

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

LAURA FRÖHLICH WEBSTER

TRIMETAFOSFATO DE SÓDIO NA ODONTOLOGIA: APLICAÇÕES E
PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DAS LESÕES DE CÁRIE – UMA
REVISÃO DE LITERATURA

Porto Alegre

2023

LAURA FRÖHLICH WEBSTER

TRIMETAFOSFATO DE SÓDIO NA ODONTOLOGIA: APLICAÇÕES E
PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DAS LESÕES DE CÁRIE – UMA
REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Odontologia da Faculdade de
Odontologia da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, como requisito
parcial para obtenção do título de
Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Jonas de
Almeida Rodrigues

Coorientadora: Me. Natália Caldeira
Silva

Porto Alegre

2023

Dados de catalogação-na-publicação:

Webster, Laura Fröhlich

Trimetafosfato de sódio na odontologia: aplicações e perspectivas no tratamento das lesões de cárie - uma revisão de literatura / Laura Fröhlich Webster. -- 2023.

40 f.

Orientador: Jonas de Almeida Rodrigues.

Coorientadora: Natália Caldeira Silva.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Compostos de Sódio. 2. Polifosfatos. 3. Cárie Dentária. 4. Flúor. 5. Compostos de flúor. I. Rodrigues, Jonas de Almeida, orient. II. Silva, Natália Caldeira, coorient. III. Título.

LAURA FRÖHLICH WEBSTER

TRIMETAFOSFATO DE SÓDIO NA ODONTOLOGIA: APLICAÇÕES E
PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DAS LESÕES DE CÁRIE – UMA
REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Odontologia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
como requisito parcial para obtenção do
título de Cirurgiã-Dentista.

Porto Alegre, 3 de agosto de 2023

Prof. Dra. Clarissa Cavalcanti Fatturi Parolo
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Me. Cleber Paradzinski Cavalheiro
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todo apoio de meus pais, que são meu porto seguro e representação do amor mais puro que eu poderia receber e sentir. Minha mãe, Márcia, minha melhor amiga e maior encorajadora. Meu pai, Armando, meu melhor amigo e exemplo de profissional. Obrigada por tudo que já fizeram por mim. Tudo que sou hoje é graças a vocês. Amo vocês.

A toda minha família por sempre vibrarem comigo a cada passo dado. Em especial ao meu avô, Lauro, que é um exemplo para mim e que me inspira sempre com sua história de vida. Espero poder ouvir suas histórias por muitos anos ainda.

Às minhas parceiras de vida, Ágatha e Isadora, que celebram comigo todas as minhas conquistas. Isa, que chorou ao ver meu nome no listão e quando realizei minha primeira cirurgia; Ágatha, minha irmã de outra mãe desde o nascimento, que esteve presente em todas as minhas fases. Obrigada por sempre estarem ao meu lado.

Às minhas amigas Bruna e Catharina, que estiveram comigo desde o primeiro dia desta trajetória e sem as quais não conseguiria ter chegado até aqui. Rafaela, o pedacinho que faltava para complementar este grupo de tanta cumplicidade.

Ao grande grupo de amigos que tive o prazer de formar nos anos finais de curso e que quero levar para a vida: Bruna, Catharina, Rafaela, Eduardo, Victoria, Gabriela, Clara, Julia, Débora e Camila. Amo compartilhar meus dias com vocês e sentirei muita saudade dessa rotina.

Ao meu orientador, Jonas, pela oportunidade de participar do seu grupo de pesquisa. Natália, minha coorientadora e parte importantíssima para a construção deste trabalho, obrigada por tanta ajuda. Rafael, obrigada por sempre me encorajar e me proporcionar boas risadas nas nossas tardes de pesquisa.

RESUMO

A cárie dentária é uma das doenças mais prevalentes mundialmente e ainda representa um problema de saúde pública. Ela pode ser definida como uma doença multifatorial, modulada pela dieta e pelo biofilme, resultante da perda mineral das estruturas dentárias em momentos de desequilíbrio do processo des-re, quando a desmineralização supera a remineralização. Estas lesões podem ser paralisadas a qualquer momento com a retomada do equilíbrio des-re na cavidade bucal. Neste sentido, o uso de fluoretos para o tratamento da cárie é uma das medidas com grande impacto já desenvolvida; porém, seu uso em crianças de até 6 anos pode acarretar o desenvolvimento de fluorose dentária pela ingestão de altas concentrações de flúor durante a odontogênese. O trimetafosfato de sódio (TMP) tem sido estudado como uma alternativa de tratamento das lesões de cárie, especialmente em crianças quando associado a produtos com baixo teor de flúor, podendo ter um papel em diminuir o risco de fluorose nesta população. Esta revisão de literatura retrospectiva e narrativa levantou as pesquisas já publicadas sobre este composto abordando sua ação anticárie, sem restrição de ano de publicação. Os artigos foram buscados na plataforma *Medline/Pubmed* utilizando os descritores “fluoride” e “sodium trimetaphosphate”, restringindo a busca para artigos somente na língua inglesa. Os critérios de inclusão foram: (a) artigo completo, disponível para leitura; (b) pesquisas *in vitro*, *in situ* e clínicas referentes ao uso do TMP no tratamento e prevenção da cárie dentária, de forma isolada ou em associação a fluoretos. Os critérios de exclusão, por sua vez, foram: (a) artigos que não apresentaram metodologia adequada (TMP associado a outros compostos, ausência de informações sobre forma de aplicação e/ou divisão de grupos de estudo); (b) artigos que não abordassem a área de interesse. Os artigos foram selecionados com base no título e resumo, e os que se adequaram aos critérios foram lidos por completo e suas informações de título, ano, desenho do estudo e conclusões foram coletadas e tabuladas. Seguindo estas especificações, foram revisados 27 estudos, sendo 17 *in vitro*, 8 *in situ* e 2 ensaios clínicos randomizados. Os resultados demonstraram que o TMP é efetivo para diminuir a desmineralização e aumentar a remineralização de esmalte quando associado ao flúor, conseguindo potencializar os efeitos dos produtos com baixo teor de flúor, quando avaliado em estudos *in vitro* e *in situ*, e diminuir a progressão de cárie clinicamente. Frente a resultados promissores em diversos estudos *in vitro* e *in situ*, sugere-se a execução de mais ensaios clínicos com máximo rigor metodológico, a fim de testar sua eficácia clinicamente. Somente um artigo com um ensaio clínico randomizado recente está disponível na literatura, o qual mostrou resultados favoráveis similares aos laboratoriais realizados previamente, em que o dentifício fluoretado com TMP promoveu uma menor progressão de cárie em crianças quando comparado ao dentifício convencional. Espera-se que com maiores evidências as formulações contendo TMP possam ser aprovadas pelos órgãos de controle e que então sejam introduzidos no mercado para utilização na rotina odontológica, especialmente em crianças com alto risco de cárie.

Palavras-chave: Compostos de Sódio; Polifosfatos; Cárie Dentária; Flúor; Compostos de flúor.

ABSTRACT

Dental caries is one of the most prevalent diseases worldwide and remains as a public health concern. It can be defined as a multifactorial disease, modulated by diet and biofilm, resulting from the mineral loss of dental structures during periods of demineralization-remineralization imbalance, where demineralization exceeds remineralization. These lesions can be arrested at any time with the reestablishment of the demineralization-remineralization balance in the oral cavity. In this context, the use of fluorides for caries treatment is one of the most impactful measures developed; however, its use in children up to 6 years of age can lead to the development of dental fluorosis due to the ingestion of high concentrations of fluoride during odontogenesis. Sodium trimetaphosphate (TMP) has been studied as an alternative treatment for caries lesions, especially in children when combined with low-fluoride products, potentially exerting a beneficial effect in reducing the risk of fluorosis in this population. This retrospective and narrative literature review gathered published research on this compound regarding its anticaries effect, without publication year restrictions. Articles were searched on Medline/Pubmed using the keywords "fluoride" and "sodium trimetaphosphate," limiting the search to articles in English only. The inclusion criteria were: (a) complete articles available for reading, (b) *in vitro*, *in situ*, and clinical research on the use of TMP in the treatment and prevention of dental caries, either alone or in combination with fluorides. The exclusion criteria were: (a) articles lacking appropriate methodology (TMP combined with other compounds, lack of information regarding application method and/or division of study groups); (b) articles not addressing the area of interest. Articles were selected based on title and abstract, and those that met the criteria were fully read, with information on title, year, study design, and conclusions collected and tabulated. Following these specifications, 27 studies were reviewed, including 17 *in vitro*, 8 *in situ*, and 2 randomized clinical trials. The results demonstrated that TMP is effective in reducing enamel demineralization and enhancing remineralization when combined with fluoride, thereby potentiating the effects of low-fluoride products, as evaluated in *in vitro* and *in situ* studies, and reducing caries increment clinically. Given the promising results from various *in vitro* and *in situ* studies, it is suggested to conduct further clinical trials with maximum methodological rigor to test its clinical efficacy. Only one recent article of a randomized clinical trial is available in the literature, which demonstrated similar favorable outcomes to the previously conducted laboratory studies showing that fluoride toothpaste combined with TMP exhibited reduced caries progression in children compared to conventional toothpaste. It is expected that with greater evidence TMP-containing formulations may be approved by regulatory agencies and be introduced to the market for use in dental practice, especially in children with a high risk of caries.

