

Efeito anticárie do flúor associado ao trimetafosfato de sódio

Recebido em: mar/2016

Aprovado em: abr/2016

Caroline Scholz - Cirurgião-Dentista

Renata Schlesner de Oliveira - Mestre -
Professora de Odontologia da Faculdade
da Serra Gaúcha

Michele Baffi Diniz - Doutora - Pro-
fessora assistente I de Odontologia da
Universidade Cruzeiro do Sul

Adrian Lussi - Doutor - Paediatric Den-
tistry, University of Bern, Suíça

Jonas Almeida Rodrigues - Doutor
- Professor adjunto da Faculdade de
Odontologia da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul (UFRGS)

Autor de correspondência:
Jonas de Almeida Rodrigues - UFRGS
Rua Ramiro Barcelos, 2492
Bairro Santa Cecília - Porto Alegre - RS
90035-003
Brasil
jorodrigues@ufrgs.br

Anticaries effect of fluoride associated with sodium trimetaphosphate

RESUMO

Objetivo: Estudar o efeito anticárie da adição de trimetafosfato de sódio (TMP) aos compostos fluoretados (dentifrícos, vernizes e soluções) para prevenção e tratamento de lesões de cárie através de uma revisão de literatura. Materiais e Métodos: Foram selecionados artigos de pesquisa e revisões sistemáticas da literatura mais relevantes sobre o assunto publicados na língua inglesa, desde 1968 até 2015, pesquisados no PubMed. As palavras-chave utilizadas foram: trimetafosfato de sódio, cárie dentária e fluoretos. Resultados: Foram apresentados os principais resultados de trabalhos de pesquisa sobre o TMP quando associado aos dentifrícos, vernizes e soluções para bochechos e estudos clínicos longitudinais. Conclusão: Os estudos in vitro e in situ mostram que o trimetafosfato de sódio pode potencializar a eficácia do flúor na prevenção e tratamento da cárie dentária, porém ainda faltam estudos para entender o mecanismo de ação do TMP, além de estudos clínicos para comprovar sua eficácia e indicação.

Descritores: compostos de sódio; polifosfatos; cárie dentária; fluoretos; compostos de flúor

ABSTRACT

Objective: The aim of this work was to study the anticaries effect of adding sodium trimetaphosphate (TMP) to fluoride compounds (toothpastes, varnishes and mouthrinse) for prevention and treatment of caries lesions with a review of the literature. Materials and Methods: The most relevant research articles and systematic reviews on the subject published in English, were selected from 1968 to 2015, browsed on Pubmed. The keywords used were: sodium trimetaphosphate, dental caries and fluorides. Results: The main results of research articles on the TMP associated with dentifrices, varnishes and mouthrinses and longitudinal clinical studies were presented. Conclusion: In situ and in vitro studies have shown that TMP might increase the effectiveness of fluoride in the prevention and treatment of caries, but there are few studies that explain its mechanism of action, as well as clinical studies to demonstrate its anticaries effect and indication.

Descriptors: sodium compounds; polyphosphates; dental caries; fluorides; fluorine compounds

RELEVÂNCIA CLÍNICA

Este trabalho poderá contribuir para que o Cirurgião-Dentista tenha conhecimento sobre as pesquisas que estão sendo desenvolvidas envolvendo a adição de trimetafosfato de sódio a compostos fluoretados e seu efeito anticárie.

INTRODUÇÃO

A prevalência da cárie dentária tem diminuído ao longo do tempo devido ao uso de flúor em veículos como a água de abastecimento público, dentifrícios, vernizes e soluções para bochecho.¹ O flúor atua como um auxiliar importante na manutenção do equilíbrio mineral dos dentes, atuando diretamente sobre a dinâmica do processo des-remineralização, inibindo a desmineralização, promovendo a remineralização, e a formação de fluoreto de cálcio.¹ Uma revisão sistemática da literatura confirmou os benefícios do uso do dentifrício fluoretado para prevenção de lesões de cárie em crianças e adolescentes em comparação ao placebo (sem flúor). Porém, estes dados são significativos para dentifrícios com concentrações de fluoreto igual ou superior a 1000 ppm.²

