



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



ELIANE MELO FRANCO
Farmacêutica

DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO DE DENTIFRÍCIO
CONTENDO FLUORETO DE SÓDIO (NaF) E
CARBONATO DE CÁLCIO (CaCO₃)

*Este exemplar foi devidamente
corrigido conforme resolução
CCPG/036/83
Piracicaba, 06/08/87
Jag*

*Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba da
Universidade Estadual de Campinas,
para obtenção do título de Doutor
em Ciências, Área de Farmacologia.*

Piracicaba - SP

1997

F848d

31711/BC



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



ELIANE MELO, FRANCO⁺
Farmacêutica

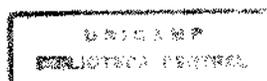
DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO DE DENTIFRÍCIO
CONTENDO FLUORETO DE SÓDIO (NaF) E
CARBONATO DE CÁLCIO (CaCO₃)

Orientador: Prof. Dr. JAIME A. CURY^{paucido}

*Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba da
Universidade Estadual de Campinas,
para obtenção do título de Doutor em
Ciências, Área de Farmacologia.*

Piracicaba - SP

1997



18514

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	T/Unicamp
F848 d	
V.	Ex
TÍTULO	BC/31711
PROC.	281/97
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PRECIO	R\$ 11,00
DATA	18/09/97
N.º CPO	

CM-00101096-2

Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca da FOP/UNICAMP

F848d	<p>Franco, Eliane Melo.</p> <p>Desenvolvimento de uma formulação de dentifricio contendo fluoreto de sódio (NaF) e carbonato de cálcio (CaCO₃) / Eliane Melo Franco - Piracicaba : [s.n.], 1997.</p> <p>70f. : il.</p> <p>Orientador : Jaime Aparecido Cury.</p> <p>Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>I. Dentifricio. 2. Flúor. 3. Carbonato de cálcio. I. Cury, Jaime Aparecido. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">19.CDD - 613.488 - 661.42 - 661.35</p>
-------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Índices para o Catálogo Sistemático

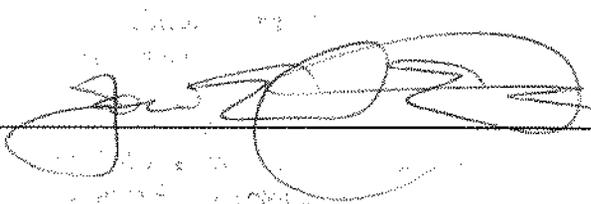
- | | |
|------------------------|---------|
| 1. Dentifricio | 613.488 |
| 2. Flúor | 661.42 |
| 3. Carbonato de cálcio | 661.35 |

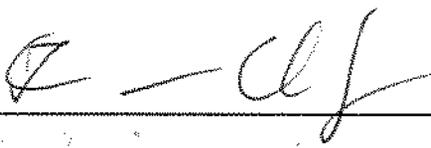


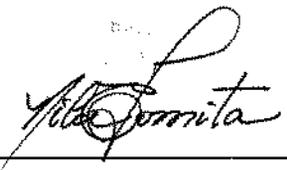
A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de **Doutorado**, em sessão pública realizada em 08/07/97, considerou o candidato aprovado.

1. Jaime Aparecido Cury 

2. Pedro Luiz Rosalen 

3. José Carlos Chitolina 

4. Francisco Carlos Groppo 

5. Nilce Emy Tomita 

DEDICO ESTE TRABALHO

*A DEUS, por ser a luz que ilumina meu caminho;
Ao José, pela paciência e carinho durante este caminhar;
A minha família, por jamais duvidar da minha capacidade de
cumprir as metas traçadas.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Jaime A. Cury, meus sinceros agradecimentos, pela transmissão de conhecimentos, orientação e apoio, os quais me possibilitaram chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Aos Docentes do Curso de Pós-Graduação em Odontologia na Área de Farmacologia.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio financeiro para realização deste trabalho.

À Mariza Jesus Carlos Soares (técnica de Laboratório de Bioquímica Oral), pelo inestimável auxílio na confecção deste trabalho e pela amizade e carinho demonstrados durante todos estes anos de convivência.

Aos Técnicos de Laboratório de Bioquímica Oral Waldomiro Vieira Filho e José Alfredo da Silva, pelo auxílio e amizade demonstrados.

A Dra. Machico Yoshioca, Diretora Adjunta de Desenvolvimento de Produtos, pela gentileza do preparo da formulação em escala industrial na Kolynos do Brasil.

À Profa. Dra. Altair A. Del Bel Cury pela amizade e apoio durante estes anos de convivência.

Às amigas Augusta, Cíntia, Elaine, Helena, Silvana, Rita, Priscila e aos amigos Luís Esmerino, Michel, Paulo, por estarem sempre presentes, mesmo distantes, durante todos estes anos.

Aos colegas, professores e funcionários do Curso de Pós-graduação em Farmacologia por todas as colaborações prestadas.

A todas as pessoas que de uma forma ou de outra colaboraram para a execução deste trabalho.

À bibliotecária Luzia Fátima da Silva e às auxiliares de biblioteca Luciane Aparecida Duarte Sattolo e Heloísa Maria Ceccotti da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pelas colaborações prestadas.

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	01
Lista de Tabelas	02
Lista de Figuras	03
Resumo	04
1. Introdução	06
2. Revisão da Literatura	10
3. Proposição	35
4. Materiais e Métodos	37
5. Resultados	43
6. Discussão	52
7. Conclusão	60
Summary	62
Referências Bibliográficas	64

LISTA DE ABREVIATURAS

CaCO_3 - carbonato de cálcio

CaF_2 - fluoreto de cálcio

$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ - fosfato de cálcio diidratado

CPOS - número de superfícies cariadas, perdidas e/ou obturadas

F - flúor na forma iônica

MFP - monofluorofosfato de sódio

MFP-Ca - dentifrício contendo flúor na forma de MFP e cálcio como abrasivo

NaF - fluoreto de sódio

NaF-Ca - dentifrício contendo flúor na forma de NaF e cálcio como abrasivo

ppm - partes por milhão

SnF_2 - fluoreto estanhoso

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Composição do dentifício preparado laboratorialmente.

Tabela 2 - Concentração de flúor total (FT) e solúvel (FS) em ppm nos dentifícios contendo NaF-CaCO₃ sem estabilizantes formulados no laboratório antes e tempos após o envelhecimento precoce.

Tabela 3 - Concentração de flúor total (FT) e solúvel (FS) em ppm nos dentifícios contendo NaF-CaCO₃ e estabilizantes formulados no laboratório antes e tempos após o envelhecimento precoce.

Tabela 4 - Concentração de flúor total (FT) e solúvel (FS) em ppm nos dentifícios contendo NaF-CaCO₃ e estabilizantes formulados na indústria antes e tempos após o envelhecimento.

Tabela 5 - Concentração de flúor total (FT) e solúvel (FS) em ppm, no dentifício Kolynos Super Branco quando adquirido e tempos após o envelhecimento precoce.

Tabela 6 - Médias e seus respectivos desvios padrões da concentração de flúor solúvel.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 - Concentração média de flúor solúvel (FS) nos dentifrícios com NaF-CaCO₃, formulados no laboratório com e sem estabilizantes, antes e tempos após o armazenamento.

Figura 2 - Concentração de flúor solúvel nos dentifrícios, com NaF-CaCO₃ formulados no laboratório e na indústria, contendo estabilizantes, antes e tempos após o envelhecimento precoce.

Figura 3 - Concentração de flúor solúvel (FS) nos dentifrícios fabricados no laboratório, indústria e no Kolynos Super Branco, antes e tempos após o envelhecimento precoce.