Keywords: Sodium Compounds; Polyphosphates; Dental Caries; Fluorine; Fluorine Compounds.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	METODOLOGIA.....	13
2.1	ELEGIBILIDADE E SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	13
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
3.1	TRIMETAFOSFATO DE SÓDIO (TMP).....	14
3.1.1	<i>Estudos iniciais e ação cariostática</i>	<i>14</i>
3.1.2	<i>Estudos in vitro</i>	<i>15</i>
3.1.3	<i>Estudos in situ</i>	<i>20</i>
3.1.4	<i>Ensaio clínico randomizado</i>	<i>23</i>
4	DISCUSSÃO	24
5	CONCLUSÃO.....	27
	REFERÊNCIAS.....	28
	APÊNDICE A: TABELA 1 – RESUMO DOS ARTIGOS INCLUÍDOS	33

1 INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma das doenças mais prevalentes mundialmente e ainda representa um problema de saúde pública para a maioria dos países. Um estudo realizado em 2017 investigou a prevalência e incidência de 328 doenças diferentes ao redor do mundo, e a cárie ocupou o primeiro lugar em prevalência dentre todas (CHENG et al., 2022). De acordo com os resultados deste estudo, a cárie dentária não tratada em dentes permanentes afetava mais de 2 bilhões de pessoas em 2017, enquanto em dentes decíduos este número foi de 532 milhões (BERNABE et al., 2020). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que em 2019 a prevalência de cárie em dentes decíduos em crianças entre 1 e 9 anos seria de 43%, sendo a maior parte dos países membros com números acima de 40%. As maiores taxas se encontram em países de menor desenvolvimento, sendo que no Brasil a estimativa era em torno de 50% da população infantil (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

No Brasil, dados epidemiológicos sobre indicadores bucais podem ser extraídos dos levantamentos da Pesquisa Nacional de Saúde Bucal (SB Brasil), realizada pelo Ministério da Saúde. Comparando os resultados do Projeto em 2003 e em 2010, a experiência de cárie em indivíduos de 12 anos apresenta um declínio contínuo no Brasil. Todavia, dados de 2010 indicavam que a prevalência de cárie era de 56% das crianças nesta faixa etária, com 22% tendo um índice elevado de quatro ou mais dentes afetados. Os indicadores da doença seguiam o mesmo padrão global dentro do território nacional, em que famílias com menor renda e em municípios com menores níveis econômicos eram onde as crianças possuíam maior prevalência de cárie (FREIRE et al., 2013).

A cárie dentária pode ser definida como uma doença multifatorial, modulada pela dieta e pelo biofilme, resultante da perda mineral das estruturas dentárias (MACHIULSKIENE et al., 2020). As lesões de cárie se desenvolvem com o desequilíbrio no processo desmineralização e remineralização dentro da cavidade bucal. Durante este processo, as bactérias da microbiota normal produzem ácidos a partir dos carboidratos fermentáveis presentes no biofilme, o que reduz o pH local a níveis críticos, causando a desmineralização dos dentes. Enquanto isso, a saliva desempenha seu papel tamponante, de aumentar o pH a níveis neutros e repor íons cálcio e fosfato à hidroxiapatita do dente. As lesões de cárie se desenvolvem com o desequilíbrio neste processo, quando a desmineralização é maior do que a

remineralização, na qual a perda mineral evolui de uma mancha a uma cavidade, se não controladas. Por outro lado, a cárie dentária pode ser controlada a qualquer momento com a retomada do equilíbrio des-re na cavidade bucal (SELWITZ; ISMAIL; PITTS, 2007).

O tratamento das lesões de cárie irá depender do estágio clínico em que se encontram. Atualmente, com a evolução dos materiais odontológicos e as evidências disponíveis, abordagens de tratamento não invasivas e minimamente invasivas tem sido priorizadas (DESAI; STEWART; FINER, 2021). Em termos de prevenção e controle da cárie dentária, o uso de fluoretos é a medida com maior impacto já desenvolvida. Embora seu uso isolado não seja suficiente para impedir o aparecimento de uma lesão, ele é eficiente em controlar sua progressão quando disponível na saliva. O flúor age repondo minerais ao dente em forma de apatita fluoretada, além de ajudar a ativar a resposta da remineralização salivar. Para tal, deve estar sempre disponível em pequenas quantidades na cavidade bucal (CURY, 2002).

Com base em seus efeitos físico-químicos favoráveis à estrutura dentária, os fluoretos são disponibilizados como opção terapêutica conservadora em diferentes meios. Além da fluoretação das águas, o método de uso mais comum desde o final do século 20 são os dentifrícios fluoretados (WHELTON et al., 2019), que permitem a disposição do composto em baixas doses diariamente em boca. O flúor também é disponibilizado em maiores concentrações em produtos de uso profissional com aplicação tópica, como em cremes dentais (BARTIZEK et al., 2001), enxaguantes bucais, vernizes e géis (MARINHO et al., 2004).

Ainda que o uso de dentifrícios fluoretados seja comprovadamente eficaz no tratamento de lesões cariosas incipientes junto ao controle de placa e de dieta, a aplicação tópica de flúor profissional (ATF) possui um mecanismo de ação diferente e tem sua efetividade clínica discutida na literatura. No uso destes produtos de aplicação profissional, o flúor é entregue em altas concentrações às superfícies dentárias, gerando um efeito local por um período limitado (CUMERLATO et al., 2022).

Sousa e colaboradores (2019) realizaram uma revisão sistemática com meta análise sobre o efeito anticárie de vernizes fluoretados em escolares. Os autores encontraram efeito modesto e incerto no uso do verniz fluoretado, e concluíram que

a sua aplicação fez pouca diferença no desenvolvimento de novas cáries nas crianças analisadas e que seu custo-benefício deve ser repensado.

O gel mais comumente utilizado para as ATF é o flúor fosfato acidulado (gel de fluoreto acidulado) com concentração de 1,23%, que representa 12.300 partes por milhão de flúor (ppmF). Este possui bons resultados *in vitro* e *in situ* na literatura, porém, Cumerlato e colaboradores (2022) questionam o baixo número de ensaios clínicos randomizados controlados do efeito remineralizante dos fluoretos de uso tópico.

Três ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos foram realizados em crianças entre 3 e 16 anos para avaliar o efeito da aplicação tópica de flúor fosfato acidulado 1,23% em cáries não cavitadas (BONOW et al., 2013; GOLDENFUM et al., 2021; SOUZA et al., 2022). Os três dividiram os pacientes em grupos teste e placebo, com acompanhamento de 7 a 13 semanas dependendo de cada metodologia. Os participantes possuíam acesso a água fluoretada e dentifrício fluoretado em casa. Todos os estudos concluíram que não houve diferença significativa no uso de gel fluoretado no tratamento das lesões de cárie incipientes em comparação com o placebo, revelando que o flúor fosfato acidulado não teve um efeito adicional à exposição de fluoretos presentes na água e no dentifrício. Enquanto os estudos de Bonow e colaboradores (2013) e Souza e colaboradores (2022) foram realizados nas escolas dos participantes, o estudo de Goldenfum e colaboradores (2021) foi performado em ambiente ambulatorial extremamente controlado e com acompanhamento profissional. No estudo de Goldenfum e colaboradores (2021) os pacientes recebiam a cada retorno deplacagem profissional e instruções adicionais de higiene bucal e dieta eram oferecidas. Considerando os resultados destes estudos, o uso apenas de creme dental fluoretado, quando os pacientes são monitorados profissionalmente, parece ser suficiente para o controle de lesões de cárie iniciais (CUMERLATO et al., 2022).

Além dos questionamentos sobre a eficácia da ATF, o uso de flúor no público infantil representa um risco de desenvolvimento de fluorose dentária, alteração que altera a estrutura de esmalte diante da exposição a altas concentrações de flúor sistêmico, proveniente da ingestão de produtos fluoretados (ALVAREZ et al., 2009). Evidências indicam que o período crítico para esta condição é dos 3 aos 6 anos, que é quando a dentição permanente ainda está em desenvolvimento (MOIMAZ et al., 2015).

Considerando a falta de evidências claras sobre as ATF e a preocupação com a fluorose dentária em crianças, alternativas de uso profissional têm sido estudadas, como a adição de sais de cálcio e fosfato aos produtos fluoretados. Um composto em evidência na atualidade é o trimetafosfato de sódio (TMP), um fosfato cíclico com registros na literatura desde a década de 60, quando seu efeito anticárie começou a ser avaliado (NAVIA; HARRIS, 1969; NIZEL; HARRIS, 1964). Desde então, o TMP tem sido estudado em diversas composições, com adição em dentifrícios, géis, vernizes e enxaguantes para avaliar sua ação no controle das lesões de cárie e seus efeitos adicionais. Estudos investigam tanto sua ação de forma isolada, como em associação ao flúor, tanto em concentrações convencionais, quanto com produtos de baixo teor de flúor, visando diminuir o risco de fluorose, mantendo os efeitos anticárie.

Desta forma, mesmo com o advento dos fluoretos, a cárie dentária ainda afeta grande parte da população mundial. Para combater este agravo, a ciência deve seguir buscando novos produtos que atuem contra a desmineralização dentária. Considerando que o trimetafosfato de sódio (TMP) possui resultados promissores *in vitro* e *in situ*, esta revisão de literatura busca levantar os estudos já publicados sobre este fosfato e incentivar o desenvolvimento de ensaios clínicos, obtendo assim evidências de máxima qualidade para a sua aplicação na prática odontológica.

2 METODOLOGIA

Esse estudo se trata de uma revisão de literatura, de base secundária, narrativa, retrospectiva. Foi realizada uma busca no período de janeiro a maio de 2023, de artigos científicos sem restrição ano de publicação. A base de dados *Medline/PubMed* foi utilizada para busca dos estudos. Foram utilizados os descritores “fluoride” e “sodium trimetaphosphate” na plataforma, restringindo a busca para artigos somente na língua inglesa. Foram incluídos 27 estudos, sendo 17 destes estudos *in vitro*, 8 *in situ* e 2 ensaios clínicos randomizados.

2.1 ELEGIBILIDADE E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram considerados como requisitos importantes, a relevância e a publicação em revistas conhecidas e confiáveis.

Para seleção dos artigos os critérios de inclusão foram:

- Artigo completo, disponível para leitura;
- Pesquisas *in vitro*, *in situ* e clínicas referentes ao uso do TMP no tratamento e prevenção da cárie dentária, de forma isolada ou em associação a fluoretos.

Os critérios de exclusão por sua vez, foram:

- Artigos que não apresentaram metodologia adequada (TMP associado a outros compostos, ausência de informações sobre forma de aplicação e/ou divisão de grupos de estudo);
- Artigos que não abordassem a área de interesse;

Inicialmente, foram selecionados os artigos a partir da leitura do título e resumo. Após, os artigos que se adequavam a temática proposta, foram selecionados para uma leitura completa. Os artigos completos foram lidos e, considerando os critérios propostos, foram coletadas e tabeladas as informações de título e ano da pesquisa, desenho do estudo e conclusões. Os dados extraídos podem ser visualizados na Tabela 1.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 TRIMETAFOSFATO DE SÓDIO (TMP)

3.1.1 *Primeiros estudos e ação cariostática*

No século passado, diversos compostos foram explorados na busca por um tratamento para a cárie dentária. Dentre as linhas de pesquisa, fosfatos orgânicos e inorgânicos demonstraram efeitos cariostáticos relevantes, sendo TMP um promissor agente anticárie encontrado (NAVIA; HARRIS, 1969).

