição: o percentual de perdas variou de 26,7% (Ringelberg *et al.*, 1978) a 77,8% (Marthaler, 1968). Em dois estudos a randomização pareceu ter sido corretamente realizada (Marthaler, 1965, 1968; Ringelberg *et al.*, 1978; Ringelberg *et al.*, 1979). Nos demais não se dispunha de informação suficiente para realizar o julgamento. O mesmo ocorreu com a ocultação da alocação em que o risco de viés foi considerado incerto para todos os estudos.

Em três estudos, com acompanhamento entre 3 e 7 anos, foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o incremento de cárie no grupo que recebeu dentifrício com AmF e o grupo que recebeu dentifrício placebo, a favor do dentifrício com AmF (Marthaler, 1965, 1968, 1974; Cahen *et al.*, 1982). Um desses estudos também testou um dentifrício com MFP. A redução percentual de cárie em relação ao placebo foi de 7% e 20% (CPOD) e de 5% e 21% (CPOS) com o MFP e o AmF, respectivamente (Cahen *et al.*, 1982). Em outro estudo, com avaliações realizadas após 18 e 30 meses, não houve diferença estatisticamente significativa entre os incrementos de cárie observados com os dentifrícios contendo AmF e SnF<sub>2</sub> e o dentifrício placebo (Ringelberg *et al.*, 1978; Ringelberg *et al.*, 1979). A Tabela 3 mostra os resultados detalhados por período de acompanhamento e o tipo de intervenção no grupo controle em cada ensaio clínico incluído.

## DISCUSSÃO

Esta revisão de literatura mostra que dentifrícios com fluoreto de amina têm a capacidade de interferir no processo de desmineralização e remineralização dentária. Nesse método a desmineralização é reduzida enquanto a

remineralização é promovida através de diversos mecanismos, sendo também capazes de promover a redução da incidência de cárie dentária quando usados na escovação dos dentes por crianças e adolescentes no domicílio.

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão mostram maior biodisponibilidade de flúor após a escovação com dentifrício com AmF (Issa *et al.*, 2004; Arnold *et al.*, 2006). Há também uma tendência de se observar maiores concentrações de flúor na saliva após uso de produtos com maiores concentrações de AmF (Issa *et al.*, 2004; Nazzal *et al.*, 2016), sendo que a maior retenção de flúor foi observada com produtos contendo 1450ppm F, concentração esta encontrada na maior parte dos dentifrícios de AmF comercializados.

Com relação à remineralização, a avaliação dos dois estudos *in situ* e dos seis estudos *in vitro* mostrou que produtos com AmF têm a propriedade de reduzir a desmineralização e promover a remineralização. Foi observada uma tendência de maior remineralização após utilização de AmF, quando comparado com os demais produtos fluoretados (Ten Cate *et al.*, 2008; Altenburger *et al.*, 2009; Wierichs *et al.*, 2017). Também foi possível observar uma tendência de maior remineralização e menor desmineralização quando maiores concentrações de AmF são utilizadas (Ten Cate *et al.*, 2008; Altenburger *et al.*, 2009; Naumova *et al.*, 2012), corroborando os resultados de estudos com outros dentifrícios fluoretados (Tenuta *et al.*, 2010; Wong *et al.*, 2011).

Uma revisão Cochrane que incluiu 74 ensaios clínicos randomizados ou quase-randomizados testando dentifrícios com diferentes compostos fluoretados concluiu que, em 3 anos, o uso de dentifrícios fluoretados permite reduzir o CPOS de crianças e adolescentes em 24% em média (Marinho *et al.*, 2003). Nos estudos incluídos nesta revisão, em que a diferença entre os incrementos de cárie nos grupos AmF e placebo foram estatisticamente significantes, a redução percentual do CPOS no grupo teste em relação ao controle (fração prevenida) variou entre 19,7% e 32,4%. Assim, ainda que nenhum estudo incluído nesta revisão tenha sido considerado como tendo baixo risco de viés, o efeito protetor contra a cárie dentária conferido pelos dentifrícios à base de AmF que foi observado encontra-se no patamar esperado. Na comparação indireta com dentifrícios contendo outros compostos fluoretados, observou-se superioridade do AmF em relação ao MFP (Cahen *et al.*, 1982). Entretanto, no estudo em que esse resultado foi encontrado, apesar dos dois dentifrícios possuírem a mesma concentração de fluoreto, o produto com MFP continha abrasivo à base de cálcio em sua formulação. Como esse tipo de abrasivo é capaz de interferir com a solubilidade do MFP, a efetividade do produto à base de MFP deve ter sido comprometida (Cury