RESUMO

Dentifrícios com NaF ou MFP têm sido alvo de debates nos últimos anos. Embora haja uma tendência de se considerar um dentifrício com NaF superior ao com MFP, o problema é que NaF é quimicamente incompatível com carbonato de cálcio (CaCO_3), o abrasivo utilizado em 90% dos dentifrícios do mercado brasileiro. Assim, o objetivo deste trabalho foi tentar desenvolver uma formulação contendo NaF- CaCO_3 que mantivesse uma concentração de flúor solúvel de acordo com normas brasileiras (mínimo de 600 ppm F pelo prazo de 01 ano de fabricação). Foram formulados no laboratório dentifrícios, contendo ou não estabilizantes químicos, e foram também preparados industrialmente dentifrícios com estabilizantes e todos os componentes de uma formulação comercial. A concentração de flúor solúvel nesses dentifrícios foi comparada com a de um dentifrício comercial (MFP/ CaCO_3). As análises de flúor foram feitas nas amostras recém-preparadas e tempos após o envelhecimento precoce (correspondendo a 01 ano à temperatura ambiente). As análises de flúor foram feitas em, no mínimo, 03 formulações, utilizando eletrodo específico Orion 96-09. Nos dentifrícios preparados sem estabilizante, logo após o preparo, 40% do flúor foi inativado pelo abrasivo, restando $410 \pm 23,8$ (média \pm d.p., $n=3$) ppm de flúor solúvel após o envelhecimento. Quando os dentifrícios foram formulados com estabilizantes, tanto laboratorial como industrialmente, foram mantidas concentrações, respectivamente, de $844,7 \pm 23,3$ ($n=3$) e $827,2 \pm 28,2$ ($n=6$) ppm de flúor solúvel após o envelhecimento. O dentifrício comercial MFP- CaCO_3 , após o envelhecimento, apresentou $656,7 \pm 43,8$ ($n=6$) ppm de flúor solúvel. Análise estatística (Kruskall-Wallis) mostrou que as formulações com NaF- CaCO_3 + estabilizantes mantiveram uma concentração de flúor solúvel não só maior do que uma formulação com NaF- CaCO_3 , mas também superior a um convencional com MFP-Ca ($p < 0,05$). Estes dados sugerem que é possível formular um dentifrício com NaF- CaCO_3 + estabilizantes, o qual mantém uma concentração de flúor solúvel não só atendendo às normas brasileiras, como sendo superior a de um dentifrício comercial convencional com MFP- CaCO_3 .

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Até pouco tempo atrás, dentifrícios eram considerados essencialmente cosméticos, sendo utilizados durante a escovação para a limpeza dos dentes, remover restos alimentares da boca e gerar um bom hálito (FOULK & PICKERING²⁸, 1935). Atualmente eles são também considerados terapêuticos com propriedades de redução de cárie, placa e gengivite.

A primeira substância terapêutica agregada aos dentifrícios foi o flúor¹, entretanto as primeiras formulações testadas foram ineficientes para reduzir cárie (BIBBY⁶, 1945; MULHER⁵⁴, 1955), devido a uma incompatibilidade química entre o flúor e os abrasivos dos dentifrícios (ERICSSON²⁴, 1961). Isto ocorria particularmente quando o abrasivo continha cálcio e este, reagindo com o íon flúor formava fluoreto de cálcio (CaF_2) o qual, sendo muito pouco solúvel se precipitaria tornando o dentifrício inativo para interferir no desenvolvimento da cárie.

O desenvolvimento do monofluorofosfato de sódio (MFP) solucionou este problema químico, pois estando o flúor ligado covalentemente ao fosfato, de imediato ele não reagiria com o cálcio (FORWARD²⁷, 1980), permanecendo solúvel e, portanto, ativo para ter ação cariostática. Por outro lado, sendo lábil a ligação do flúor ao fosfato, em função do tempo há hidrólise liberando íon flúor o qual reage com o cálcio. Entretanto, a quantidade inativada é bem menor que a de uma formulação contendo íon flúor (proveniente do NaF ou SnF_2) e cálcio (proveniente do carbonato de cálcio ou fosfato de cálcio diidratado).

Posteriormente, abrasivos compatíveis com íon flúor foram desenvolvidos, principalmente sílica, tornando possível a formulação de dentifrícios com flúor iônico. Isto fez com que no mercado mundial o NaF, como agente terapêutico anti-cárie em dentifrícios, fosse resgatado.

¹ Termo genérico para definir as formas iônica (íon flúor, fluoreto), ionizável e não ionizável do elemento flúor

Deste modo, no presente passamos a conviver ao mesmo tempo com os dentífrícios contendo MFP e NaF tendo abrasivos compatíveis, o que acirrou científica e comercialmente uma disputa a respeito de qual das duas formas de flúor seria mais eficiente em termos de redução de cárie. Assim, em simpósio em 1993, reunindo grupos de pesquisadores para discutir o assunto, concluiu-se que NaF seria preferível em dentífrícios ao MFP (STOOKEY et al.⁶⁸, 1993). Por outro lado, num simpósio seguinte, os pesquisadores chegaram a um consenso que, em termos de eficiência, seria indiferente o tipo de flúor, podendo ser NaF ou MFP nas formulações compatíveis (VOLPE et al.⁷⁵, 1995). Entretanto, na última conferência realizada em 1994 os pesquisadores concluíram que um dentífrício com NaF é mais eficiente para prevenir cárie do que um com MFP (BOWEN⁸, 1995).

Logo, partindo-se do suposto que NaF é superior a MFP, a formulação do primeiro não poderia ter cálcio no abrasivo. Isto levaria a um dilema, pois 90% dos dentífrícios comercializados no Brasil contêm carbonato de cálcio (CaCO_3) como abrasivo e flúor na forma de MFP (DUARTE & CURY¹⁹, 1996) e, basicamente, dois problemas teriam que ser resolvidos. Em primeiro lugar, teria que ser enfrentado o aumento do custo do produto, o qual se estima ser de 2 a 3 vezes superior, quando da troca de uma formulação contendo CaCO_3 -MFP por uma contendo sílica-NaF (YOSHIOCA², 1995). Esse aumento de custo fatalmente seria repassado para o consumidor com o ônus social para países em desenvolvimento. Em segundo lugar, considerando a produção dos dentífrícios populares brasileiros, 55 toneladas de CaCO_3 (matéria-prima nacional) são usadas por dia e provavelmente a reserva de sílica no Brasil não seria suficiente para a substituição.

² Comunicação pessoal

Deste modo, se NaF é mais eficaz que MFP, deveríamos tentar desenvolver uma formulação com NaF e CaCO₃, pois, em acréscimo, além do MFP ser importado, em peso para se ter a mesma concentração de flúor ele é agregado aos dentifrícios numa quantidade 4 vezes maior que o NaF.

Assim, o objetivo deste trabalho foi tentar desenvolver uma formulação de dentifício com CaCO₃ e NaF que mantivesse uma concentração de flúor solúvel de acordo com as normas brasileiras, garantindo a eficácia e eficiência.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Segundo o Conselho de Terapêutica Dental, dentifrício poderia ser definido como preparações (pastas, pó) que removem os restos alimentares das superfícies dentais, sendo o carbonato de cálcio utilizado devido a sua leve ação abrasiva (FOUL & PICKERING²⁸, 1935).

BIBBY⁶ (1945), a partir de trabalho anterior mostrando que a aplicação de soluções fluoretadas em crianças reduzia a cárie dental, após 3 aplicações por ano de soluções contendo flúor, introduziu-se o flúor nos dentifrícios, uma vez que se poderiam utilizar aplicações mais frequentes de flúor em menor concentração. Os dentifrícios foram fabricados industrialmente, contendo NaF (fluoreto de sódio), mas, após 2 anos de uso, não se observou redução de cáries.

MULHER et al.⁵⁴ (1955), compararam a eficiência anti-cárie de 3 dentifrícios: fluoreto estanoso (1000 ppm F), fluoreto de sódio (1000 ppm F) e um dentifrício sem flúor, todos com o ortofosfato de cálcio como abrasivo. Os resultados obtidos após 01 ano mostraram que apenas o SnF₂ causou redução significativa de cárie dental.

Utilizando do flúor ^{18}F , **ERICSSON**²⁴ (1961), testou diversas formulações de dentifrícios, contendo NaF, SnF_2 (fluoreto estanoso) e MFP (monofluorfosfato de sódio). Após ensaios, utilizando como abrasivo o carbonato de cálcio (CaCO_3), sílica, bicarbonato e metafosfato de sódio concluiu que: a) o NaF e MFP não reagem com o metafosfato de sódio, nem com o bicarbonato de sódio e nem com a sílica; b) o NaF reagia com CaCO_3 , mas não com o MFP.