A ação cariostática dos polifosfatos ocorre através de um efeito direto sobre a superfície dentária (HARRIS; NIZEL; WALSH, 1967). Estudos apontam que os polifosfatos inibem ou retardam a taxa de deposição de íons cálcio e íons fosfato durante a desmineralização (GONZALEZ, 1971).

A literatura disponível indica que o efeito dos fosfatos na desmineralização pode estar relacionado a capacidade de reter cátions como Ca^{2+} e CaF^+ na superfície de esmalte. Sob condições ácidas, estes íons são liberados para o meio e aumentam a atividade iônica de espécies neutras como CaHPO_4^0 e HF^0 . Com isso, os fosfatos retêm íons H^+ e reduzem a difusão do ácido para o interior do esmalte, diminuindo, conseqüentemente, a sua desmineralização (DA CAMARA et al., 2014; SOUZA et al., 2017).

O trimetafosfato de sódio é um polifosfato cíclico cristalino, no qual sódio, fósforo e oxigênio formam as três unidades de metafosfato, sendo representado pela fórmula $(\text{NaPO}_3)_3$. Ele é um sal inorgânico e um composto anidro, ou seja, possui pouca água em sua formulação (LANIGAN, 2001).

Os primeiros estudos sobre o efeito do TMP em lesões de cárie datam da década de 60. Sabendo da eficácia contra a doença, Navia e Harris investigaram o mecanismo de ação do composto e puderam demonstrar que seu efeito estava relacionado mais à capacidade de reduzir a profundidade de penetração da lesão do que de impedir o seu início (NAVIA; HARRIS, 1969). Diferentemente dos fluoretos, o TMP diminui a perda mineral nas partes mais internas da lesão de cárie (TAKESHITA et al., 2011; FAVRETTO et al., 2013).

Assim como outros fosfatos, o TMP é adsorvido à superfície dos cristais minerais do dente, onde atua para prevenir ou retardar as reações com o ambiente oral. Gonzalez identificou que o TMP é capaz de melhorar a qualidade dos cristais formados na estrutura de esmalte sob desafio ácido, o que resultaria em uma maior

estabilidade e integridade da superfície mineral desta estrutura (GONZALEZ, 1971). Como vantagem no efeito remineralizante, o TMP foi apontado com a capacidade de permanecer ligado ao esmalte por um período mais longo que outros polifosfatos (DANELON et al., 2013).

O acúmulo de TMP à superfície de esmalte gera uma mudança na permeabilidade deste, facilitando a difusão de íons como cálcio (Ca) e flúor (F). Souza e colaboradores mostraram que, na presença de TMP, a perda de Ca do esmalte é menor diante de um ataque ácido, sendo esta a sua principal ação para reduzir a desmineralização do dente (SOUZA et al., 2013).

Muito se discutiu sobre a relação entre o flúor e o TMP e seus efeitos cariostáticos. Alguns estudos apontaram que os íons flúor e o TMP não competem pelos mesmos sítios de ligação nos minerais do dente, o que indica mecanismos de ação diferentes (GONZALEZ, 1971). Com isso, o flúor pode ter uma ação sinérgica à do TMP por seu efeito de formação de cristais de fluorapatita, que é um mineral menos solúvel (GONZALEZ; JEANSONNE; FEAGIN, 1973). A associação destes dois compostos parece otimizar o efeito anticárie em suas aplicações (SOUZA et al., 2013).

Para um efeito anticárie adequado, os produtos fluoretados devem possuir concentração acima de 1000 ppmF. A preocupação existente é o risco aumentado de fluorose em crianças, causada pela ingestão de flúor em altas concentrações durante o desenvolvimento dentário e manifestada por manchas brancas nos dentes. A fluorose produz um esmalte com menor conteúdo mineral e com alta porosidade (ALVAREZ et al., 2009).

Diante disso, agentes não fluoretados em associação com o flúor em baixa concentração vem sendo estudados em busca de uma ação cariostática proporcional, sem a ocorrência deste efeito adverso. Assim, autores retomaram os estudos com o TMP nestas condições, considerando seus resultados promissores anteriores tanto isolado quanto em conjunto com o flúor (TAKESHITA et al., 2016).

3.1.2 Estudos *in vitro*

Takeshita e colaboradores (2009) utilizaram dentes bovinos em um estudo *in vitro* para avaliar a efetividade de dentifrícios de baixo teor de flúor (500ppm F) suplementados com diferentes concentrações de TMP (0%, 0,1%, 0,25%, 0,5%, 1%, 2% e 3%). Os grupos foram comparados com um controle positivo (dentifrício

convencional contendo 1.100ppmF) e um controle negativo (nenhuma concentração de flúor ou TMP). Os blocos de esmalte bovino com cárie induzida eram submetidos a ciclos de pH durante 7 dias, com aplicação dos dentifrícios de acordo com o grupo inserido 2 vezes ao dia. Os resultados do estudo indicaram que a incorporação de TMP em dentifrícios com baixa concentração de flúor resultou em uma eficácia comparável à de um dentifrício convencional (1.100ppm) e superior ao grupo placebo. O TMP em concentração acima de 1% nos dentifrícios aumentou o teor de flúor no esmalte e reduziu a perda mineral nas lesões.

O mesmo autor realizou outro estudo em 2011 para verificar os efeitos do TMP adicionado a diferentes concentrações de F em lesões de esmalte, analisando a remineralização e desmineralização frente a desafios cariogênicos. Os grupos de tratamento utilizados foram soluções de 3% TMP, 500ppmF, 500ppmF + 3% TMP, 1.500ppmF, 1.500ppmF + 3% TMP, 3.000ppmF, 3.000ppmF + 3% TMP e um controle negativo de água. Os discos de esmalte bovino passaram por ciclos de pH durante 15 dias, ficando imersos por 5min diários nas soluções de acordo com o grupo correspondente. Os autores confirmaram o potencial anticárie do TMP, evidenciando que este possui mecanismo de ação diferente do F e pode ser usado com efeito adicional à prevenção de cárie em diferentes formulações (TAKESHITA et al., 2011).

Faveretto e colaboradores (2013) investigaram a adição de TMP em enxaguantes bucais para inibir a desmineralização de esmalte. Blocos de esmalte bovino foram divididos em oito grupos que foram submetidos a enxaguantes contendo: placebo (sem F ou TMP), 100ppmF, 225ppmF, 100ppmF + 0,05% TMP, 100ppmF + 0,1% TMP, 100ppmF + 0,2% TMP, 100ppmF + 0,4% TMP e 100ppmF + 0,6% TMP. Os blocos recebiam o tratamento duas vezes por dia enquanto passavam por ciclagem de pH. Os resultados mostraram que a adição de 0,4% de TMP a solução de 100ppmF foi superior em inibir a desmineralização em comparação aos outros grupos, além de aumentar a quantidade de íons flúor no esmalte.

Um estudo realizado em 2013 avaliou o efeito do TMP, em associação ou não a fluoreto, sobre a concentração de cálcio (Ca), fósforo (P) e flúor F na hidroxiapatita (HA) frente a processos des-re. Os grupos variavam de 0 a 10% de TMP, combinados ou não com 100ppmF. A combinação de TMP nas concentrações de 0.2%, 0.4% e 0.6% junto ao fluoreto foram capazes de precipitar uma HA de menor

solubilidade ao apresentarem maiores concentrações de Ca e maior proporção Ca/P em relação a grupos sem TMP ou com maior quantidade (SOUZA et al., 2013).

Outros autores realizaram um estudo com o mesmo objetivo do anterior, mas aplicando a HA em soluções diferentes (500ppmF, 1.100ppmF, 1%TMP, 3% TMP, 500ppmF + 1% TMP e 500 ppmF + 3% TMP). Os resultados encontrados foram semelhantes aos de Souza e colaboradores (2013) e os autores concluíram que a associação de F e TMP favoreceu a precipitação de uma hidroxiapatita mais estável (DELBEM et al., 2014).

Danelon et al. (2014) realizaram um estudo para avaliar o uso de TMP em géis de aplicação tópica com baixo teor de flúor. Blocos de esmalte bovino foram divididos em oito grupos: sem F ou TMP (placebo), 3% TMP, 5% TMP, 4.500ppmF, 4.500ppmF +3% TMP, 4.500ppmF + 5 %TMP, 9.000ppmF e 12.300ppmF. Os blocos receberam uma única aplicação de tratamento referente a seus grupos e depois foram submetidos a variações de pH durante 5 dias. Este estudo demonstrou que a adição de TMP a géis tópicos com menor concentração de flúor (4.500ppm) não alterou a eficácia do tratamento. O gel com 4.500ppmF + 5 %TMP contribuiu para uma menor desmineralização quando comparado ao gel de flúor acidulado.

Manarelli e colaboradores (2014) realizaram estudo *in vitro* com vernizes em discos de esmalte bovino. Os autores analisaram a habilidade de vernizes fluoretados suplementados com TMP em promover efeito remineralizante em lesões de cárie artificiais. Foram separados em sete grupos experimentais: placebo (sem flúor ou TMP), 5% de TMP, 2,5% de NaF, 2,5% NaF / 5% de TMP, 5% de NaF, 5 % NaF / 5% TMP e uma formulação comercial (5% NaF). Os discos receberam a aplicação de verniz e passaram por soluções de desmineralização e remineralização. Os resultados mostraram que a adição de TMP a vernizes fluoretados levou a um melhor efeito remineralizante das lesões quando comparado com vernizes com a mesma concentração de fluoreto sem TMP.

Em 2015, de Castro e colaboradores avaliaram a efetividade da suplementação de TMP em dentifrícios convencionais, com 1.100 ppm F. Foram formulados dentifrícios fluoretados com diferentes concentrações de TMP (1 %, 3 %, 4.5 %, 6 % e 9 %). Como comparação, os autores utilizaram um dentifrício convencional (1.100 ppmF) como controle positivo e um placebo para controle negativo. Os blocos de dentes bovinos passaram por ciclos de pH por 7 dias e eram tratados duas vezes ao dia, com cada aplicação durando 1min. Os autores

encontraram que a adição de TMP ao creme dental convencional aumentou a habilidade do produto em reduzir a perda mineral, especialmente na concentração de 3% de TMP, que teve o maior efeito na redução da desmineralização de esmalte.