*et al.*, 2014). Hoje em dia, dentifrícios com MFP e abrasivos à base de cálcio costumam ser produzidos com 1.450 ppm de F para que, mesmo que se formem compostos insolúveis no interior do tubo, uma quantidade suficiente de F permaneça

biodisponível e o efeito cariostático do dentifrício não seja reduzido (Ricomini Filho *et al.*, 2012). Apesar de já se saber que uma maior concentração de F no dentifrício está associada a uma maior proteção contra a cárie, a influência do tipo de

**TABELA 3 - RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS SOBRE PREVENÇÃO DE CÁRIE COM DENTIFRÍCIO CONTENDO FLUORETO DE AMINA, DE ACORDO COM OS PERÍODOS DE ACOMPANHAMENTO E TIPO INTERVENÇÃO NO GRUPO CONTROLE.**

Estudo, ano (Faixa etária no início do estudo)	Número de participantes analisados em cada período de seguimento	Medida de desfecho	Incremento de cárie dentária	
			Grupo Teste Média (dp)	Grupo Controle Média (dp)
Marthaler, 1968 (6-9 anos)  (11-14 anos)  (6-9 anos) <sup>a</sup>	3 anos de seguimento Nt= 145 Nc (dentifrício sem F) = 124	CPOD CPOS	2,57 (2,13) 5,31 (3,75)	3,81 (2,65)* 7,71 (4,70)*
	Nt= 42 Nc (dentifrício sem F) = 32	CPOD CPOS	5,12 (3,04) 11,33 (7,59)	6,22 (3,18) 15,25 (8,55)*
	7 anos de seguimento Nt= 114 Nc (dentifrício sem F) = 99	CPOD CPOS	8,21 (4,08) 16,08 (9,60)	11,39 (4,84)* 23,79 (12,79)*
Marthaler, 1974 (6-9 anos)	6 anos de seguimento Nt= 50 Nc (dentifrício sem F) = 59	COD COS Número de participantes com nova lesão de cárie (n)	3,26 (2,64) 5,62 (5,46) 37	4,88 (3,09)* 8,39 (5,77)* 54
Ringelberg, 1979  (média de idade 11 anos)	18 meses de seguimento Nt=219 Nc (dentifrício sem F) = 108	CPOD CPOS	2,13 (2,37) <sup>a</sup> 3,82 (4,29) <sup>a</sup>	2,42 (2,28) <sup>b</sup> 4,33 (4,26) <sup>b</sup>
	Nc (dentifrício SnF <sub>2</sub> ) = 215	CPOD CPOS	2,13 (2,37) <sup>a</sup> 3,82 (4,29) <sup>a</sup>	2,10 (2,35) <sup>b</sup> 3,70 (4,25) <sup>b</sup>
	30 meses de seguimento Nt= 186 Nc (dentifrício sem F) = 92	CPOD CPOS	2,81 (2,86) 5,12 (6,00)	3,31 (3,07) 5,99 (6,81)
	Nc (dentifrício SnF <sub>2</sub> ) = 184	CPOD CPOS	2,81 (2,86) 5,12 (6,00)	2,92 (2,98) 5,14 (5,70)
Cahen, 1982 (6-8 anos)	3 anos de seguimento Nt= 668 Nc (dentifrício sem F) = 708	CPOD CPOS	1,45 (0,05) 3,25 (0,12)	1,78 (0,13)* 4,05 (0,13)*
	Nc (dentifrício MFP) = 632	CPOD CPOS	1,45 (0,05) 3,25 (0,12)	1,72 (0,05) 3,85 (0,13)

Nt=número de participantes analisados no grupo teste; Nc= número de participantes analisados no grupo controle; CPOD= número médio de dentes cariados, perdidos por cárie ou restaurados; CPOS= número médio de superfícies cariadas, perdidas por cárie ou restauradas; COD= número médio de dentes cariados, ou restaurados; COS= número médio de superfícies cariadas ou restauradas; F= fluoreto; MFP= monofluorofosfato de sódio; SnF<sub>2</sub>= fluoreto estano.

\* diferença estatisticamente significativa entre grupo teste e grupo controle; p<0,05

<sup>a</sup> no acompanhamento de 7 anos foram examinados apenas os participantes que tinham de 6 a 9 anos no início do estudo.

<sup>b</sup> valores ajustados para nível inicial de cárie, raça, sexo e examinador

composto fluoretado sobre o tamanho desse efeito protetor ainda precisa ser melhor investigada (Marinho *et al.*, 2003). Também não se sabe se a redução na incidência de cárie com o uso de domiciliar de pasta de dentes com AmF que foi observada nos dentes permanentes de indivíduos jovens também ocorreria em indivíduos mais velhos, portadores de cárie radicular. Essa hipótese merece ser testada em ensaios clínicos controlados randomizados bem desenhados.