ERICSSON²⁵ (1963) foi o primeiro a investigar a incorporação de flúor pela hidroxiapatita a partir de soluções de MFP e propôs que haveria uma troca do ânion MFP pelo grupo fosfato seguido de mudança intracristalina, a qual resultaria na troca do íon OH^- pelo F^- no interior do cristal.

Logo após, **ERICSSON**²³ (1967) relata que o MFP poderia ser hidrolisado pelo sedimento salivar e sugeriu que este seria decomposto pela placa dental a íon flúor, o qual agiria no esmalte adjacente.

NAYLOR & EMSLIE⁵⁶, em 1967, relataram resultados de estudo clínico de 03 anos em que dentifrícios foram formulados com SnF_2 , MFP e um placebo, sendo o abrasivo o metafosfato de sódio insolúvel. Quando comparados ao dentifrício placebo, tanto SnF_2 quanto o MFP produziram redução significativa de cárie; comparando SnF_2 e MFP, apesar das diferenças

não serem estatisticamente significantes, observou-se maior redução de cárie no grupo utilizando MFP. Observaram ainda manchamento nos dentes anteriores do grupo utilizando o dentifício SnF_2 , porém no grupo utilizando MFP nenhum manchamento foi observado.

Estudo clínico de 02 anos, comparando os dentifícios contendo SnF_2 (contendo o abrasivo pirofosfato de cálcio), o NaF (com abrasivo fosfato de cálcio diidratado) e NaF e SnF_2 contendo metafosfato de sódio, ou seja, com abrasivo sem cálcio, foi realizado por **GRON & BRUDEVOLD**³², em 1967. Concluíram que quando o NaF era incorporado em dentifício compatível parecia ter efeito superior ao SnF_2 e que as falhas dos primeiros dentifícios poderiam ser atribuídas às incompatibilidades nas formulações.

A liberação de flúor solúvel pelos dentifícios contendo SnF_2 foi investigada por **DUCKWORTH**²⁰ (1968). Para tal, os dentifícios foram armazenados em refrigerador entre 4 e 5° C, no laboratório entre 19 e 20° C e na estufa entre 35 e 37° C. Após as análises iniciais, as amostras foram analisadas em intervalos de tempo pré-determinados, verificando-se então que havia diminuição progressiva da liberação de flúor com o envelhecimento e que o mesmo era acelerado pelo aumento da temperatura.

Um estudo sobre o efeito do MFP na redução de cáries foi conduzido por **MOLLER & HOLST**⁵³ (1968). Dele participaram crianças que utilizavam dentifícios contendo MFP e metafosfato de sódio insolúvel e fosfato de cálcio diidratado como abrasivo ou um dentifício controle. Após

30 meses, o grupo utilizando dentifício com MFP apresentou um índice CPO (cariados, perdidos e obturados) 18,9% menor.

O fato do MFP (FPO_3^{-2}) conter flúor ligado covalentemente deve resultar numa reação com a hidroxiapatita diferente do íon flúor. Numa apatita deficiente de cálcio, quando tratada com soluções de MFP, íons FPO_3^{-2} são trocados pelo grupo ortofosfato HPO_4^{-2} da apatita, e adição de ortofosfato à solução suprime a incorporação de FPO_3^{-2} . Estes dados sugerem que o dentifício MFP não deveria ter íons ortofostato (INGRAM⁴⁰, 1972).

ZACHERL⁷⁶ (1972), avaliou clinicamente dentifícios contendo: (a) controle positivo com SnF_2 , (b) contendo NaF + fosfato insolúvel em pH neutro; (c) um com flúor na forma de NaF em pH ácido; (d) um dentifício com MFP. Após 20 meses de estudo, a redução no índice CPOS (cariados, perdidos ou obturados por superfície) foi 27,6; 28,4; 13,9 e 23,4, respectivamente. Os resultados deste estudo mostraram que é possível ser formulado um dentifício com NaF em pH neutro e que o MFP é um agente efetivo contra cáries.

Após estudo da deposição de ^{18}F no pó de esmalte tratado com dentifícios, HAGEN³⁴, em 1972, concluiu que a mesma é função das propriedades físico-químicas de solubilidade da fluorapatita e que o mecanismo de ação anticariogênica do flúor depende da sua disponibilidade na superfície. Sugere, então, que se utilize compostos livres de cálcio ou combinações compatíveis, como SnF_2 e pirofosfato de cálcio ou MFP e

carbonato de cálcio. Somente após a liberação do flúor este é capaz de ser incorporado ao esmalte.

O fluoreto estanoso até então tinha sido o dentifrício mais investigado. **REED**⁶³ (1973) testou 03 dentifrícios contendo NaF nas concentrações de 250, 500 e 1000 ppm F, todos contendo pirofosfato de cálcio insolúvel como abrasivo. Os resultados mostraram uma relação linear do aumento da concentração com o efeito anti-cárie.

Com o aumento da temperatura pode se reproduzir o envelhecimento que ocorre à temperatura ambiente, o que, segundo **HOLZNER**³⁸ (1973), seria vantajoso no desenvolvimento de produtos, uma vez que, se este permanecer estável sob condições extremas, provavelmente permanecerá estável por longos períodos em temperatura ambiente.

PEARCE⁵⁹ em 1974, avaliou o potencial cariostático de dentifrícios pela mensuração das formas de flúor solúvel e ligado ao abrasivo (insolúvel) nos dentifrícios bem como sua incorporação ao esmalte. As análises foram repetidas após 5 e 17 meses, sendo os dentifrícios mantidos à temperatura ambiente. O MFP continha flúor na forma iônica, além de MFP, e as pastas em que empregavam carbonato ou fosfato de cálcio como abrasivo apresentavam flúor insolúvel.

A estabilidade dos dentífricos contendo MFP e NaF, contendo carbonato de cálcio como abrasivo, foi investigada durante 01 ano de estocagem por **NORÉN & HÄRSE** ⁵⁸, em 1974. O flúor presente nos dentífricos na forma de NaF não era completamente inativado pelo CaCO₃. A formação de fluoreto de cálcio (CaF₂), após alguns meses, atingia o equilíbrio e a quantidade de íons flúor livres era de aproximadamente, 40% da quantidade inicial. Já nos dentífricos com MFP a quantidade de íon flúor aumentava.

PEARCE & MORE ⁶¹ (1975) estudaram a incorporação de flúor (¹⁸F) proveniente de dentífricos formulados com MFP pelo esmalte. Os resultados mostraram que de 92 a 97% do flúor incorporado pelo esmalte era íon flúor contaminante, sugerindo então que o MFP por si mesmo não tem efeito anticárie.

JAMES et al. ⁴², em 1977, realizaram um estudo clínico no qual crianças escovaram os dentes com dentífrico MFP a 2% e com óxido de alumínio triidratado como abrasivo ou com um sem flúor. Após 03 anos observaram uma redução de 23,8% de CPOS com a utilização do dentífrico com MFP em relação ao placebo.

GRON ³¹, em 1977, concluiu que a hidrólise do MFP ocorre mais rapidamente nos sítios onde a placa tende a se acumular do que em áreas limpas, sugerindo ainda que a hidrólise ativada pela superfície seria maior em lesões cariosas devido à grande área superficial.

O efeito da escovação supervisionada com dentifrícios contendo MFP e NaF foi avaliado após 03 anos por **EDLUND & KOCK** ²¹, em 1977. O dentifrício contendo NaF tinha como abrasivo a sílica e o dentifrício com MFP tinha o fosfato e carbonato de cálcio. Concluíram, após 03 anos, que com a utilização do dentifrício NaF havia uma inibição de cárie maior que no grupo MFP, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

PEARCE & JENKINS ⁶⁰, em 1977, relataram que a hidrólise do MFP se dá em saliva total fresca e concluíram que esta ocorreria provavelmente através de uma fosfatase não específica.

Estudo clínico, duplo cego, foi realizado para verificar a eficiência de um dentifrício comercial contendo 0,76% de MFP em sílica gel contra um controle. Após 03 anos, a redução de cárie do dentifrício MFP-gel foi semelhante ao da formulação tradicional (**HOWAT et al.** ³⁹, 1978).