Assim, alguns estudos têm sido realizados para avaliar a possibilidade de se potencializar o efeito anticárie dos dentifrícios fluoretados através da adição de sais de fosfato.³⁻⁵ Os resultados demonstram eficácia desta adição em diminuir desmineralização^{3,4}, assim como, em aumentar o potencial remineralizador em lesões iniciais em esmalte⁵, evidenciando uma possível vantagem na utilização de compostos fluoretados suplementados com estes sais. Sugere-se que este efeito possa estar relacionado com a capacidade de fosfatos de formar complexos com cátions, tais como Ca^{2+} e CaF^+ e aumentar a atividade iônica das espécies neutras tais como CaHPO_4 e HF_4 ^{4,6,7} que aumentam o coeficiente de difusão do esmalte.⁸ Entre os polifosfatos, o trimetafosfato de sódio (TMP) pode reduzir a solubilidade da hidroxiapatita.⁹

O TMP é um polifosfato cíclico que se adsorve a superfície do esmalte, reduzindo assim a sua desmineralização^{7,10,11} e alterando a afinidade entre a superfície do esmalte e proteínas salivares.¹² Este composto forma uma camada de proteção contra a difusão do ácido para o esmalte¹³, evitando a desmineralização, e, simultaneamente, resultando em uma incorporação aumentada de íons de cálcio, bem como íons de fluoreto.^{7,11}

O aumento da quantidade de fluoreto e da concentração de cálcio é seguido pela diminuição da concentração de polissacarídeos extracelulares no biofilme. O TMP poderia atuar sobre o biofilme indiretamente, uma vez que elevadas concentrações de cálcio e de flúor no biofilme alteraram o metabolismo bacteriano e a atividade biológica, bem como a formação de polissacarídeos extracelulares.^{14,15} No entanto, apesar de vários estudos na literatura, seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre o efeito anticárie da adição de trimetafosfato de sódio (TMP) aos compostos fluoretados (dentifrícios, vernizes e soluções) para prevenção e tratamento de lesões de cárie.

REVISÃO DA LITERATURA

O levantamento dos dados contidos nesta revisão da literatura foi realizado por meio da base de dados PubMed. As palavras-chave utilizadas foram: trimetafosfato de sódio, cárie dentária e fluoretos. Foram selecionados artigos de pesquisa *in*

vitro, *in situ* e *in vivo*, além de revisões sistemáticas da literatura publicadas entre 1968 e 2015 em revistas internacionais, em língua inglesa. A revisão de literatura deste trabalho foi redigida em tópicos, com o objetivo de facilitar o acesso e consulta para os Cirurgiões-Dentistas.

Estudos iniciais

Navia *et al.* (1968)¹⁶ estudaram o efeito do TMP quando adicionado na dieta de ratos durante quatro fases de desenvolvimento dos dentes: 1) durante os últimos 15 dias antes do nascimento; 2) durante os primeiros 20 dias após o nascimento; 3) durante o período de 20 a 40 dias de idade ou imediatamente após a irrupção dos molares e 4) durante 40-80 dias de idade, ou mais tarde durante a maturação pós-irruptiva dos molares. Os resultados mostraram que a alimentação suplementada com fosfato durante a gravidez não teve influência sobre a cárie dentária, porém o suplemento foi eficaz quando se ofereceu para ratos imediatamente após irrupção dos dentes, levando os autores a concluir que o efeito cariostático em ratos parecia ser devido principalmente a uma ação local do fosfato, da mesma maneira como atuam os fluoretos.

Em 1969, outro estudo com dieta de ratos foi realizado para avaliar os efeitos do TMP e do fluoreto de sódio a fim de se tentar entender as ações cariostáticas de ambos. O TMP mostrou uma interação significativa quando administrado em conjunto com o fluoreto, o que sugeriu uma diferença no seu mecanismo de ação. O efeito do TMP e do fluoreto sugeriram que essa combinação pode ser altamente eficaz na prevenção do início e no desenvolvimento das lesões de cárie.¹⁷

Gonzalez (1971)¹⁸ realizou um trabalho utilizando dentes bovinos com o objetivo de avaliar os efeitos de baixas concentrações de TMP sobre a deposição mineral no esmalte condicionado com ácido. Concluiu-se que os íons de TMP alteraram a qualidade do mineral depositado sobre superfícies de esmalte condicionadas e melhoraram a estabilidade e integridade do mineral.