Missel e colaboradores (2016) realizaram estudo *in vitro* para investigar o efeito do TMP em dentifrícios com baixo teor de flúor na desmineralização de esmalte. Eles utilizaram blocos de esmalte bovino que passaram por ciclos de pH durante 7 dias enquanto recebiam tratamento com as pastas duas vezes ao dia por 1min. Foram testados dentifrícios com concentrações de 0, 250, 500 e 1.100ppm de flúor apenas; de 250ppmF + 0.25% TMP, 250ppmF + 0.5% TMP, 250ppmF + 1% TMP e 250ppmF + 3% TMP. Os resultados demonstraram que a adição de TMP de concentrações entre 0.25 e 1% no dentifrício com 250ppmF teve efeito similar ao dentifrício convencional de 1.100ppmF em reduzir a desmineralização de esmalte.

Manarelli e colaboradores (2016) observaram a liberação de íons flúor (F) e TMP em saliva artificial a partir da aplicação de vernizes contendo fluoreto de sódio (NaF) com e sem TMP. Foram divididos em grupos: placebo (sem F ou TMP), 2.5% NaF, 5% NaF, 5% TMP, 2.5% NaF + 5% TMP, 5% NaF + 5% TMP e um verniz com formulação comercial. Os resultados demonstraram que a liberação de F e TMP está diretamente relacionada com a concentração de cada composto no verniz utilizado, tendo a maior liberação de F na concentração de 5% NaF e de 5% NaF + 5% e maior liberação de TMP na concentração de 5% TMP. Porém, verificaram que o uso conjunto de NaF e TMP no verniz reduziu significativamente a quantidade de F e TMP liberados.

A mesma autora, juntamente com outros pesquisadores também realizaram estudo *in vitro* para avaliar os efeitos de vernizes fluoretados contendo TMP. Para tal, utilizaram discos de esmalte bovinos divididos nos mesmos grupos do estudo acima, os quais tiveram a aplicação de verniz e em seguida passaram por solução desmineralizante e remineralizante por 7 dias. Os autores concluíram que a adição de TMP em vernizes fluoretados reduz de maneira significativa a desmineralização de esmalte quando comparado a produtos com a mesma concentração de F e sem TMP, sugerindo seu uso como agente anticárie em pacientes com alto risco (MANARELLI et al., 2017).

Danelon e colaboradores (2017) avaliaram o efeito de dentifrícios contendo 1.100ppmF associados ou não com TMP em tamanho micrométrico e nanométrico na desmineralização de esmalte *in vitro*. Foram utilizados blocos de esmalte bovino

com diferentes grupos de tratamento: um controle negativo com placebo (sem fluoreto ou TMP), um controle positivo (1.100ppmF), grupos de 1.100ppmF + TMP micrométrico em concentrações de 1%, 3% e 6% e grupos de 1.100ppmF + TMP nanométrico em concentrações de 1%, 3% e 6%. Os blocos recebiam a aplicação de dentifrício duas vezes por dia enquanto eram submetidos a regime de ciclagem de pH durante 5 dias. Os autores concluíram que a adição de TMP a um dentifrício convencional (1.100ppmF) produz um efeito sinérgico para inibir a desmineralização de esmalte. Neste estudo, o uso de TMP nanométrico a 3% junto ao dentifrício fluoretado obteve melhores resultados contra a desmineralização em comparação ao mesmo produto sem TMP ou suplementado com TMP micrométrico.

Um grupo de pesquisadores investigou a ação do TMP sobre as metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs) da dentina, enzimas responsáveis pela destruição da matriz orgânica desta estrutura nas lesões de cárie. Eles avaliaram o potencial antiproteolítico do TMP, além de observaram sua capacidade remineralizante da dentina. Os autores concluíram que o TMP possui capacidade antiproteolítica contra as MMPs e, quando associado a hidróxido de cálcio, tem potencial de induzir a remineralização dentinária (GONÇALVES et al., 2018).

Amaral e colaboradores. (2018) pesquisaram os efeitos do TMP em associação com fluoreto sobre a estrutura e dissolução da hidroxiapatita diante de ataque ácido. Baseados nos resultados do estudo, os autores concluíram que o TMP interfere na deposição de íons F na hidroxiapatita quando coadministrado aos fluoretos. Eles referem que uma proporção adequada de TMP e F pode melhorar as propriedades terapêuticas dos produtos fluoretados, além de produzir uma HA mais resistente aos ácidos e promover a precipitação de HA menos solúvel. Sozinho, o TMP não possui ação sobre a estrutura de hidroxiapatita.

Cavazana e colaboradores (2020) realizaram um estudo para avaliar a influência do TMP, associado ou não a F, em um biofilme formulado *in vitro* com *S. mutans* e *C. albicans* na concentração de íons F, Ca e P, importantes no processo de remineralização. Também avaliaram o pH deste biofilme após um desafio cariogênico simulado. Os autores encontraram que o uso de TMP junto ao fluoreto causa um aumento de íons F e P disponíveis no biofilme e que sua presença promove um aumento no pH do meio bucal a níveis neutros, mesmo após exposição a sacarose.

Na mesma linha de pesquisa, Cavazana e colaboradores (2019) avaliaram a ação do TMP sobre *S. mutans* e *C. albicans* no biofilme *in vitro*. Os biofilmes foram tratados com soluções de 0.25%, 0.5% e 1% TMP, combinados ou não com 500ppmF. O TMP sozinho não foi capaz de afetar o número dos microrganismos analisados. Entretanto, o TMP foi capaz de reduzir o metabolismo e a composição da matriz extracelular do biofilme, modificando sua estrutura quando associado ao F.

Amarante e colaboradores (2022) realizaram estudo sobre o TMP nanoparticulado (TMPn) em comparação ao o TMP microparticulado/convencional (TMPm). Apesar dos resultados promissores do TMPm, o uso de TMPn em associação com F poderia potencializar seus efeitos sobre a desmineralização e remineralização. Nesta ocasião, eles aplicaram o tratamento em biofilmes de dupla espécie (*S. mutans* e *C. albicans*) e analisaram o seu pH, a composição inorgânica e os componentes da matriz extracelular. A solução de 3% TMPn/F reduziu significativamente o carboidrato da matriz extracelular e aumentou o pH do biofilme após exposição à sacarose quando comparado a outros grupos. Além disso, aumentou significativamente os níveis de P e F em comparação com 3% TMPm/F. Os resultados reforçam que o TMP tem influência na composição inorgânica do biofilme e que pode dificultar a ação cariiosa ao alterar a matriz extracelular e o pH do biofilme.

3.1.3 Estudos *in situ*

Em 2013, Danelon e colaboradores conduziram um estudo *in situ* para avaliar a capacidade de géis com baixa concentração de flúor em promover a remineralização de esmalte. Para tal, participantes utilizaram dispositivos palatinos com blocos de esmalte bovino com lesões de cárie artificiais durante três dias após a aplicação tópica do gel, de acordo com o grupo correspondente. Os grupos testados foram placebo (sem F ou TMP), 4.500 ppmF, 4.500 ppmF + 5% TMP, 9.000 ppmF e 12.300 ppmF (gel acidulado). Os resultados encontrados evidenciaram que o gel com TMP obteve maior ação remineralizante, similar à do flúor gel acidulado, e este poderia ser utilizado para evitar o uso de altas concentrações de flúor, especialmente em crianças, considerando que estas possuem maior risco de eventos de toxicidade perante o flúor.

Manarelli e colaboradores (2015) avaliaram o uso de TMP como suplementação a vernizes fluoretados na remineralização de lesões de cárie *in situ*.

Os vernizes aplicados possuíam 5% de NaF e 5% NaF + 5% TMP, além de um controle negativo com placebo. Voluntários receberam os discos de esmalte bovino desmineralizados após aplicação do tratamento em dispositivos palatinos, os quais permaneceram em boca por 3 dias. Os autores encontraram que a adição de TMP ao verniz fluoretado melhorou a remineralização das lesões de cárie artificiais, sendo o seu efeito maior em profundidade quando comparado ao verniz convencional.

Seguindo os mesmos princípios metodológicos dos estudos descritos acima, outro estudo *in situ* foi executado para avaliar o efeito remineralizante de dentifrícios fluoretados suplementados com TMP nanoparticulado. Os participantes receberam as placas palatinas com esmalte bovino e escovavam seus dentes com as pastas dentre os grupos: placebo (sem F ou TMP), 1100 ppm F, 1100 ppm F + 3% TMP e 1100 ppm F + 3% TMPnano. A exposição aos tratamentos ocorria durante 1 min, três vezes ao dia, durante 3 dias. Os resultados mostraram que o esmalte do grupo com TMPnano se tornou 20% mais resistente em comparação ao grupo de 1100ppmF e teve maior captação de F que este também. Além disso, a capacidade de remineralização do TMPnano foi significativamente maior do que com o TMP convencional, sugerindo que a associação dos dois compostos pode potencializar a atividade remineralizadora dos dentifrícios (DANELON et al., 2015).

Takeshita e colaboradores (2015) testaram se o uso do TMP em dentifrícios com baixo teor de flúor seria capaz de promover efeito semelhante ao dentifrício convencional (1.100ppmF). Voluntários utilizaram placas palatinas com dentes bovinos que passavam por solução de sacarose 6x ao dia e eram expostos ao tratamento com o dentifrício selecionado por grupo 2x ao dia, sendo eles placebo, 500ppmF, 500ppmF + 1% TMP e 1.100ppmF. O grupo com adição de TMP mostrou a menor perda mineral e ele não teve diferenças significativas na concentração de F e Ca em comparação com o dentifrício convencional, mas tiveram diferenças com o grupo apenas com 500ppmF. Com isso, os autores concluíram que, *in situ*, a adição de 1% de TMP a um dentifrício com menor teor de flúor reduz a desmineralização de esmalte de forma similar ao de 1.100ppmF.

Enquanto no estudo acima Takeshita avaliou a desmineralização de esmalte, em 2016 outro estudo foi realizado sob condições semelhantes para avaliar a remineralização em dentes bovinos. Foram utilizados os mesmos grupo de tratamento, mas dessa vez os participantes aplicavam o dentifrício nos dispositivos palatinos 3 vezes por dia, durante 1min. Os autores concluíram que o dentifrício com

TMP também produziu efeito remineralizante similar ao convencional de 1.100ppmF (TAKESHITA et al., 2016)

Souza e colaboradores (2017) também testaram o uso de TMP em dentifrício com baixa concentração de flúor em um estudo *in situ* duplo cego. Participantes utilizaram dispositivos intrabucais com blocos de esmalte bovino e foram divididos aleatoriamente nos grupos: placebo (sem F ou TMP), 250ppmF, 250ppmF + 0.05% TMPnano e 1.100ppmF. Os blocos eram submetidos a desafio cariogênico e tinham contato com o dentifrício do grupo duas vezes por dia, durante 7 dias. Os autores analisaram a desmineralização de esmalte e o biofilme formado nas superfícies dos blocos. Por fim, concluíram que 250F+TMPnano teve efeito protetor semelhante a um dentifrício convencional em quase todas as variáveis levantadas, novamente se mostrando mais eficiente em lesões de cárie subsuperficiais.