Dentifrícios contendo MFP (0,76%) e com carbonato de cálcio como abrasivo e um dentifrício controle foram testados em estudo clínico duplo cego realizado por **GLASS & SHIERE** ³⁰ em 1978. Após 03 anos de uso

regular do dentifrício, foi observada uma redução significativa de cárie, sugerindo que dentifrício com MFP e CaCO_3 é um agente anticariogênico, quando utilizado regularmente.

ATHANASSOULI & PAPASTATHOPOULOS², em 1978, investigaram dentifrícios fluoretados vendidos na Grécia a fim de determinar as concentrações de flúor iônico e flúor solúvel total. Nos dentifrícios contendo MFP e com abrasivo carbonato de cálcio a porcentagem de flúor total solúvel variou de 80 a 98,2 %, enquanto nos dentifrícios contendo NaF e CaCO_3 apenas 33,9% do flúor estava na forma iônica.

Um estudo clínico foi realizado por **PETERSON⁶²**, em 1979, com o objetivo de comparar um dentifrício contendo MFP- CaCO_3 com um dentifrício contendo MFP e metafosfato de sódio insolúvel. Após 31 meses, o dentifrício contendo MFP- CaCO_3 demonstrou ter efeito anti-cárie superior ao MFP metafosfato de sódio.

Num estudo duplo cego de 3 anos, foram utilizados dentifrícios contendo: a) carbonato de cálcio + MFP; b) um dentifrício similar contendo glicerolfosfato de cálcio (inibiria a dissolução da hidroxiapatita) e c) um dentifrício controle. Os resultados mostraram que o uso não supervisionado de dentifrício com ou sem glicerolfosfato reduziu significativamente a incidência de cárie. (**NAYLOR & GLASS⁵⁶**, 1979).

MELLBERG⁵⁰, em 1980, produziu lesões de cárie em esmalte bovino as quais submeteu ao tratamento com diversas concentrações de soluções (0, 1, 10, 100 ppm F) na forma de MFP, variando o tempo de exposição. Concluiu que, com o aumento da concentração ou o aumento do tempo de exposição, ocorria uma maior incorporação de flúor pelo esmalte.

Em estudo clínico duplo cego, realizado por **HODGE et al.**³⁷ (1980), em indivíduos com idades entre 14 e 15 anos, foram testados 3 tipos de dentifícios: (a) mistura de 0,76% de MFP + 0,1% de NaF contendo alumina como abrasivo; (b) um dentifício contendo 0,76% de MFP + 0,1% NaF contendo com abrasivo o fosfato de cálcio diidratado; (c) 0,76% de MFP contendo alumina como abrasivo e (d) um placebo com alumina como abrasivo. Os resultados mostraram que nos dentifício contendo 0,1% de NaF e 0,76% de MFP uma redução de 14,2 e 15,5 respectivamente no índice de cárie quando comparado com um dentifício contendo apenas 0,76% de MFP.

Em revisão publicada por **FORWARD**²⁷, em 1980, verifica-se que os dentifícios mais empregados contêm 1000 ppm F na forma de MFP, NaF e SnF₂ e que, durante a fabricação destes, deve-se levar em conta os abrasivos, pois o flúor insolúvel é incapaz de se solubilizar na boca durante a escovação (1 min), e que, em geral, os dentifícios contendo NaF e SnF₂ são mais susceptíveis a incompatibilidades do que o MFP. O MFP tem uma ligação

covalente do átomo de fósforo com o flúor, portanto esta ligação não é quebrada rapidamente, o que significa que a formação de flúor insolúvel não ocorre em grande extensão. Relata ainda que a presença de carbonato de cálcio nos dentifrícios seria importante devido à propriedade anti-ácida deste sal a qual poderia em alguma extensão neutralizar a acidez da placa dental.

ENNEVER et al. ²², em 1980, realizaram um estudo clínico com 2 dentifrícios contendo NaF (0,2%) e abrasivo pirofosfato de cálcio insolúvel, sendo que a diferença entre eles é que um era neutro e o outro alcalino. Os resultados obtidos após 28 meses não mostraram diferenças estatísticas entre os dois dentifrícios.

O Órgão de Regulamentação de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (= **US Food and Drug Administration** ⁷³), propôs em 1980, normas para dentifrícios nas quais requer que o flúor iônico para o dentifrício com NaF e solúvel para dentifrícios com MFP não seja menor que 60% do conteúdo total de flúor.

BARLAGE et al. ⁴, em 1981, conduziram um estudo clínico com dois dentifrícios, um contendo 0,8% MFP e outro 1,2%, utilizando em ambos o metafosfato de sódio insolúvel como abrasivo. Os resultados mostraram que com o aumento da concentração de 1000 para 1500 ppm F, houve um aumento na eficácia anti-cárie dos dentifrícios.

ZACHERL⁷⁶, em 1981, realizou um estudo clínico duplo cego, para determinar se o efeito anti-cárie de um dentifrício com 0,243% de NaF, tendo sílica como abrasivo, era superior ao de um dentifrício contendo SnF₂ tendo o pirofosfato de sódio como abrasivo. Os resultados mostraram que o NaF é altamente compatível com sílica, sendo superior ao SnF₂ na prevenção da cárie dental.

Em 1981, **CURY et al.**¹² analisaram as concentrações e formas de flúor nos dentifrícios comercializados no Brasil. Num dentifrício identificado como A, onde a composição era desconhecida (provavelmente NaF), apenas 55% do flúor total estava disponível para se incorporar ao dente. Os demais dentifrícios continham MFP. No dentifrício C contendo CaCO₃ e no dentifrício E contendo fosfato de cálcio, a porcentagem de flúor ligado ao abrasivo foi de 19 e 7%, respectivamente. Constataram também a presença de íon flúor nos dentifrícios contendo MFP.

MELLBERG & CHOMICKI⁴⁸, em 1982, estudaram o efeito do cálcio solúvel, na forma de cloreto de cálcio na incorporação de flúor através de solução ou suspensão de dentifrício (MFP) pelo esmalte bovino hígido, desmineralizado por ácido ou com lesão de mancha branca. A incorporação de flúor pelo esmalte hígido diminuiu na presença de cálcio, enquanto que no esmalte superficialmente desmineralizado ou com lesão de mancha branca a presença de cloreto de cálcio aumentou a incorporação de flúor, sendo a

proporção entre Ca: MFP = 0,5. Concluíram que o flúor nos dentifrícios inibe a cárie dental pela interação com a mancha branca ou nos estágios iniciais do ataque ácido e na presença de cálcio solúvel tanto da saliva quanto do dentifrício poderia reforçar o efeito anti-cárie do MFP.

KOCH et al. ⁴⁵, (1982), realizaram um estudo clínico de 3 anos comparando dentifrícios contendo 1000 ppm de flúor, nas formas de NaF ou MFP com outro contendo 250 ppm F na forma de NaF. O incremento de cárie foi o mesmo nos três grupos durante todo o experimento, sugerindo que dentifrícios com 250 ppm F teriam a mesma eficácia que um dentifrício com 1000 ppm F.

Em estudo *in vitro*, **JACKSON** ⁴¹ (1982), verificou que as enzimas presentes na suspensão de placa supragengival hidrolisam rapidamente o MFP para liberar íons flúor, sendo este um possível mecanismo cariostático.

A análise de dentifrícios comerciais e alguns experimentais foi realizado por **ALHAIQUE & SANTUCCI** ¹ (1982) para comparar a concentração de flúor total, solúvel e iônico. Os resultados mostraram que o conteúdo de flúor nos dentifrícios que usavam NaF e sílica permanecia estável, ou seja, o fluoreto estava disponível na forma iônica, enquanto nos comerciais diminuía.