## CONCLUSÃO

Existe evidência proveniente de estudos *in vitro* e *in situ* e de ensaios clínicos controlados que dentifícios contendo fluoreto de amina agem no processo de cárie dentária diminuindo a desmineralização, promovendo a remineralização e reduzindo a formação de lesões cavitadas nas superfícies dos dentes permanentes de crianças e adolescentes.

## ABSTRACT

**Objective:** Amine fluoride dentifrices have been proposed as a superior alternative to other fluorides because of its molecular structure. Thus, the aim of this review was to describe the mechanism of action of toothpastes containing amino fluorides, its effect in the remineralisation process and the evaluation of its clinical efficacy in the prevention of dental caries.

**Material and methods:** A research in MEDLINE and EMBASE was conducted independently by two researchers with no date restriction. *In vitro*, *in situ* or randomized controlled trials were included. After text reading data extraction was conducted. Risk of bias assessment was performed for the randomized trials.

**Results:** *In vitro* and *in situ* studies observed that AmF reduced demineralization and increased remineralization. In some studies, AmF promoted greater remineralization than the other treatments. Four randomized trials included in this review suggest that there is some evidence of superiority of the amine fluoride dentifrices in the reduction of caries increment, when compared to control groups.

**Conclusion:** There is evidence that suggest that toothpastes containing amino fluoride have an impact on the process of dental caries, reducing demineralization, promoting remineralisation and reducing the formation of carious lesions.

**UNITERMS:** Toothpastes; Fluorides; Dental caries.

## Agradecimentos

Os autores desejam agradecer à Profa. Branca Heloisa de

Oliveira pelo suporte na resolução das discordâncias durante o processo de identificação, avaliação quanto à elegibilidade, extração de dados e avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos controlados incluídos nesta revisão. Os autores também agradecem à Latin American Oral Health Association (LAOHA) pelo suporte a realização desta pesquisa.