Akabane e colaboradores (2018) estudaram o efeito da associação de um gel de aplicação tópica profissional com baixo teor de flúor com adição de TMP associado a um dentifrício fluoretado convencional (1.100ppmF) na desmineralização de esmalte. Voluntários foram divididos em tratamentos com: placebo (dentifrício sem F ou TMP), dentifrício com 1.100ppmF, dentifrício com 1.100ppmF com gel de 4.500ppmF + 5%TMP, dentifrício com 1.100ppmF com gel de 9.000ppmF e dentifrício com 1.100ppmF com gel de 12.300ppmF (gel acidulado). Os géis foram aplicados uma única vez e depois o protocolo de estudo foi seguido por 7 dias. Os blocos eram submetidos a desafio cariogênico 6 vezes ao dia e os participantes realizavam suas rotinas orais de higiene com o dentifrício que lhes foi destinado com o dispositivo em boca. Estes autores também concluíram que a terapia com TMP, neste caso em associação com dentifrício fluoretado, foi mais eficiente em reduzir a desmineralização de esmalte quando comparado a tratamentos convencionais (F gel sem TMP com uso diário de dentifrício fluoretado).

Em 2018, Emerenciano e colaboradores realizaram estudo *in situ* bastante similar ao de Danelon e colaboradores (2015), com um dentifrício fluoretado contendo TMPnano, avaliando a desmineralização de esmalte e a composição do biofilme formado. Voluntários também receberam dispositivos intraorais com blocos de esmalte bovino e o desafio cariogênico era performado 6 vezes ao dia, sendo o tratamento com dentifrício aplicado 3 vezes ao dia, nos grupos: placebo (sem F ou TMP), 1100 ppm F, 1100 ppm F + 3% TMP e 1100 ppm F + 3% TMPnano. O

dentifrício com TMP nano teve maior efeito anticárie entre os grupos, tendo menor perda mineral e maior retenção de Ca, P e F no biofilme.

3.1.4 *Ensaio clínico randomizado*

Um estudo longitudinal foi realizado em 2014 para avaliar a concentração de flúor nas unhas de crianças na faixa etária de maior risco de fluorose (18-30 meses de idade), durante o uso de diferentes dentifrícios. O estudo incluiu o uso de dentifrício com baixo teor de flúor (500ppmF) com TMP ou CaGP, comparando com dentifrício fluoretado convencional (1.100ppmF). Os responsáveis eram orientados a escovarem os dentes das crianças apenas com o dentifrício indicado. Foram coletados, mensalmente, durante 330 dias, pedaços de unhas das mãos e dos pés das crianças. Para compor a análise, também foram estimados a concentração de flúor na água e na dieta dos voluntários. Os resultados demonstraram que os níveis de flúor nas unhas dos grupos com baixo teor de flúor foram significativamente menores que os do dentifrício convencional. Os autores inferiram que crianças em uso de dentifrício com maior concentração de flúor possuem maior risco de terem fluorose (AMARAL et al., 2014).

Os mesmos autores realizaram um ensaio clínico para avaliar a progressão da cárie dentária na dentição decídua diante de dentifrícios com baixo teor de flúor suplementados com TMP e CaGP. Crianças com idade média de 48 meses foram divididas nos grupos: 500ppmF + 1 % TMP, 500ppmF + 0.25% CaGP e 1.100ppmF. Foram realizados exames clínicos para avaliação de cárie no início e depois de 18 meses do uso dos dentifrícios. Os resultados demonstraram que o dentifrício com baixo teor de flúor combinado ao TMP promoveu uma menor progressão de cárie quando comparado ao dentifrício convencional, sendo uma formulação segura para crianças baseando-se no risco benefício de seu uso (FREIRE et al., 2016).

4 DISCUSSÃO

O trimetafosfato de sódio tem sido estudado com diferentes objetivos na odontologia. Discutido inicialmente desde o século passado, este polifosfato já foi abordado na literatura com potencial para o controle da erosão dentária (CRUZ et al., 2015), contra a perda mineral em agentes clareadores (SANTOS et al., 2020) e, em especial, como um promissor agente anticárie (TAKESHITA et al., 2016).

Estudos *in vitro* e *in situ* realizados nos últimos anos demonstraram resultados bastante favoráveis ao uso de TMP no tratamento da cárie dentária. Muitos autores testaram a eficácia do TMP isolado como agente anticárie, mas os melhores resultados de sua aplicação foram quando utilizado em associação ao flúor (NaF), como demonstrado por Takeshita et al. (2011) e Danelon et al. (2014). Isso se dá pelo fato de os fluoretos terem mecanismo de ação diferente do TMP, e que juntos conseguem produzir um efeito sinérgico diante de um desafio cariogênico (AMARAL et al., 2018; GONZALEZ, 1971; SOUZA et al., 2013).

Estudos *in vitro* puderam comprovar que o TMP possui grande afinidade pela superfície de esmalte dentário e consegue permanecer ligado a ele por um longo período (DANELON et al., 2013). Sua ação se dá pela mudança na permeabilidade nesta estrutura, o que facilita a difusão de alguns íons importantes nos processos de desmineralização e remineralização, como o flúor (F), o cálcio (Ca) e o fósforo (P). O TMP demonstra ser capaz de promover maior retenção destes íons no esmalte (FAVRETTO et al., 2013; SOUZA et al., 2013) e no biofilme (AKABANE et al., 2018; CAVAZANA et al., 2019; EMERENCIANO et al., 2018), em comparação ao uso de flúor isoladamente. Assim, quando administrado junto a um fluoreto, este composto foi capaz de reduzir a desmineralização dentária *in vitro* e *in situ* em diferentes formulações, como dentifrícios (DANELON et al., 2017; DE CASTRO et al., 2015; MISSEL et al., 2016) géis (DANELON et al., 2014), vernizes (MANARELLI et al., 2017) e enxaguantes bucais (FAVRETTO et al., 2013). Além disso, alguns autores também demonstraram efeito remineralizante do TMP quando associado ao flúor (DANELON et al., 2013, 2015; GONÇALVES et al., 2018; MANARELLI et al., 2014, 2015; TAKESHITA et al., 2016).

Um grande diferencial do TMP em relação aos fluoretos é a sua ação profunda no esmalte. Diferentes autores observaram que a associação de TMP aos produtos fluoretados promoveu um maior grau de remineralização da camada subsuperficial das lesões. Enquanto as formulações convencionais com flúor

proporcionam a mineralização das camadas mais superficiais da cárie pela deposição de fluoreto de cálcio (CaF_2), na presença de TMP ocorre um maior fluxo de Ca para o interior das lesões, que pode reduzir a difusão de ácidos entre os prismas de esmalte. Com isso, o TMP preserva a estabilidade e a integridade da superfície mineral do esmalte. Considerando que as lesões de cárie iniciam com uma perda mineral de forma subsuperficial, tal efeito pode ser de grande importância clínica, uma vez que o TMP permitiria uma redução na área dessas lesões e a evolução para uma cavidade demoraria mais para acontecer, ou, talvez, elas não se desenvolvessem (DANELON et al., 2014; MANARELLI et al., 2015).

O uso de TMP pode ter seu maior benefício na população infantil, devido ao risco de fluorose, um defeito de esmalte que o torna poroso e com menor conteúdo mineral, além de produzir manchas brancas na coroa dentária. Isso porque crianças menores de 5 anos tendem a engolir cerca de 30% dos dentífrico a cada escovação e, com isso, acabam ingerindo certa quantidade de flúor de forma sistêmica. Quando indivíduos de até 6 anos utilizam produtos com alta concentração de flúor, o risco de desenvolverem fluorose é aumentado, uma vez que é por volta desta faixa etária que o desenvolvimento da coroa dentária dos dentes permanentes é encerrado (ABANTO ALVAREZ et al., 2009). Além do risco de fluorose, a ingestão de flúor em crianças menores de 3 anos pode ser tóxica dependendo da dose (DANELON et al., 2013).

A alternativa que o TMP proporciona é a utilização de produtos com menor concentração de flúor, como um dentífrico de 500ppmF, que isoladamente possuem uma ação questionável contra a cárie. Quando associados ao TMP, estes produtos podem ter eficácia similar a formulações convencionais, diminuindo a desmineralização e favorecendo a remineralização, como demonstrado *in vitro* por Takeshita e colaboradores (2009) e Danelon e colaboradores (2014); *in situ* por Danelon e colaboradores (2013), Takeshita e colaboradores (2015) e Souza e colaboradores (2017); e clinicamente por Freire e colaboradores (2016). O efeito sistêmico do uso de dentífrico com baixo teor de flúor suplementado com TMP foi demonstrado pelo estudo de Amaral e colaboradores (2014), que observou uma redução significativa do acúmulo de flúor proveniente da ingestão nas unhas das crianças voluntárias.

É fato que os estudos existentes sobre o uso de TMP como agente anticárie são bastante heterogêneos no que tange a concentração ideal deste polifosfato. Na

análise de dentifrícios, por exemplo, enquanto Takeshita e colaboradores (2009) encontraram resultados favoráveis com uma concentração de 1% TMP em um dentifrício de 1.100ppmF, de Castro e colaboradores (2015) também observaram bons resultados em dentifrício com a mesma quantidade de flúor, porém com 3% de TMP. Artigos sobre outras formulações levantados nesta revisão, como géis e vernizes, também divergem na escolha de concentração de TMP. Sugere-se que sejam feitos novos estudos focados na comparação de diferentes concentrações de TMP em uma mesma quantidade de flúor para que se tenha um protocolo adequado de aplicação clínica futuramente.

Ainda que com resultados promissores, a maior parte dos estudos sobre o efeito do TMP sobre a cárie dentária são de protocolos *in vitro* e *in situ*. Autores de diversos estudos abordados nesta revisão abordaram as limitações destes tipos de estudo, já que não são capazes de reproduzir condições intraorais complexas, como a interação com a película salivar e microbiota oral quando *in vitro* e a progressão de cárie individual de cada pessoa *in situ* (EMERENCIANO et al., 2018; FAVRETTO et al., 2013). Somente um artigo com um ensaio clínico randomizado recente está disponível na literatura, o qual mostrou resultados favoráveis similares aos laboratoriais realizados previamente, visto que o dentifrício fluoretado com TMP promoveu uma menor progressão de cárie em crianças quando comparado ao dentifrício convencional (FREIRE et al., 2016). Assim, é importante que sejam realizados mais estudos clínicos com o TMP para ampliar a literatura disponível, testar sua eficácia clinicamente e sua aplicabilidade no tratamento da doença cárie.