MAINWARING & NAYLOR ⁴⁶, em 1983, realizaram um estudo clínico duplo cego para determinar se o efeito do dentifrício contendo 1000 ppm F na forma de MFP tendo como abrasivo o CaCO_3 , era aumentado tanto pela: a) adição de 0,13% de glicerolfosfato de cálcio; b) pela troca de metade do MFP (0,38%) por (0,11%) de NaF resultando então uma concentração de 1000 ppm F. Os resultados, após 04 anos, foram que a inclusão de glicerol fosfato de cálcio ao dentifrício contendo MFP reduziu significativamente o incremento de cárie; o uso da mistura MFP+NaF também foi associado ao menor incremento de cárie que o dentifrício contendo apenas MFP, mas estas diferenças só foram significativas nas superfícies lisas.

MELLBERG & CHOMICKI ⁴⁹, em 1983, avaliaram em dispositivos intra-orais a incorporação de flúor pelo esmalte dental contendo lesão de cárie artificial tratados com dentifrícios contendo: a) MFP, tendo como abrasivo fosfato de cálcio diidratado; b) MFP com o abrasivo metafosfato de sódio insolúvel; c) NaF com abrasivo fosfato de cálcio diidratado e d) NaF com abrasivo sílica, por 2 semanas ou 2 meses. Análises realizadas no esmalte mostraram que a deposição de flúor era maior em 2 meses de escovação e que a incorporação de flúor do MFP e NaF era semelhante.

A Associação Australiana de Padrões (= **Standards Association of Australia** ⁶⁶), estabeleceu, em 1983, que o valor mínimo de flúor solúvel em dentifrícios deveria ser de 60% do conteúdo total de flúor dentro de 1 ano de fabricação, a menos que a data de validade fosse expressa.

Um estudo do tipo cruzado, duplo cego, *in situ*, foi realizado por **MELLBERG et al.**⁵¹, em 1985. Os voluntários utilizaram próteses contendo dentes com lesões de cáries artificiais por 2 meses e escovaram os dentes com dentifrícios contendo MFP e $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ou dentifrício placebo de flúor. Concluíram que a utilização de dentifrício com fosfato de cálcio diidratado reduziu a profundidade da lesão de cárie em 19%.

CURY¹⁷ (1986) analisou a estabilidade de flúor em 7 dentifrícios vendidos no Brasil em termos de potencial anti-cárie, quando da aquisição, após 6 e 12 meses à temperatura ambiente. Os resultados das análises mostraram que nos dentifrícios contendo NaF a concentração de flúor solúvel diminuiu em função do tempo. Em um dos dentifrícios, a porcentagem de flúor insolúvel, que inicialmente era de 55%, após 12 meses chegou a 78%, sendo que nos dentifrícios à base de MFP a porcentagem de flúor insolúvel aumentou de 7 para 27% e em outro foi de 19 para 45%.

Para determinar as mudanças minerais ocorridas no esmalte bovino *in situ*, **TEN CATE & REMPT**⁷² (1986) realizaram um estudo com dentifrícios contendo 1500 ppm F na forma de MFP e como abrasivo utilizaram a alumina triidratada ou um dentifrício placebo. Concluíram que a exposição intra-oral de lesões de cárie tratadas com 1500 ppm F acumulou mais flúor e que, uma vez que o flúor foi incorporado, a suscetibilidade da lesão a uma segunda desmineralização diminuiu.

TEIXEIRA & CURY⁷¹ (1986) analisaram a concentração de flúor solúvel em 06 dentifrícios fluoretados comerciais e observaram que num dos dentifrícios a porcentagem de flúor ligado ao abrasivo era de 34%.

LU et al.⁴⁴, em 1987, compararam, em estudo clínico de 03 anos, os dentifrícios: a) 1100 ppm F (NaF); b) 2800 ppm F (MFP) e c) 2800 ppm F (NaF), todos tendo como abrasivo sílica. Os resultados mostraram que o NaF 2800 ppm F mostrou maior redução de CPOS que o dentifrício contendo NaF/1100 ppm e o MFP/2800 ppm F e que nenhuma diferença foi encontrada entre o MFP e o NaF /1100 ppm F. Concluíram que clinicamente o dentifrício NaF mostrou vantagem sobre o dentifrício MFP.

CURY¹³, em 1987, avaliou laboratorialmente um dentifrício em gel contendo xilitol e flúor (NaF-sílica como abrasivo) antes deste ser lançado no mercado e o comparou com dentifrício reconhecido pela Associação Dental Americana, contendo NaF-sílica. No dentifrício contendo xilitol e NaF o flúor permaneceu estável, ou seja, apresentou a mesma concentração antes e após o teste de envelhecimento precoce.

Um estudo para comparar a eficácia de um dentifrício contendo 1500 e 1000 ppm F na forma de MFP e com abrasivo sílica foi realizado por **CONTI et al.**¹¹, em 1988. Após 3 anos, os resultados a redução de cárie foi maior no dentifrício contendo 1500 ppm F.

CURY ¹⁴, em 1988, avaliou o flúor de dois dentifrícios anti-placa vendidos no Brasil. No dentifrício contendo MFP, após os testes de envelhecimento precoce, a concentração de flúor insolúvel aumentou; no dentifrício com NaF o flúor estava totalmente disponível, pois o abrasivo era a sílica, sendo mais eficiente em reagir com o esmalte dental humano.

Foi realizado um estudo clínico comparando o efeito anti-cárie de dois dentifrícios, um contendo 0,80% MFP com uma mistura de 0,209% de MFP + 0,060% NaF (550 ppm F). Os resultados obtidos, após 03 anos, mostraram que o dentifrício com menor concentração de flúor possui efeito anti-cárie similar ao contendo 1055 ppm F (WINTER ⁷⁹, 1989).

CURY ¹⁶, em 1989, reavaliou os 10 dentifrícios fluoretados vendidos no Brasil, sendo analisada a disponibilidade e estabilidade do flúor nos dentifrícios. As concentrações de flúor foram determinadas na forma de MFP, na forma iônica e de flúor insolúvel. Os resultados obtidos mostraram que apenas 4 dentifrícios apresentavam flúor totalmente disponível e estável. Concluiu que os dentifrícios vendidos no Brasil poderiam ser diferenciados quanto ao potencial de prevenção de cárie.

Uma revisão de BEISWANGER & STOOKEY⁵, em 1989, comparando os efeitos clínicos dos dentifrícios contendo NaF ou MFP, após analisar os estudos feitos em diversas condições, sugeriu que os dentifrícios com NaF e MFP não são equivalentes e que o dentifrício NaF, quando

empregado com abrasivo compatível, tem maior efeito anticariogênico que o MFP.

HATTAB³⁶, em 1989, avaliou a compatibilidade do flúor com os abrasivos antes e após o envelhecimento, observando que o flúor presente nos dentifrícios na forma de NaF, quando formulados com o abrasivo cálcio ou alumínio, após a primeira semana 60 a 90% do flúor presente é inativado à temperatura ambiente. Para os dentifrícios com MFP-Ca a porcentagem de flúor ligado ao abrasivo após 30 meses variou de 25 a 88%. Concluiu que a sílica é inerte em relação ao NaF ou MFP e que o cálcio continua sendo o abrasivo mais compatível com MFP do que NaF.

O potencial anti-cárie de dois dentifrícios contendo 1500 ppm F e 2500 ppm F com o abrasivo alumina triidratada foi testado na remineralização de lesões artificiais de cárie. Após 06 semanas, os resultados mostraram que o efeito anti-cárie foi melhor no dentifrício com maior concentração de flúor (**SCHÄFER**⁶⁴, 1989).

Análise de 18 dentifrícios fluoretados no Brasil foi realizada por **AYUKAWA & CURY**³, em 1990. Observou-se que dos 18 dentifrícios 12 deles apresentavam flúor totalmente solúvel, mantendo-se totalmente estável após o envelhecimento precoce (72 h a 45° C). Nos dentifrícios formulados com MFP-Ca a porcentagem de flúor insolúvel variou de 31 a 45%.

FALLER²⁶, em 1992, comparou *in vitro* a incorporação de flúor, nas lesões de cárie, por dentifrícios com as seguintes formulações: A) MFP 1000 ppm F (com 39 ppm de flúor iônico) com abrasivo sílica; B) MFP 1100 ppm F (com 57 ppm de flúor iônico); C) MFP com o abrasivo contendo cálcio; D) NaF com sílica (1000 ppm F) e E) um placebo. Os resultados da incorporação de flúor foram D>C>B>A>E. Concluiu que, sob as condições do estudo, nenhuma formulação de MFP foi equivalente ao dentifrício NaF com o abrasivo sílica.