Na sequência, McGaughey e Stowell (1977)¹⁹ estudaram o efeito de diversos polifosfatos (pirofosfato, tripolifosfato, e hexametáfosfato) em amostras de hidroxiapatita. Os autores concluíram que o efeito anticárie superior do TMP podia estar relacionado à sua baixa capacidade de causar a desagregação de microcristais de hidroxiapatita, enquanto exerce efeitos comparáveis aos outros polifosfatos.

Dentifrícios

Takeshita *et al.* (2009)²⁰ em um estudo *in vitro*, com blocos de dentes bovinos, estudaram alguns tipos de dentifrícios: sem flúor (controle negativo), com 500 ppm F + TMP (0 %, 0,1%, 0,25%, 0,5%, 1%, 2% e 3%) e com 1100 ppm F. Os blocos de esmalte eram submetidos a ciclagem de pH e tratamento com os dentifrícios testados 2x ao dia por um minuto durante 7 dias. Os resultados mostraram que a adição de TMP a dentifrícios com baixa concentração de flúor (500 ppm) resultou em uma eficácia semelhante a de um dentifrício convencional (1100 ppm F). Os autores também mostraram que em concentrações maiores que 1%, o TMP reduziu

a perda mineral e aumentou o conteúdo de flúor no esmalte tratado com dentifrício com baixa concentração de flúor.

Estudos também avaliaram o efeito *in vitro* de dentifrícios com citrato de cálcio e TMP na desmineralização do esmalte²¹, assim como, na remineralização de lesões de cárie iniciais em esmalte.²² Ambos os estudos observaram que é possível melhorar a eficácia de dentifrícios com baixa concentração de flúor quando associados ao citrato de cálcio e ao TMP.

Já uma pesquisa utilizando um modelo *in situ* com desmineralização artificial em blocos de esmalte bovino estudou o efeito remineralizante de dentifrícios convencionais (1100 ppm F), associados ou não ao TMP (3%) nano ou microparticulado. Voluntários usaram os blocos de esmalte em dispositivos palatinos, realizaram escovação dos dentes 3x ao dia com os dentifrícios testados. Concluiu-se que essa adição de TMP (3%) a dentifrícios convencionais promoveu um efeito remineralizante significativamente maior quando comparado a um dentifrício da mesma concentração de flúor, sendo que, quando nanoparticulado, o TMP mostrou um potencial ainda superior de remineralização.¹¹

O estudo *in vitro* de Castro *et al.* (2015)²³ avaliou o efeito de diferentes concentrações de TMP (1%, 3 %, 4,5 %, 6 % e 9 %) em dentifrícios fluoretados (1100 ppm F) na desmineralização do esmalte e mostrou que a adição de TMP ao dentifrício melhorou a sua capacidade de reduzir a perda de minerais, sendo a concentração de 3% de TMP a que produziu o efeito máximo, com uma redução da perda mineral de 61% em comparação ao dentifrício convencional (1100 ppm F).

Um aumento no efeito anticárie de um dentifrício de baixa concentração com adição de TMP (1%) também foi demonstrado em estudo com desmineralização de esmalte em um modelo *in situ*.²⁴ Nele, o dentifrício de baixa concentração suplementado mostrou resultados semelhantes aos obtidos pelo uso de formulação convencional.

Vernizes

O estudo *in vitro* de Manarelli *et al.* (2014)⁶ analisou os efeitos de vernizes fluoretados suplementado com TMP sobre a remineralização de lesões de cárie iniciais em esmalte, avaliando sete grupos experimentais: placebo (sem flúor ou TMP), 5% TMP, 2,5% de NaF, 2,5% NaF + 5% TMP, 5% NaF, 5 % NaF + 5% TMP e formulação comercial (5% NaF). Os autores concluíram que a suplementação de vernizes fluoretados com TMP levou a um melhor efeito remineralizante de lesões de cárie artificiais quando comparado com vernizes com a mesma concentração de fluoreto sem TMP.