5 CONCLUSÃO

Esta revisão de literatura abordou os estudos mais recentes existentes sobre o trimetafosfato de sódio (TMP) como agente anticárie. Foram revisados 27 estudos, que demonstraram que o TMP é efetivo para diminuir a desmineralização e aumentar a remineralização de esmalte quando associado ao flúor. O TMP e o flúor agem sinergicamente quando combinados. Frente a resultados promissores em diversos estudos *in vitro* e *in situ*, sugere-se a execução de mais ensaios clínicos com máximo rigor metodológico, a fim de testar sua eficácia clinicamente. Espera-se com isso que o TMP possa ser aprovado pelos órgãos de controle e que possa ser introduzido no mercado para utilização na rotina odontológica, especialmente em crianças com alto risco de cárie.

REFERÊNCIAS

- ABANTO ALVAREZ, J. et al. Dental fluorosis: exposure, prevention and management. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 14, n. 2, p. E103-7, 1 fev. 2009.
- AKABANE, S. et al. In situ effect of the combination of fluoridated toothpaste and fluoridated gel containing sodium trimetaphosphate on enamel demineralization. **Journal of Dentistry**, v. 68, p. 59–65, jan. 2018.
- AMARAL, J. G. et al. Longitudinal evaluation of fluoride levels in nails of 18-30-month-old children that were using toothpastes with 500 and 1100 µg F/g. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 42, n. 5, p. 412–419, out. 2014.
- AMARAL, J. G. et al. Cyclotriphosphate associated to fluoride increases hydroxyapatite resistance to acid attack. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 106, n. 7, p. 2553–2564, out. 2018.
- AMARANTE, V. DE O. Z. et al. Activity of Sodium Trimetaphosphate Nanoparticles on Cariogenic-Related Biofilms In Vitro. **Nanomaterials**, v. 13, n. 1, p. 170, 30 dez. 2022.
- BARTIZEK, R. D. et al. Reduction in dental caries with four concentrations of sodium fluoride in a dentifrice: a meta-analysis evaluation. **The Journal of clinical dentistry**, v. 12, n. 3, p. 57–62, 2001.
- BERNABE, E. et al. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. **Journal of dental research**, v. 99, n. 4, p. 362–373, 1 abr. 2020.
- BONOW, M. L. M. et al. Efficacy of 1.23% APF gel applications on incipient carious lesions: a double-blind randomized clinical trial. **Brazilian Oral Research**, v. 27, n. 3, p. 279–285, jun. 2013.
- CAVAZANA, T. P. et al. Activity of sodium trimetaphosphate, associated or not with fluoride, on dual-species biofilms. **Biofouling**, v. 35, n. 6, p. 710–718, 3 jul. 2019.
- CAVAZANA, T. P. et al. Effects of Sodium Trimetaphosphate, Associated or Not with Fluoride, on the Composition and pH of Mixed Biofilms, before and after Exposure to Sucrose. **Caries Research**, v. 54, n. 4, p. 358–368, 2020.
- CHENG, L. et al. Expert consensus on dental caries management. **International Journal of Oral Science**, v. 14, n. 1, p. 17, 31 dez. 2022.
- CRUZ, N. V. S. et al. In vitro effect of low-fluoride toothpastes containing sodium trimetaphosphate on enamel erosion. **Archives of Oral Biology**, v. 60, n. 9, p. 1231–1236, set. 2015.

CUMERLATO, C. B. DA F. et al. Is professionally applied topical fluoride effective in treating incipient caries? A systematic review. **Brazilian Oral Research**, v. 36, 2022.

CURY, J. A. Uso do flúor e controle da cárie como doença. Em: **Odontologia restauradora: fundamentos e possibilidades**. Santos: [s.n.]. p. 31–68.

DA CAMARA, D. M. et al. Effect of low-fluoride toothpastes combined with hexametaphosphate on in vitro enamel demineralization. **Journal of Dentistry**, v. 42, n. 3, p. 256–262, mar. 2014.

DANELON, M. et al. In situ evaluation of a low fluoride concentration gel with sodium trimetaphosphate in enamel remineralization. **American journal of dentistry**, v. 26, n. 1, p. 15–20, fev. 2013.

DANELON, M. et al. Effect of fluoride gels supplemented with sodium trimetaphosphate in reducing demineralization. **Clinical Oral Investigations**, v. 18, n. 4, p. 1119–1127, 24 maio 2014.

DANELON, M. et al. Effect of toothpaste with nano-sized trimetaphosphate on dental caries: In situ study. **Journal of Dentistry**, v. 43, n. 7, p. 806–813, jul. 2015.

DANELON, M. et al. Effect of fluoride toothpaste with nano-sized trimetaphosphate on enamel demineralization: An in vitro study. **Archives of Oral Biology**, v. 78, p. 82–87, jun. 2017.

DE CASTRO, L. P. et al. In vitro effect of sodium trimetaphosphate additives to conventional toothpastes on enamel demineralization. **Clinical Oral Investigations**, v. 19, n. 7, p. 1683–1687, 22 set. 2015.

DE SOUSA, F. S. DE O. et al. Fluoride Varnish and Dental Caries in Preschoolers: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Caries Research**, v. 53, n. 5, p. 502–513, 2019.

DELBEM, A. C. B. et al. Effect of Trimetaphosphate and Fluoride Association on Hydroxyapatite Dissolution and Precipitation In Vitro. **Brazilian Dental Journal**, v. 25, n. 6, p. 479–484, dez. 2014.

DESAI, H.; STEWART, C. A.; FINER, Y. Minimally Invasive Therapies for the Management of Dental Caries—A Literature Review. **Dentistry Journal**, v. 9, n. 12, 1 dez. 2021.

EMERENCIANO, N. G. et al. In situ effect of fluoride toothpaste supplemented with nano-sized sodium trimetaphosphate on enamel demineralization prevention and biofilm composition. **Archives of Oral Biology**, v. 96, p. 223–229, dez. 2018.

FAVRETTO, C. O. et al. In vitro Evaluation of the Effect of Mouth Rinse with Trimetaphosphate on Enamel Demineralization. **Caries Research**, v. 47, n. 5, p. 532–538, 2013.

FREIRE, I. R. et al. Anticaries effect of low-fluoride dentifrices with phosphates in children: A randomized, controlled trial. **Journal of Dentistry**, v. 50, p. 37–42, jul. 2016.

FREIRE, M. DO C. M. et al. Determinantes individuais e contextuais da cárie em crianças brasileiras de 12 anos em 2010. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. suppl 3, p. 40–49, dez. 2013.

GOLDENFUM, G. M. et al. Efficacy of 1.23% acidulated phosphate fluoride gel on non-cavitated enamel lesions: a randomized clinical trial. **Brazilian Oral Research**, v. 35, 2021.

GONÇALVES, R. S. et al. Use of sodium trimetaphosphate in the inhibition of dentin matrix metalloproteinases and as a remineralizing agent. **Journal of Dentistry**, v. 68, p. 34–40, jan. 2018.

GONZALEZ, M. Effect of Trimetaphosphate Ions on the Process of Mineralization. **Journal of Dental Research**, v. 50, n. 5, p. 1056–1064, 8 set. 1971.

GONZALEZ, M.; JEANSONNE, B. G.; FEAGIN, F. F. Trimetaphosphate and Fluoride Actions on Mineralization at the Enamel-Solution Interface. **Journal of Dental Research**, v. 52, n. 2, p. 261–266, 9 mar. 1973.

HARRIS, R. S.; NIZEL, A. E.; WALSH, N. B. The Effect of Phosphate Structure on Dental Caries Development in Rats. **Journal of Dental Research**, v. 46, n. 1, p. 290–294, 9 jan. 1967.

LANIGAN R S. Final Report on the Safety Assessment of Sodium Metaphosphate, Sodium Trimetaphosphate, and Sodium Hexametaphosphate. **International Journal of Toxicology**, v. 20, n. 3, p. 75–89, 25 jan. 2001.

MACHIULSKIENE, V. et al. Terminology of Dental Caries and Dental Caries Management: Consensus Report of a Workshop Organized by ORCA and Cariology Research Group of IADR. **Caries Research**, v. 54, n. 1, p. 7–14, 2020.

MANARELLI, M. M. et al. In vitro Remineralizing Effect of Fluoride Varnishes Containing Sodium Trimetaphosphate. **Caries Research**, v. 48, n. 4, p. 299–305, 2014.

MANARELLI, M. M. et al. In situ remineralizing effect of fluoride varnishes containing sodium trimetaphosphate. **Clinical Oral Investigations**, v. 19, n. 8, p. 2141–2146, 14 nov. 2015.

MANARELLI, M. M. et al. Fluoride and sodium trimetaphosphate (TMP) release from fluoride varnishes supplemented with TMP. **Brazilian Oral Research**, v. 30, n. 1, 2016.

MANARELLI, M. M. et al. Fluoride varnishes containing sodium trimetaphosphate reduce enamel demineralization *in vitro*. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 75, n. 5, p. 376–378, 4 jul. 2017.

MARINHO, V. C. et al. One topical fluoride (toothpastes, or mouthrinses, or gels, or varnishes) versus another for preventing dental caries in children and adolescents. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 26 jan. 2004.

MISSEL, E. M. C. et al. Sodium trimetaphosphate enhances the effect of 250 p.p.m. fluoride toothpaste against enamel demineralization in vitro. **European Journal of Oral Sciences**, v. 124, n. 4, p. 343–348, ago. 2016.

MOIMAZ, S. A. S. et al. Dental fluorosis and its influence on children's life. **Brazilian Oral Research**, v. 29, n. 1, p. 1–7, 13 jan. 2015.

NAVIA, J. M.; HARRIS, R. S. Longitudinal Study of Cariostatic Effects of Sodium Trimetaphosphate and Sodium Fluoride When Fed Separately and Together in Diets of Rats. **Journal of Dental Research**, v. 48, n. 2, p. 183–191, 8 mar. 1969.

NIZEL, A. E.; HARRIS, R. S. The Effects of Phosphates on Experimental Dental Caries: A Literature Review. **Journal of Dental Research**, v. 43, n. 6, p. 1123–1136, 9 nov. 1964.