Uma meta-análise sobre estudos comparando dentifrícios com NaF e MFP na prevenção do desenvolvimento de cáries foi realizada por JOHNSON⁴³, em 1993. O resultado da meta-análise mostrou que havia uma maior redução de cárie com o uso do dentifrício NaF. Uma análise similiar comparando a mistura de NaF com MFP mostrou maior redução de cárie que o dentifrício MFP na mesma concentração de flúor total. Estes estudos, entretanto, não mostraram uma vantagem sobre o NaF sozinho.

Em **Reunião Científica Internacional**, realizada em 1993, chegou-se a um consenso (comparando o efeito anti-cárie de dentifrícios contendo NaF e MFP) de que os dentifrícios com NaF como os com MFP são iguais desde que em concentrações similares e que os profissionais podem recomendar qualquer um dos dois dentifrícios, porque não existe superioridade com relação ao outro (BLINKHORN & CLARKSON⁷, 1993).

GAFFAR et al. ²⁹, em 1993, compararam em uma revisão, um dentífrico contendo MFP + fosfato de cálcio diidratado com MFP+ sílica e concluíram que tanto no pH da placa (em humanos), no estudo de cárie em ratos, quanto no estudo *in situ* de cárie de raiz os resultados indicaram que o MFP com abrasivo $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ resultou em maior prevenção de cárie.

STOOKEY et al. ⁶⁸, (1993), fizeram parte de um grupo científico com o objetivo de revisar todas as informações disponíveis comparando os efeitos anti-cárie do NaF e do MFP. Os autores recomendaram que o NaF deve ser usado em dentífricos fluoretados, alertando, entretanto, para o fato de que a formulação com NaF deve ser preparada com abrasivo compatível e que deve ser avaliada a estabilidade e disponibilidade do flúor iônico.

MARKS et al. ⁴⁷, em 1994, relataram os resultados de um estudo clínico de 03 anos, duplo cego, comparando dentífricos na forma de MFP nas seguintes concentrações: 1000, 1500, 2000 e 2500 ppm F com NaF a 2000 ppm F. Todos os dentífricos tinham sílica como abrasivo. Concluíram que o efeito anti-cárie do dentífrico contendo MFP aumenta com o aumento da concentração de flúor, e que a eficácia de dentífricos com 2000 ppm de NaF foi superior aos 2000 ppm de flúor na forma de MFP.

Um **Painel Científico Internacional** examinou e discutiu as evidências do modo de ação e os efeitos clínicos dos dentífricos com NaF e do MFP. Após análise dos trabalhos, a maioria das evidências científicas apoiavam a

afirmação de que o NaF é o agente mais efetivo na prevenção de cárie do que o MFP desde que o NaF seja liberado numa formulação contendo sílica como abrasivo em concentração semelhante ao MFP (BOWEN ⁸, 1994).

A Portaria nº 108/94 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde do Brasil ⁵² diz que os dentifrícios devem ser fabricados com uma concentração inicial de 1.000 a 1.500 ppm (partes por milhão) de flúor e manter um mínimo de 600 ppm depois de um ano.

A estabilidade do flúor nos dentifrícios comercializados no Peru foi estudada por VILLENA et al. ⁷⁴, em 1994. Os resultados obtidos mostraram uma inativação do flúor nos dentifrícios, que variava de 17 a 18% nas análises iniciais chegando a 54% após o envelhecimento precoce.

Após um estudo clínico, duplo cego, de 3 anos, STEPHEN et al. ⁶⁷ (1994) chegaram à conclusão de que o NaF foi superior ao MFP quando incorporado em dentifrícios com sílica.

TABCHOURY & CURY ⁷⁰, em 1994, estabeleceram condições laboratoriais que correspondessem ao armazenamento à temperatura ambiente após 01 ano. Utilizaram dentifrícios na forma de NaF e MFP, concluindo que para o dentifrício contendo NaF o armazenamento a 45° C durante 192 horas corresponde ao armazenamento à temperatura ambiente por 01 ano. Para os dentifrícios na forma de MFP o armazenamento a 55° C por 384 horas

corresponde ao armazenamento a 01 ano, sendo a temperatura ambiental média de $22,2 \pm 2,4^{\circ} \text{C}$.

A comparação da remineralização, *in situ*, de esmalte bovino, foi realizado por ZHANG et al.⁷⁸, em 1995, usando um dentifrício na forma de MFP com sílica ou fosfato de cálcio diidratado. Os resultados mostraram que o uso do abrasivo contendo cálcio no dentifrício MFP aumentou a remineralização das lesões de cárie.

VOLPE et al.⁷⁵, em 1995, revisaram os estudos do efeito anti-cárie dos dentifrícios contendo flúor na forma de NaF e de MFP. Os resultados mostraram que não há diferença estatística entre os dois dentifrícios no efeito anti-cárie do flúor.

Os resultados de análise de flúor solúvel em dentifrícios fluoretados vendidos no Brasil e a comparação com os resultados de 1994 foram divulgados por CURY¹⁵ em 1996. Os dentifrícios que representam 90% do mercado brasileiro melhoraram de maneira geral a concentração de flúor solúvel quer na amostra fresca quer na amostra envelhecida. Na análise de 1994 os resultados mostraram que dois dentifrícios MFP-Ca apresentavam 485,3 e 463,0 ppm de flúor solúvel quando adquiridos. Em 1996, em dois dos dentifrícios mais vendidos, a concentração de flúor solúvel após o envelhecimento precoce era superior a 600 ppm de flúor. Concluiu que, de maneira geral, os dentifrícios vendidos no Brasil contêm flúor em condições de interferir no desenvolvimento da cárie.

CARVALHO et al. ¹⁰ (1996), avaliaram os dentifrícios fluoretados (NaF e MFP) produzidos no Brasil em termos de concentração de flúor e reatividade com o esmalte. Os resultados da concentração de flúor nos dentifrícios variou de 1175 a 556 ppm F e quanto a reatividade com o esmalte dental os dentifrícios contendo NaF foram mais reativo.

DUARTE & CURY ¹⁹, em 1996, avaliaram em 5 marcas comerciais (90% do mercado) mais vendidas e provenientes de cinco regiões do Brasil, a concentração de flúor solúvel antes e após o envelhecimento precoce (16 dias à 55° C). Nos dentifrícios recém-adquiridos com MFP-Ca constatou-se que a porcentagem de flúor solúvel variou de 92 a 72% e, após o envelhecimento esta concentração variava de 68 a 40%. Em termos de flúor solúvel nos dentifrícios recém-adquiridos a média nacional variou de 995,3 a 1365,4 ppm F, e após o envelhecimento, variou de 700,7 a 781,2 ppm F. Concluíram, do ponto de vista clínico, que os dentifrícios são semelhantes para as diferentes regiões do Brasil.

SCHEMEHORN et al. ⁶⁵ (1997) formulou um dentifrício no qual os componentes ficavam em dois compartimentos, sendo que um compartimento continha 1.150 ppm de flúor, 2.500 ppm de cálcio e 25.000 ppm de fósforo e no outro os estabilizantes e comparou este novo dentifrício com um dentifrício convencional. Após 15 ciclagens de pH em solução desmineralizadora e remineralizadora, pelas análises de microdureza e biópsia observou-se maior

remineralização com o novo dentifrício contendo cálcio e fósforo do que com o dentifrício contendo somente flúor.

Considerando que os dados da literatura apontam para uma maior eficiência de dentifrício com NaF do que MFP, porém sendo o NaF incompatível com CaCO_3 , o abrasivo usado em 90% dos produtos do mercado brasileiro, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma formulação contendo NaF- CaCO_3 .

3. PROPOSIÇÃO

3. PROPOSIÇÃO

Desenvolver uma formulação de dentifício contendo NaF-CaCO₃ que mantenha uma concentração de flúor solúvel exigida pelas normas brasileiras (Portaria nº 108/94) e comparar sua estabilidade com dentifício comercial convencional contendo MFP-CaCO₃.