Em 2015, os efeitos de um verniz fluoretado suplementado com TMP sobre a remineralização de lesões de cárie foram avaliados em um modelo *in situ*. Os voluntários utilizaram dispositivos palatinos com discos de esmalte bovino com lesões artificiais e foram testados três grupos de vernizes: placebo (sem F ou TMP), 5% de NaF e 5% NaF / 5% TMP. Da mesma forma, foi demonstrado que a adição de TMP em um verniz com flúor levou a uma melhor remineralização de lesões de cárie artificiais

e que os seus efeitos são mais pronunciados em profundidade, quando comparado com uma formulação convencional.²⁵

Soluções para bochechos

Takeshita *et al.* (2011)¹⁰ estudaram os efeitos *in vitro* do TMP (3%) quando adicionado a diferentes concentrações de flúor (0, 500, 1500 e 3000 ppm F) em soluções para prevenção de lesões iniciais em esmalte bovino. Com exceção da solução contendo 3000 ppm de flúor, TMP a 3% forneceu uma remineralização significativamente maior em comparação com o flúor sozinho.

Favretto *et al.* (2013)²⁶ também realizaram um estudo *in vitro* com dentes bovinos com o objetivo de investigar a eficácia da adição do TMP em enxaguatórios bucais em inibir a desmineralização do esmalte. Nessa pesquisa, as soluções para bochecho com 100 ppm de flúor com 0,4% de TMP foram superiores às soluções contendo 225 ppm de flúor em inibir a desmineralização do esmalte.

Estudos clínicos longitudinais

Um estudo clínico, de três anos de acompanhamento, com crianças em idade escolar utilizando TMP como aditivo em goma de mascar produziu reduções significativas nos incrementos de cárie dentária na superfície proximal em comparação a um grupo sem goma de mascar. As reduções foram de 23,3% para o grupo de goma de mascar com TMP e 47,6% para o grupo do TMP sem sacarose quando comparados com o grupo que não utilizou a goma de mascar.²⁷

Quando avaliado clinicamente o efeito anticárie de um dentifrício contendo TMP a 3% (teste) comparado a um dentifrício sem flúor (controle) e sem TMP em um protocolo duplo-cego com 2500 crianças, os resultados mostraram diferença estatisticamente significativa entre o dentifrício teste e controle, mostrando uma eficácia do dentifrício teste após três anos de acompanhamento.²⁸

O'Mullane *et al.* (1997)²⁹ testaram a hipótese de que o efeito anticárie dos dentifrícios contendo 1500 ppm de flúor era maior do que aqueles contendo 1000 ppm F, e que a inclusão de TMP melhora a eficácia do dentifrício fluoretado. Após três anos, o incremento de cárie para os indivíduos usando 1500 ppm de flúor foi 6% menor que para os dentifrícios com 1000 ppm F. Não houve diferença significativa entre a média de incremento para aqueles que utilizam dentifrício com ou sem TMP.

DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito anticárie da adição de TMP aos compostos fluoretados para prevenção e tratamento de cárie. A literatura ainda é limitada com relação às evidências sobre este efeito, pois predominam os estudos *in vitro* e *in situ*. Alguns estudos utilizam dentes hígidos e testam o efeito preventivo dessas formulações^{21,23,24}, outros utilizam amostras de dentes previamente desmineralizadas e avaliam o seu efeito remineralizador.^{22,25}

Os estudos de Takeshita *et al.* (2009)²⁰, Delbem *et al.* (2010)²¹ e Hirata *et al.* (2013)²² mostraram que dentifrícios com baixas

concentrações de flúor (450-500 ppm F) têm eficácia semelhante a dentifrícios com 1100 ppm de flúor após a adição de TMP.

Também foi demonstrado nos estudos de Castro *et al.* (2015)²³ e Danelon *et al.* (2015)¹¹ que quando adicionado a dentifrícios convencionais (1000 ppm F), o TMP pode melhorar seu efeito anticárie.