ORGANIZATION, W. H. **Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/364538>>. Acesso em: 13 maio. 2023.

SANTOS, A. L. E. et al. Evaluation of new compositions of 10% hydrogen peroxide-based bleaching agents containing trimetaphosphate and fluoride on enamel demineralization. **European Journal of Oral Sciences**, v. 128, n. 5, p. 450–456, 5 out. 2020.

SELWITZ, R. H.; ISMAIL, A. I.; PITTS, N. B. Dental caries. **Lancet (London, England)**, v. 369, n. 9555, p. 51–59, 6 jan. 2007.

SOUZA, J. A. S. et al. Effect of Sodium Trimetaphosphate on Hydroxyapatite Solubility: An In Vitro Study. **Brazilian Dental Journal**, v. 24, n. 3, p. 235–240, jun. 2013.

SOUZA, L. F. B. et al. Efficacy of fluoride gel in arresting active non-cavitated caries lesions: a randomized clinical trial. **Brazilian Oral Research**, v. 36, 2022.

SOUZA, M. D. B. et al. Toothpaste with Nanosized Trimetaphosphate Reduces Enamel Demineralization. **JDR Clinical & Translational Research**, v. 2, n. 3, p. 233–240, 21 jul. 2017.

TAKESHITA, E. M. et al. In vitro Evaluation of Dentifrice with Low Fluoride Content Supplemented with Trimetaphosphate. **Caries Research**, v. 43, n. 1, p. 50–56, 2009.

TAKESHITA, E. M. et al. Evaluation of Different Fluoride Concentrations Supplemented with Trimetaphosphate on Enamel De- and Remineralization in vitro. **Caries Research**, v. 45, n. 5, p. 494–497, 2011.

TAKESHITA, E. M. et al. Effectiveness of a Toothpaste with Low Fluoride Content Combined with Trimetaphosphate on Dental Biofilm and Enamel Demineralization in situ. **Caries Research**, v. 49, n. 4, p. 394–400, 2015.

TAKESHITA, E. M. et al. Remineralizing Potential of a Low Fluoride Toothpaste with Sodium Trimetaphosphate: An in situ Study. **Caries Research**, v. 50, n. 6, p. 571–578, 2016.

WHELTON, H. P. et al. Fluoride Revolution and Dental Caries: Evolution of Policies for Global Use. **Journal of dental research**, v. 98, n. 8, p. 837–846, 1 jul. 2019.

APÊNDICE A

TABELA 1 – RESUMO DOS ARTIGOS INCLUÍDOS

ARTIGO	DESENHO DE ESTUDO	CONCLUSÃO
<p>In vitro evaluation of dentifrice with low fluoride content supplemented with trimetaphosphate (Takeshita et al., 2009)</p>	<p>Blocos de esmalte bovino submetidos a ciclos de pH durante 7 dias foram testados <i>in vitro</i> com dentifrícios: 0% TMP, 0,1% TMP, 0,25% TMP, 0,5% TMP, 1% TMP, 2% TMP, 3% TMP, 500ppmF + 0% TMP, 500ppmF + 0,1% TMP, 500ppmF + 0,25% TMP, 500ppmF + 0,5% TMP, 500ppmF + 1% TMP, 500ppmF + 2% TMP, 500ppmF + 3% TMP e 1.100ppmF.</p>	<p>TMP em dentifrícios com baixa concentração de flúor resultou em uma eficácia comparável à de um dentifrício convencional (1.100ppm).</p>
<p>Evaluation of Different Fluoride Concentrations Supplemented with Trimetaphosphate on Enamel De- and Remineralization in vitro (Takeshita et al., 2011)</p>	<p>Blocos de esmalte bovino testados <i>in vitro</i> após ciclos de pH durante 15 dias, imersos por 5min diários em soluções de 3% TMP, 500ppmF, 500ppmF + 3% TMP, 1.500ppmF, 1.500ppmF + 3% TMP, 3.000ppmF, 3.000ppmF + 3% TMP e um controle negativo de água.</p>	<p>A adição de 3% TMP aos produtos fluoretados promoveu remineralização adicional significativa em comparação ao flúor isolado.</p>
<p>In vitro evaluation of the effect of mouth rinse with trimetaphosphate on enamel demineralization (Favretto et al., 2013)</p>	<p>Blocos de esmalte bovino testados <i>in vitro</i> durante ciclos de pH em soluções de: 100ppmF, 225ppmF, 100ppmF + 0,05% TMP, 100ppmF + 0,1% TMP, 100ppmF + 0,2% TMP, 100ppmF + 0,4% TMP e 100ppmF + 0,6% TMP.</p>	<p>A adição de 0,4% de TMP a solução de 100ppmF foi superior em inibir a desmineralização em comparação aos outros grupos, além de aumentar a quantidade de íons flúor no esmalte.</p>

Effect of sodium trimetaphosphate on hydroxyapatite solubility: an in vitro study (Souza et al., 2013)	Pó sintético de hidroxiapatita testado <i>in vitro</i> durante ciclagens de pH em soluções de TMP a 0%, 0.1%, 0.2%, 0.4%, 0.6%, 0.8%, 1%, 2%, 4%, 6%, 8% e 10% com e sem 100ppmF, para avaliar a solubilidade da HA.	A combinação de TMP nas concentrações de 0.2%, 0.4% e 0.6% junto ao fluoreto foi capaz de precipitar uma HA de menor solubilidade ao apresentarem maiores concentrações de Ca e maior proporção Ca/P em relação a grupos sem TMP ou com maior quantidade.
Effect of Trimetaphosphate and Fluoride Association on Hydroxyapatite Dissolution and Precipitation In Vitro (Delbem et al., 2014)	Pó sintético de hidroxiapatita testado <i>in vitro</i> durante ciclagens de pH em soluções de 500ppmF, 1.100ppmF, 1%TMP, 3% TMP, 500ppmF + 1% TMP e 500 ppmF + 3% TMP, para avaliar a dissolução e precipitação da HA.	A associação de F e TMP favoreceu a precipitação de uma hidroxiapatita mais estável.
Effect of fluoride gels supplemented with sodium trimetaphosphate in reducing demineralization (Danelon et al., 2014)	Blocos de esmalte bovino testados <i>in vitro</i> com aplicação única dos géis: sem F ou TMP (placebo), 3% TMP, 5% TMP, 4.500ppmF, 4.500ppmF + 3%TMP, 4.500ppmF + 5%TMP, 9.000ppmF e 12.300ppmF, seguido de ciclagem de pH durante 5 dias.	O grupo de 4.500ppmF + 5%TMP demonstrou resultados similares ao flúor gel acidulado. É possível inibir a desmineralização de esmalte com géis de baixa concentração de flúor, suplementando esses géis com 5% de TMP.
In vitro remineralizing effect of fluoride varnishes containing sodium trimetaphosphate (Manarelli et al., 2014)	Discos de esmalte bovino testados <i>in vitro</i> , passando por ciclos de des-re após a aplicação de vernizes: placebo, 5% de TMP, 2,5% de NaF, 2,5% NaF / 5% e TMP, 5% de NaF, 5 % NaF / 5% TMP e uma formulação comercial (5% NaF).	A adição de TMP a vernizes fluoretados levou a um melhor efeito remineralizante das lesões quando comparado com vernizes com a mesma concentração de fluoreto sem TMP.

<p>In vitro effect of sodium trimetaphosphate additives to conventional toothpastes on enamel demineralization (Castro et al., 2015)</p>	<p>Blocos de esmalte bovino testados <i>in vitro</i> passaram por ciclos de pH por 7 dias e eram tratados duas vezes ao dia, com a aplicação de dentifrícios de placebo, 1100 ppm F, e 1100 ppm F suplemente com diferentes concentrações de TMP: 1 % (1100 + 1% TMP), 3 % (1100 + 3% TMP), 4.5 % (1100 + 4.5% TMP), 6% (1100 + 6% TMP) e 9 % (1100 + 9% TMP).</p>	<p>A adição de TMP ao creme dental convencional aumentou a habilidade do produto em reduzir a perda mineral, especialmente na concentração de 3% de TMP, que teve o maior efeito na redução da desmineralização de esmalte.</p>
<p>Sodium trimetaphosphate enhances the effect of 250 p.p.m. fluoride toothpaste against enamel demineralization in vitro (Missel et al., 2016)</p>	<p>Blocos de esmalte bovino testados <i>in vitro</i> receberam tratamento com dentifrícios enquanto passavam por ciclos de pH, nos grupos: 0, 250, 500 e 1.100ppm de flúor apenas e de 250ppmF + 0.25% TMP, 250ppmF + 0.5% TMP, 250ppmF + 1% TMP e 250ppmF + 3% TMP.</p>	<p>A adição de TMP de concentrações entre 0.25 e 1% no dentifrício com 250ppmF teve efeito similar ao dentifrício convencional de 1.100ppmF em reduzir a desmineralização de esmalte.</p>
<p>Fluoride and sodium trimetaphosphate (TMP) release from fluoride varnishes supplemented with TMP (Manarelli et al., 2016)</p>	<p>Vernizes foram aplicados em lençóis de poliéster <i>in vitro</i> e imersos em saliva artificial nos grupos: placebo (sem F ou TMP), 2.5% NaF, 5% NaF, 5% TMP, 2.5% NaF + 5% TMP, 5% NaF + 5% TMP e um verniz com formulação comercial. Avaliaram a liberação de íon F e TMP na saliva artificial.</p>	<p>A liberação de F e TMP está diretamente relacionada com a concentração de presente no verniz, tendo a maior liberação de F na concentração de 5% NaF e de 5% NaF + 5% e maior liberação de TMP na concentração de 5% TMP. O uso conjunto de NaF e TMP reduziu a quantidade de F e TMP liberados.</p>
<p>Fluoride varnishes containing sodium trimetaphosphate reduce enamel demineralization in vitro (Manarelli et al., 2017)</p>	<p>Discos de esmalte bovinos testados <i>in vitro</i> tiveram a aplicação de verniz e em seguida passaram por solução desmineralizante, nos grupos: placebo (sem F ou TMP), 2.5% NaF, 5% NaF, 5% TMP, 2.5% NaF + 5% TMP, 5% NaF + 5% TMP e um verniz com formulação comercial.</p>	<p>A adição de TMP em vernizes fluoretados reduz de maneira significativa a desmineralização de esmalte quando comparado a produtos com a mesma concentração de F e sem TMP.</p>