4. MATERIAIS e MÉTODOS

4. MATERIAIS

4.1 FORMULAÇÃO LABORATORIAL

A proporção e os componentes da formulação laboratorial dos dentífricos foi semelhante a descrita por NEWBRUN⁵⁷ (1989).

Quadro 1 - Composição básica dos dentífricos

Função	Proporção	Componente
aglutinantes	1-2%	carboximetil celulose
umectantes	20-40%	propilenoglicol e sorbitol
abrasivos	20-50%	carbonato de cálcio
água	20-35%	água

4.1.1 DENTÍFRICOS COM ESTABILIZANTES

Para formulação do dentífrico contendo estabilizantes inicialmente foram pesados a carboximetil celulose, o NaF e o estabilizantes^{1,2} na balança eletrônica digital (ACATEC BCM 1100), sendo o carbonato de cálcio pesado na balança (HELMAC HM 30). Os líquidos propilenoglicol, o sorbitol e a água foram pipetados, sendo as quantidades 2,0 ml, 27,5 ml e 30,6 ml, respectivamente. Os componentes foram adicionados na batedeira, para homogeneizar a mistura, na seguinte ordem: carboximetil celulose, propilenoglicol, NaF, os estabilizantes, o sorbitol, a água e o carbonato de

¹ Os estabilizantes não possuem toxicidade segundo Index Merck e Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil 2ª Edição, 1959

cálcio. A mistura foi então transferida para bisnagas laminadas revestidas de verniz. As bisnagas ainda abertas foram colocadas num dessecador de vidro e, com auxílio de bomba de vácuo (Nova Técnica), retiraram-se todas as bolhas. Em seguida as bisnagas foram fechadas e codificadas. A composição dos dentifícios preparados no laboratório está descrita na tabela 1.

Tab.1 - Composição do dentifício preparado laboratorialmente

Componentes	Peso
Carboximetil celulose	1,20 g
Propilenoglicol	2,00 g
NaF	0,25 g
Estabilizantes	1,84 g
CaCO ₃	35,00 g
Sorbitol	30,00 g
Água deionizada	q.s.p. 100,0 ml

4.1.2 DENTIFRÍCIOS SEM ESTABILIZANTES

Para este dentifício apenas não foram utilizados os estabilizantes, ou seja, a seqüência dos componentes foi mantida, sendo o volume final completado com água deionizada.

4.2 - FORMULAÇÃO INDUSTRIAL

Tendo em vista que a formulação preparada no laboratório não tinha todos os componentes de um dentifício comercial e também que as condições laboratoriais poderiam não ser reproduzidas em escala industrial, foram enviados para a Kolynos do Brasil os estabilizantes, sendo preparadas formulações completas. Não foi fornecida para a indústria a identificação dos estabilizantes, limitando-se a enviar uma quantidade adequada para a massa total de dentifício a ser preparado.

4.3 - DENTIFRÍCIO COMERCIAL

Bisnagas do dentifício Kolynos Super Branco³ foram adquiridas no comércio de Piracicaba para servirem de controle. Foi escolhido este dentifício devido a sua composição (MFP-CaCO₃) e representatividade de venda (\pm 50%).

³ Atualmente denominado Sorriso

4.4 - MÉTODOS

4.4.1 - ANÁLISE DE FLÚOR

4.4.1.1 - Preparo da Amostra

Para as dosagens, 0,25 g de dentifício foi pesado em tubo de centrifuga de polipropileno, com a ajuda de balança eletrônica digital (ACATEC mod. BCM 1100), sendo o volume final completado com água deionizada para 5,0 ml. A amostra foi levada a um agitador de tubos para homogeneizar.

4.4.1.2 - Dosagem de Flúor Total (FT)

Da suspensão obtida acima retiraram-se 0,25 ml e transferiram-se para tubo de ensaio plástico ao qual se adicionaram 0,25 ml de HCl 2M. Após 1 hora a 45^o C, acrescentaram-se 2,0 ml citrato de sódio 0,5 M e fez-se leitura potenciométrica usando-se eletrodo específico para íons flúor. Com este procedimento, determinou-se o flúor total do dentifício (iônico, proveniente do MFP e o ligado ao abrasivo), expresso em ppm ($\mu\text{g F/g}$ de pasta).

4.4.1.3 - Dosagem de Flúor Solúvel (FS) Total

A suspensão obtida no item 1.1 foi centrifugada (FANEM mod. 206-R) por 10 minutos a 3500 rpm. O sobrenadante conterá o flúor iônico proveniente do NaF, o liberado do MFP e o ligado ao MFP. O precipitado continha o sistema abrasivo e o íon flúor insolúvel devido da presença de cálcio. O volume de 0,25 ml do sobrenadante obtido da suspensão foi transferido para tubo de ensaio e, após hidrólise em 0,25 ml de HCl 2M por 1 hora a 45^o C, acrescentaram-se 2,0 ml citrato de sódio 0,5 M e fez-se a leitura potenciométrica. Com este procedimento, foi determinado o flúor solúvel total, tanto o flúor iônico como o

proveniente da hidrólise do MFP. Os resultados foram expressos em ppm ($\mu\text{g F/g}$ de pasta).

O teor de fluoreto foi determinado potenciometricamente com o auxílio de um eletrodo específico para íon flúor ORION 96-09, acoplado a um analisador de íons ORION EA 940, previamente calibrados com padrões contendo de 0,5 a 4,0 $\mu\text{g F/ml}$ preparados em citrato de sódio 0,4 M e HCl 0,2 M. Para avaliar a precisão e exatidão das análises, foram feitas regressões lineares utilizando-se o software QuattroPro[®] e padrões Orion de concentração conhecida de flúor.

O diagrama 1 descreve a seqüência dos procedimentos para a análise de flúor nos dentifrícios.