Quando adicionado a vernizes fluoretados, o TMP também levou a um melhor efeito remineralizador no tratamento de lesões de cárie iniciais, tanto em estudo *in vitro*⁶ quanto em estudo *in situ*.²⁵

Quanto à adição do TMP a soluções para bochechos, os estudos *in vitro* de Takeshita *et al.* (2011)¹⁰ e Favretto *et al.* (2013)²⁶ observaram que o TMP associado ao flúor pode favorecer uma desmineralização significativamente menor em comparação ao flúor sozinho na prevenção de lesões de cárie.

Entretanto, cabe ressaltar que a extrapolação destes resultados disponíveis para as situações clínicas não é possível. As evidências clínicas apresentam metodologias limitadas. Uma delas²⁸ avaliou o efeito no incremento de cárie do TMP quando associado a um dentifrício sem flúor. Isto vai de encontro com os resultados dos trabalhos laboratoriais, visto que o efeito anticárie do TMP tem sido avaliado em compostos fluoretados.

Outro ponto importante a ser considerado é o fato de não

haver estudos que tenham avaliado possíveis efeitos adversos do acréscimo de TMP aos compostos fluoretados. Além disso, não existem dados disponíveis sobre a relação custo/benefício da utilização do TMP para o controle da cárie dentária.

CONCLUSÃO

O TMP parece aumentar o efeito anticárie dos compostos fluoretados, o que pode ser de grande importância para os grupos de indivíduos que ainda apresentam atividade de doença. Porém, faltam estudos que esclareçam seu mecanismo de ação, bem como, trabalhos que demonstrem clinicamente seu efeito anticárie para justificar a sua fabricação e indicação na prevenção e tratamento das lesões de cárie.

APLICAÇÃO CLÍNICA

Os resultados dos estudos observados nesta revisão de literatura apontam para um potencial efeito do trimetáfosfato de sódio associado a compostos fluoretados de uso tópico, como dentifrícios, vernizes e soluções para bochechos no controle da cárie dentária. Acredita-se que se os resultados forem comprovados clinicamente em longo prazo, o trimetáfosfato de sódio estará disponível no mercado e será um importante produto para ser indicado para indivíduos com alto risco à cárie dentária.