<p>Effect of fluoride toothpaste with nano-sized trimetaphosphate on enamel demineralization: An <i>in vitro</i> study (Danelon et al. 2017)</p>	<p>Blocos de esmalte bovino testados <i>in vitro</i> passavam por ciclagem de pH enquanto recebiam duas vezes por dia a aplicação de dentifrícios: placebo, 1.100ppmF, grupos de 1.100ppmF + TMP micrométrico em concentração de 1%, 3% e 6%, além de grupos de 1.100ppmF + TMP nanométrico em concentração de 1%, 3% e 6%.</p>	<p>A adição de TMP a um dentifrício convencional produz um efeito sinérgico para inibir a desmineralização de esmalte. O uso de TMP nanométrico a 3% junto ao dentifrício fluoretado obteve melhores resultados contra a desmineralização em comparação ao mesmo produto sem TMP ou com TMP micrométrico.</p>
<p>Use of sodium trimetaphosphate in the inhibition of dentin matrix metalloproteinases and as a remineralizing agent (Gonçalves et al., 2018)</p>	<p>Espécimes de Dentina radicular bovina foram usadas <i>in vitro</i> para avaliar o efeito antiproteolítico do TMP sobre as metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs), tratando-as com 1.5% TMP, 1.5% TMP + hidróxido de cálcio, 1.5% TMP + NaF, NaF e água destilada.</p>	<p>O TMP possui capacidade antiproteolítica contra as MMPs e, quando associado a hidróxido de cálcio, tem potencial de induzir a remineralização dentinária.</p>
<p>Cyclotriphosphate associated to fluoride increases hydroxyapatite resistance to acid attack (Amaral et al., 2018)</p>	<p>A ação do TMP sobre a hidroxiapatita (HA) foi avaliada <i>in vitro</i> com soluções de 0, 1, 2, 4, 6, 8, e 10% TMP, associados com 0, 1100, 4500 e 9000 ppm F.</p>	<p>Uma proporção adequada de TMP e F pode melhorar as propriedades terapêuticas dos produtos fluoretados, além de produzir uma HA mais resistente aos ácidos e promover a precipitação de HA menos solúvel.</p>
<p>Activity of sodium trimetaphosphate, associated or not with fluoride, on dual-species biofilms (Cavazana et al., 2019)</p>	<p>A ação do TMP sobre <i>S. mutans</i> e <i>C. albicans</i> em um biofilme <i>in vitro</i> foi avaliada com grupos de tratamento com soluções de 0,25%, 0,5% ou 1% de TMP, combinadas ou não com 500 ppm de F.</p>	<p>O TMP foi capaz de reduzir o metabolismo e a composição da matriz extracelular do biofilme, modificando sua estrutura quando associado ao F.</p>

<p>Effects of Sodium Trimetaphosphate, Associated or Not with Fluoride, on the Composition and pH of Mixed Biofilms, before and after Exposure to Sucrose (Cavazana et al., 2020)</p>	<p>A influência do TMP, associado ou não a F, foi avaliada em um biofilme formulado <i>in vitro</i> com <i>S. mutans</i> e <i>C. albicans</i> na concentração de íons F, Ca e P, tratados com soluções de 0,25%, 0,5% ou 1% de TMP, combinadas ou não com 500 ppm F, além de um controle de 1.100ppmF.</p>	<p>O uso de TMP junto ao fluoreto causa um aumento de íons F e P disponíveis no biofilme e que sua presença promove um aumento no pH do meio bucal a níveis neutros, mesmo após exposição a sacarose.</p>
<p>Activity of Sodium Trimetaphosphate Nanoparticles on Cariogenic-Related Biofilms In Vitro (Amarante et al., 2022)</p>	<p>Biofilme formulado <i>in vitro</i> com <i>S. mutans</i> e <i>C. albicans</i> receberam tratamento com 1 e 3% TMPm e TMPn, associados ou não com F, para avaliar o pH, a composição inorgânica e a matriz extracelular.</p>	<p>A solução de 3% TMPn/F reduziu o carboidrato da matriz extracelular e aumentou o pH do biofilme após exposição à sacarose quando comparado a outros grupos. Aumentou os níveis de P e F em comparação com 3% TMPm/F.</p>
<p>In situ evaluation of a low fluoride concentration gel with sodium trimetaphosphate in enamel remineralization (Danelon et al., 2013)</p>	<p>Dispositivos palatinos com blocos de esmalte bovino com lesões de cárie artificiais testados <i>in situ</i> em voluntários após aplicação de gel nos grupos: placebo, 4.500 ppmF, 4.500 ppmF + 5% TMP, 9.000 ppmF, 12.300 ppmF (gel acidulado).</p>	<p>O gel com TMP obteve maior ação remineralizante, similar à do flúor gel acidulado.</p>
<p>In situ remineralizing effect of fluoride varnishes containing sodium trimetaphosphate (Manarelli et al., 2015)</p>	<p>Dispositivos palatinos com discos de esmalte bovino desmineralizados testados <i>in situ</i> em voluntários com vernizes de 5% de NaF e 5% NaF + 5% TMP, além de placebo.</p>	<p>A adição de TMP ao verniz fluoretado melhorou a remineralização das lesões de cárie artificiais, sendo o seu efeito maior em profundidade quando comparado ao verniz convencional.</p>

<p>Effect of toothpaste with nano-sized trimetaphosphate on dental caries: In situ study (Danelon et al., 2015)</p>	<p>Dispositivos palatinos com blocos de esmalte bovino com lesões de cárie artificiais testados <i>in situ</i> em voluntários com dentifrícios de placebo, 1100 ppm F, 1100 ppm F + 3% TMP e 1100 ppmF + 3% TMPnano.</p>	<p>O esmalte do grupo com TMPnano se tornou 20% mais resistente em comparação ao grupo de 1100ppmF e teve maior captação de F. A capacidade de remineralização do TMPnano foi significativamente maior do que com o TMP convencional.</p>
<p>Effectiveness of a Toothpaste with Low Fluoride Content Combined with Trimetaphosphate on Dental Biofilm and Enamel Demineralization in situ (Takeshita et al., 2015)</p>	<p>Dispositivos palatinos com blocos de esmalte bovino testados <i>in situ</i> em voluntários, passando por desafio cariogênico e recebendo a aplicação de dentifrícios: placebo, 500ppmF, 500ppmF + 1% TMP e 1.100ppmF, avaliando a desmineralização.</p>	<p>A adição de 1% de TMP a um dentifrício com menor teor de flúor reduz a desmineralização de esmalte de forma similar ao de 1.100ppmF.</p>
<p>Remineralizing Potential of a Low Fluoride Toothpaste with Sodium Trimetaphosphate: An in situ Study (Takeshita et al., 2016)</p>	<p>Dispositivos palatinos com blocos de esmalte bovino testados <i>in situ</i> em voluntários, passando por desafio cariogênico e recebendo a aplicação de dentifrícios: placebo, 500ppmF, 500ppmF + 1% TMP e 1.100ppmF, avaliando a remineralização.</p>	<p>A adição de TMP a um dentifrício com baixo teor de flúor promoveu uma capacidade de remineralização similar à de um dentifrício padrão (1.100 ppmF).</p>

<p>Toothpaste with Nanosized Trimetaphosphate Reduces Enamel Demineralization (Souza et al., 2017)</p>	<p>Dispositivos palatinos com blocos de esmalte bovino testados <i>in situ</i> em voluntários, passando por desafio cariogênico e ficando em contato com dentifrícios de formulação: placebo, 250ppmF, 250ppmF + 0.05% TMPnano e 1.100ppmF.</p>	<p>250F+TMPnano teve efeito protetor semelhante a um dentifrício convencional em quase todas as variáveis levantadas, tendo um efeito mais pronunciado na lesão subsuperficial quando comparado com um dentifrício convencional (1.100 ppmF)</p>
<p>In situ effect of the combination of fluoridated toothpaste and fluoridated gel containing sodium trimetaphosphate on enamel demineralization (Akabane et al., 2018)</p>	<p>Dispositivos palatinos com blocos de esmalte bovino testados <i>in situ</i> em voluntários, submetidos a desafio cariogênico e rotina com dentifrício após a aplicação prévia de gel tópico, divididos nos grupos: placebo (dentifrício sem F ou TMP), dentifrício com 1.100ppmF, dentifrício com 1.100ppmF com gel de 4.500ppmF + 5%TMP, dentifrício com 1.100ppmF com gel de 9.000ppmF e dentifrício com 1.100ppmF com gel de 12.300ppmF (gel acidulado).</p>	<p>A terapia com TMP em associação com dentifrício fluoretado foi mais eficiente em reduzir a desmineralização de esmalte quando comparado a tratamentos convencionais (F gel sem TMP com uso diário de dentifrício fluoretado).</p>
<p>In situ effect of fluoride toothpaste supplemented with nano-sized sodium trimetaphosphate on enamel demineralization prevention and biofilm composition (Emerenciano et al., 2018)</p>	<p>Dispositivos palatinos com blocos de esmalte bovino testados <i>in situ</i> em voluntários submetidos a desafios cariogênicos e tratados com dentifrícios: placebo (sem F ou TMP), 1100 ppm F, 1100 ppm F + 3% TMP e 1100 ppm F + 3% TMPnano.</p>	<p>O dentifrício com TMPnano teve maior efeito anticárie entre os grupos, tendo menor perda mineral e maior retenção de Ca, P e F no biofilme formado.</p>

<p>Longitudinal evaluation of fluoride levels in nails of 18-30-month-old children that were using toothpastes with 500 and 1100 µg F/g (Amaral et al., 2014)</p>	<p>Ensaio clínico avaliou longitudinalmente a concentração de flúor nas unhas de crianças após o uso de dentifrício com baixo teor de flúor (500ppmF) com TMP ou CaGP, comparando com dentifrício fluoretado convencional (1.100ppmF).</p>	<p>Os níveis de flúor nas unhas dos grupos com baixo teor de flúor foram significativamente menores que os do dentifrício convencional, representando menor risco de fluorose.</p>
<p>Anticaries effect of low-fluoride dentifrices with phosphates in children: A randomized, controlled trial (Freire et al., 2016)</p>	<p>Ensaio clínico em dentição decídua para avaliar progressão de cárie com dentifrícios com baixo teor de flúor suplementados com TMP e CaGP, nos grupos: 500ppmF + 1 % TMP, 500ppmF + 0.25% CaGP e 1.100ppmF.</p>	<p>O dentifrício com baixo teor de flúor combinado ao TMP promoveu uma menor progressão de cárie quando comparado ao dentifrício convencional.</p>