**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1- Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global Burden of Untreated Caries: A Systematic Review and Metaregression. *J Dent Res* 2015;94:650-658.
- 2- Narvai PC, Frazao P, Roncalli AG, Antunes JL. [Dental caries in Brazil: decline, polarization, inequality and social exclusion]. *Rev Panam Salud Publica* 2006;19:385-393.
- 3- Nascimento S, Frazao P, Bousquat A, Antunes JL. [Dental health in Brazilian adults between 1986 and 2010]. *Rev Saude Publica* 2013;47 Suppl 3:69-77.
- 4- Roncalli AG, Sheiham A, Tsakos G, Araújo-Souza GC, Watt RG. Social Factors Associated with the Decline in Caries in Brazilian Children between 1996 and 2010. *Caries Res* 2016;50:551-559.
- 5- Tenuta LM, Cury JA. Fluoride: its role in dentistry. *Braz Oral Res* 2010;24 Suppl 1:9-17.
- 6- Wong MC, Clarkson J, Glenny AM, Lo EC, Marinho VC, Tsang BW, *et al.* Cochrane reviews on the benefits/risks of fluoride toothpastes. *J Dent Res* 2011;90:573-579.
- 7- Cury JA, Tenuta LM. Evidence-based recommendation on toothpaste use. *Braz Oral Res* 2014;28 Spec no. 1:1-7.
- 8- Ekstrand KR. High Fluoride Dentifrices for Elderly and Vulnerable Adults: Does It Work and if So, Then Why? *Caries Res* 2016;50 Suppl 1:15-21.
- 9- Einwag J, Hellwig E, Hotz P, Stadler P. The relative caries-inhibiting efficacy of amine fluoride and sodium fluoride in compatible dentifrices--results of a consensus conference. *Quintessence Int* 1995;26:707-713.
- 10- Busscher HJ, Uyen HM, De Jong HP, Arends J, Kip GA. Adsorption of aminefluorides on human enamel. *J Dent* 1988;16:166-171.
- 11- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, ed Version 5.1.0 [updated March 2011]. London: John Wiley & Sons 2011.
- 12- Naumova EA, Gaengler P, Zimmer S, Arnold WH. Influence of individual saliva secretion on fluoride bioavailability. *The open dentistry journal* 2010;4:185-190.
- 13- Issa AI, Toumba KJ. Oral fluoride retention in saliva following toothbrushing with child and adult dentifrices with and without water rinsing. *Caries Res* 2004;38:15-19.
- 14- Arnold WH, Dorow A, Langenhorst S, Gintner Z, Banoczy J, Gaengler P. Effect of fluoride toothpastes on enamel demineralization. *BMC Oral Health* 2006;6:8.
- 15- Naumova EA, Kuehnl P, Hertenstein P, Markovic L, Jordan RA, Gaengler P, *et al.* Fluoride bioavailability in saliva and plaque. *BMC Oral Health* 2012;12:3.
- 16- Naumova EA, Dickten C, Jung R, Krauss F, Rubesamen H, Schmutzsch K, *et al.* Dynamics of Fluoride Bioavailability in the Biofilms of Different Oral Surfaces after Amine Fluoride and Sodium Fluoride Application. *Sci Rep* 2016;6:18729.
- 17- Nazzal H, Duggal MS, Kowash MB, Kang J, Toumba KJ. Comparison of residual salivary fluoride retention using amine fluoride toothpastes in caries-free and caries-prone children. *Eur Arch Paediatr Dent* 2016;17:165-169.
- 18- Embleton JV, Newman HN, Wilson M. Influence of growth mode and sucrose on susceptibility of *Streptococcus sanguis* to amine fluorides and amine fluoride-inorganic fluoride combinations. *Applied and environmental microbiology* 1998;64:3503-3506.
- 19- Shani S, Friedman M, Steinberg D. The anticariogenic effect of amine fluorides on *Streptococcus sobrinus* and glucosyltransferase in biofilms. *Caries Res* 2000;34:260-267.
- 20- van der Mei HC, Engels E, de Vries J, Busscher HJ. Effects of amine fluoride on biofilm growth and salivary pellicles. *Caries Res* 2008;42:19-27.
- 21- Exterkate RA, Crielaard W, Ten Cate JM. Different response to amine fluoride by *Streptococcus mutans* and polymicrobial biofilms in a novel high-throughput active attachment model. *Caries Res* 2010;44:372-379.
- 22- Brambilla E, Ionescu A, Cazzaniga G, Edefonti V, Gagliani M. The influence of antibacterial toothpastes on in vitro *Streptococcus mutans* biofilm formation: a continuous culture study. *Am J Dent* 2014;27:160-166.
- 23- Altenburger MJ, Schirrmeyer JF, Lussi A, Klasser M, Hellwig E. In situ fluoride retention and remineralization of incipient carious lesions after the application of different concentrations of fluoride. *Eur J Oral Sci*. 2009 Feb;117:58-63.
- 24- ten Cate JM, Buijs MJ, Miller CC, Exterkate RA. Elevated fluoride products enhance remineralization of advanced enamel lesions. *J Dent Res*. 2008;87(10):943-7.
- 25- Wierichs RJ, Kogel J, Lausch J, Esteves-Oliveira M, Meyer-Lueckel H. Effects of Self-Assembling Peptide P11-4, Fluorides, and Caries Infiltration on Artificial Enamel Caries Lesions in vitro. *Caries Res*. 2017;51:451-9.
- 26- Laheij AMGA, van Strijp AJP, van Loveren C. In situ remineralisation of enamel and dentin after the use of an amine fluoride mouthrinse in addition to twice daily brushings with amine fluoride toothpaste. *Caries Res*. 2010;44:260-6.
- 27- Ekambaram M, Itthagaran A, King NM. Comparison of the remineralizing potential of child formula dentifrices. *Int J Paediatr Dent*. 2011;21:132-40.
- 28- Marthaler TM. The caries-inhibiting effect of amine fluoride dentifrices in children during three years of unsupervised use. *Br Dent J* 1965;119:153-163.

- 29- Marthaler TM. Caries-inhibition after seven years of unsupervised use of an amine fluoride dentifrice. *Br Dent J* 1968;124:510-515.
- 30- Marthaler TM. Caries-inhibition by an amine fluoride dentifrice results after 6 years in children with low caries activity. *Helvetica odontologica acta* 1974;18:Suppl 8:35-44.
- 31- Ringelberg ML, Webster DB Jr, Dixon DO. Effects of an amine fluoride dentifrice and mouthrinse on the dental caries of school children after 18 months. *The Journal of preventive dentistry* 1978;5:26-30.
- 32- Ringelberg ML, Webster DB, Dixon DO, LeZotte DC. The caries-preventive effect of amine fluorides and inorganic fluorides in a mouthrinse or dentifrice after 30 months of use. *J Am Dent Assoc* 1979;98:202-208.
- 33- Cahen PM, Frank RM, Turlot JC, Jung MT. Comparative unsupervised clinical trial on caries inhibition effect of monofluorophosphate and amine fluoride dentifrices after 3 years in Strasbourg, France. *Community Dent Oral Epidemiol* 1982;10:238-241.
- 34- Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002278.
- 35- Ricomini Filho AP, Tenuta LM, Fernandes FS, Calvo AF, Kusano SC, Cury JA. Fluoride concentration in the top-selling Brazilian toothpastes purchased at different regions. *Braz Dent J* 2012;23:45-48.

Endereço para correspondência:

Cláudio Mendes Pannuti

E-mail: pannuti@usp.br

Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Av. Lineu Prestes, 2227

Cidade Universitária – São Paulo – SP – Brasil

CEP: 05508-000