REFERÊNCIAS

- Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouth rinses, gels, varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev* 2003;(4):CD002782.
- Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Appelbe, Marinho VC, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Syst. Rev* 2010;(1):CD007868.
- do Amaral JG, Sasaki KT, Martinhon CC, Delbem AC. Effect of low-fluoride dentifrices supplemented with calcium glycerophosphate on enamel demineralization *in situ*. *Am J Dent* 2013;26(2):75-80.
- da Camara D, Miyasaki ML, Danelon M, Sasaki KT, Delbem AC. Effect of low-fluoride toothpastes combined with hexametaphosphate on *in vitro* enamel demineralization. *J Dent* 2014;42(3):256-62.
- Danelon M, Takeshita EM, Sasaki KT, Delbem AC. *In situ* evaluation of a low fluoride concentration gel with sodium trimetaphosphate in enamel re-mineralization. *Am J Dent* 2013;26(1):15-20.
- Manarelli M, Delbem AC, Lima TM, Castilho FC, Pessan JP. *In vitro* remineralizing effect of fluoride varnishes containing sodium trimetaphosphate. *Caries Res* 2014;48(4):299-305.
- Pancote LP, Manarelli MM, Danelon M, Delbem AC. Effect of fluoride gels supplemented with sodium trimetaphosphate on enamel erosion and abrasion: *in vitro* study. *Arch Oral Biol* 2014;59(3):336-40.
- Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Res* 2008;42(2):88-97.
- Souza JA, Amaral JG, Moraes JC, Sasaki KT, Delbem AC. Effect of sodium trimetaphosphate on hydroxyapatite solubility: an *in vitro* study. *Braz Dent J* 2013;24(3):235-40.
- Takeshita EM, Exterkate RA, Delbem AC, ten Cate JM. Evaluation of different fluoride concentrations supplemented with trimetaphosphate on enamel de- and remineralization *in vitro*. *Caries Res* 2011;45(5):494-7.
- Danelon M, Pessan JP, Neto FN, de Camargo ER, Delbem AC. Effect of toothpaste with nano-sized trimetaphosphate on dental caries: *in situ* study. *J Dent* 2015;43(7):806-13.
- Norbö H, Rölla G. Desorption of salivary proteins from hydroxyapatite by phytic acid and glycerophosphate and the plaque-inhibiting effect of the two compounds *in vivo*. *J Dent Res* 1972;51(3):800-11.
- Van Dijk JW, Borggreven JM, Driessens FC. The effect of some phosphates and a phosphonate on the electrochemical properties of bovine enamel. *Arch Oral Biol* 1980;25(8-9):591-5.
- Van Loveren C. Antimicrobial activity of fluoride and its *in vivo* importance: identification of research questions. *Caries Res* 2001;35(Suppl 1):65-70.
- Marquis RE, Clock SA, Mota-Meira M. Fluoride and organic weak acids as modulators of microbial physiology. *FEMS Microbiol Rev* 2003;26(5):493-510.
- Navia JM, Lopez H, Harris RS. Cariostatic effects of sodium trimetaphosphate when fed to rats during different stages of tooth development. *Arch Oral Biol* 1968;13(7):779-86.
- Navia JM, Harris RS. Longitudinal study of cariostatic effects of sodium trimetaphosphate and sodium fluoride when fed separately and together in diets of rats. *J Dent Res* 1969;48(2):183-91.
- Gonzalez M. Effect of trimetaphosphate ions on the process of mineralization. *J Dent Res* 1971;50(5):1056-64.
- McGaughey C, Stowell EC. Effects of polyphosphates on the solubility and mineralization of ha: relevance to a rationale for anticaries activity. *J Dent Res* 1977;56(6):579-87.
- Takeshita EM, Castro LP, Sasaki KT, Delbem AC. *In vitro* Evaluation of dentifrice with low fluoride content supplemented with trimetaphosphate. *Caries Res* 2009;43(1):50-6.
- Delbem ACB, Bergamaschi M, Rodrigues E, Sasaki KT, Vieira AEM, Missel EMC. Anticaries effect of toothpastes with calcium citrate and sodium trimetaphosphate. *J Appl Oral Sci* 2010;20(1):94-8.
- Hirata E, Danelon M, Freire IR, Delbem AC. *In vitro* enamel remineralization by low-fluoride toothpaste with calcium citrate and sodium trimetaphosphate. *Braz Dent J* 2013;24(3):253-7.
- de Castro LP, Delbem AC, Danelon M, Passarinho A, Percinoto C. *In vitro* effect of sodium trimetaphosphate additives to conventional toothpastes on enamel demineralization. *Clin. Oral Investig* 2015;19(7):1683-7.
- Takeshita EM, Danelon M, Castro LP, Sasaki KT, Delbem AC. Effectiveness of a toothpaste with low fluoride content combined with trimetaphosphate on dental biofilm and enamel demineralization *in situ*. *Caries Res* 2015;49(4):394-400.
- Manarelli M, Delbem AC, Binhardi TD, Pessan JP. *In situ* remineralizing effect of fluoride varnishes containing sodium trimetaphosphate. *Clin Oral Investig* 2015;19(8):2141-6.
- Favretto CO, Danelon M, Castilho FC, Vieira AE, Delbem AC. *In vitro* evaluation of the effect of mouth rinse with trimetaphosphate on enamel demineralization. *Caries Res* 2013;47(5):532-8.
- Finn SB, Frew RA, Leibowitz R, Morse W, Manson-Hing L, Brunelle J. The effect of sodium trimetaphosphate (TMP) as a chewing gum additive on caries increments in children. *J Am Dent Assoc* 1978;96(4):651-5.
- Städler P, Müller-Bruckschwaiger K, Schäfer F, Huntington E. The effect of sodium trimetaphosphate on caries: a 3-year clinical toothpaste trial. *Caries Res* 1996;30(6):418-22.
- O'Mullane DM, Kavanagh D, Ellwood RP, Chesters RK, Schäfer F, Huntington E, Jones PR. A three-year clinical trial of a combination of trimetaphosphate and sodium fluoride in silica tooth-pastes. *J Dent Res* 1997;76(11):1776-81.