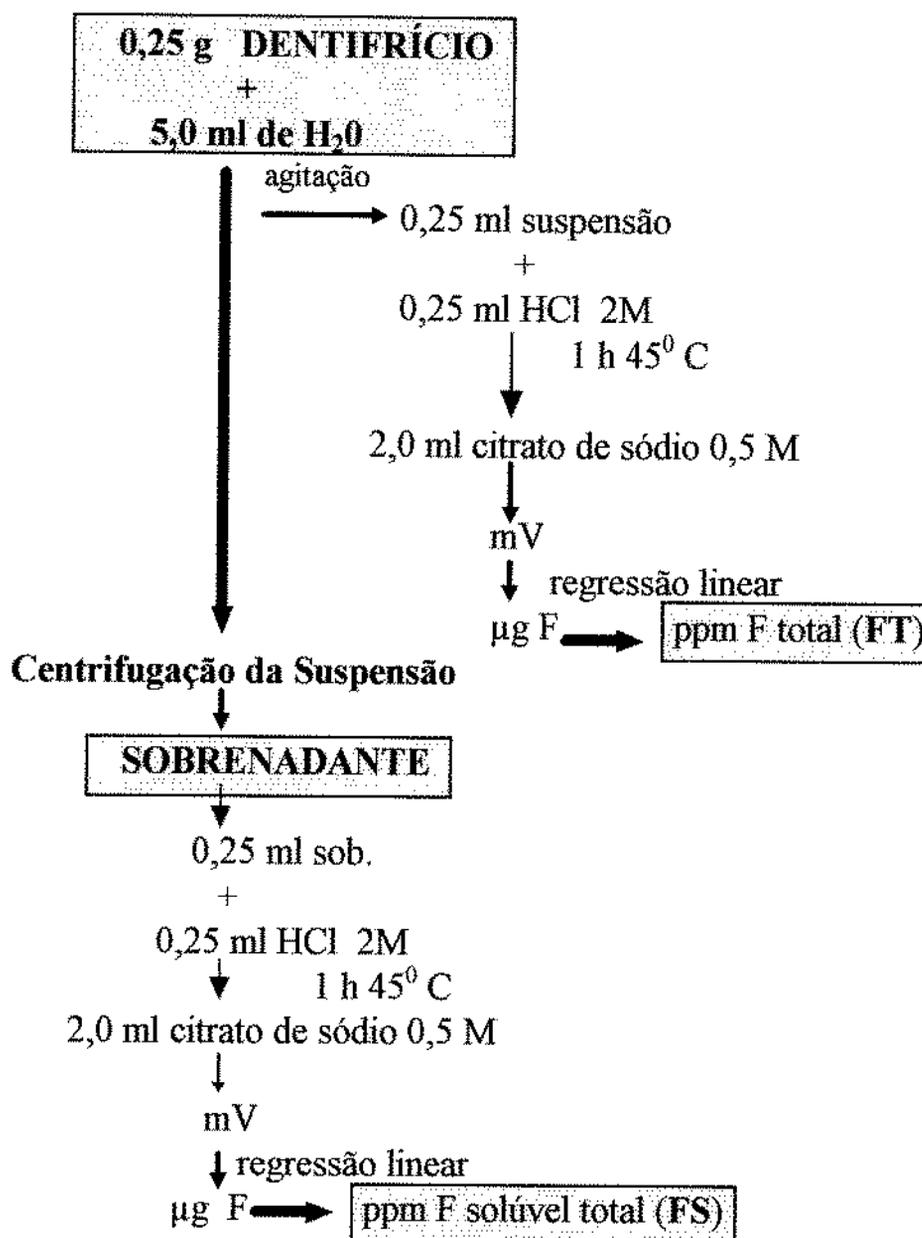


Diagrama 1: Fluxograma de análise de flúor

4.5 - AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE

Os dentifrícios foram submetidos a um envelhecimento precoce (TABCHOURY & CURY ⁷⁰, 1994) para simular o armazenamento por 01 ano à temperatura ambiente ($22,2 \pm 2,4^{\circ}\text{C}$). Assim, os dentifrícios com NaF-CaCO₃ foram armazenados a 45°C por 8 dias e com MFP-CaCO₃ a 55° C por 16 dias. Pelo menos três bisnagas foram analisadas em função do tempo, como descrito no item anterior.

4.6 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para avaliação de diferença significativa entre os tratamentos no tempo zero e após o tempo de envelhecimento precoce correspondente a 01 ano à temperatura ambiente, utilizou-se o teste de KRUSKALL-WALLIS, com o nível de significância de 5%. Este teste estatístico ⁹ não-paramétrico é apropriado quando o número de graus de liberdade do resíduo é menor que 22.

Para a comparação dentro de cada tratamento, entre o último tempo e o tempo zero, utilizou-se a comparação de duas médias para dados pareados, com nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 - DENTIFRÍCIOS FORMULADOS NO LABORATÓRIO

5.1.1 - FORMULAÇÃO COM NaF-CaCO₃ SEM ESTABILIZANTES

Na Tabela 2 estão expressas as concentrações médias de flúor total e solúvel nos dentifrícios à base de NaF, contendo carbonato de cálcio como abrasivo sem estabilizantes da reação, quando formulados e tempos após envelhecimento precoce.

Tabela 2- Concentração de flúor total (FT) e solúvel (FS) em ppm nos dentifrícios contendo NaF-CaCO₃, sem estabilizantes, formulados no laboratório, antes e tempos após o envelhecimento precoce.

TEMPO/Horas	FORMAS de FLÚOR (ppm F)	
	FT	FS
0	1095,0 \pm 34,54	661,0 \pm 04,52
24	1099,0 \pm 30,59	513,0 \pm 12,88
48	1086,0 \pm 29,49	476,7 \pm 17,42
96	1088,3 \pm 32,92	468,7 \pm 22,76
192	1081,0 \pm 23,17	410,0 \pm 23,83

* média \pm desvio padrão (n= 3)

5.1.2 - FORMULAÇÃO COM NaF-CaCO₃ e ESTABILIZANTES

Na Tabela 3 estão expressas as concentrações médias de flúor total e flúor solúvel nos dentifrícios à base de NaF, contendo carbonato de cálcio como abrasivo e estabilizantes, quando formulados e tempos após o envelhecimento precoce.

Tabela 3- Concentração de flúor total (FT) e solúvel (FS), em ppm, nos dentifrícios contendo NaF, CaCO₃ e estabilizantes, formulados no laboratório, antes e tempos após o envelhecimento precoce.

TEMPO/Horas	FORMAS de FLUÓR (ppm F)	
	FT	FS
0	1101,7 ± 15,92	962,3 ± 23,58
24	1061,3 ± 28,5	930,3 ± 16,17
48	1083,7 ± 14,17	899,7 ± 16,51
96	1079,7 ± 22,32	857,3 ± 19,38
192	1071,0 ± 26,74	844,7 ± 23,28

* média ± desvio padrão (n= 3)

5.1.3 - FLÚOR SOLÚVEL TOTAL NAS FORMULAÇÕES COM NaF-CaCO₃ SEM e COM ESTABILIZANTES

A figura 1 ilustra a comparação das concentrações médias de flúor solúvel nos dentifrícios à base de NaF, preparados no laboratório, com e sem estabilizantes, quando formulados e tempos após o envelhecimento precoce.

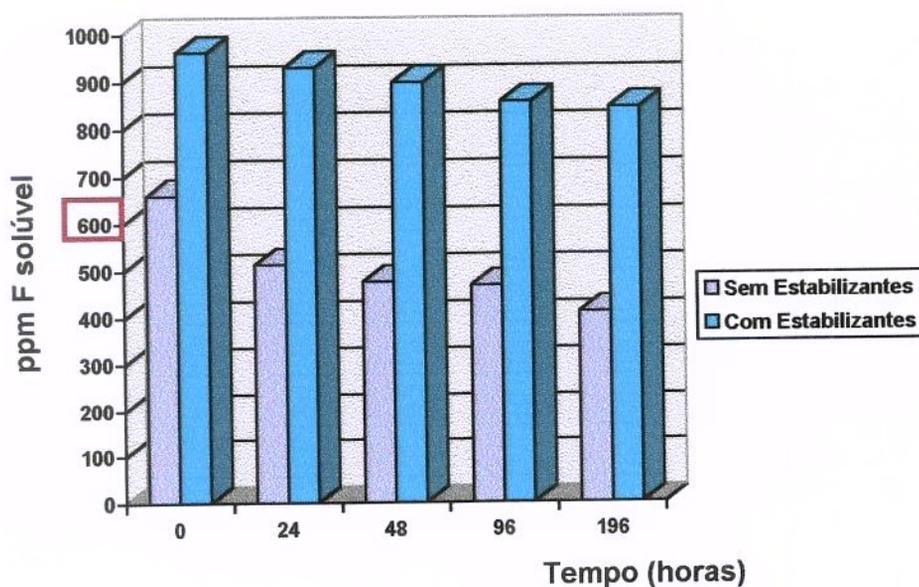


Figura 1. Concentração média de flúor solúvel (FS) nos dentifrícios contendo NaF/CaCO₃, preparados no laboratório com e sem estabilizantes, quando formulados e tempos após o envelhecimento.

5.2 - DENTIFRÍCIOS FORMULADOS INDUSTRIALMENTE

5.2.1 - FORMULAÇÃO COM NaF-CaCO₃ COM ESTABILIZANTES

Na Tabela 4 estão expressas as concentrações médias de flúor total e solúvel nos dentifrícios à base de NaF, contendo carbonato de cálcio como abrasivo e estabilizantes preparados industrialmente, quando formulados e tempos após envelhecimento precoce.

Tabela 4- Concentração de flúor total (FT) e solúvel (FS), em ppm, nos dentifrícios contendo NaF-CaCO₃ e estabilizantes, preparados na indústria, quando formulados e tempos após o envelhecimento precoce.

TEMPO/Horas	FORMAS de FLÚOR (ppm F)	
	FT	FS
0	1212,6± 29,88	1048,1 ± 21,49
24	1246,9± 26,47	1000,8 ± 32,63
48	1259,6 ± 20,88	919,7 ± 15,55
96	1219,8 ± 27,80	895,3 ± 09,51
192	1234,3 ± 29,55	827,2 ± 28,25

* média ± desvio padrão (n=6)

5.2.2 - KOLYNOS SUPER BRANCO®

Na Tabela 5 estão expressas as concentrações médias de flúor total e solúvel no dentifício Kolynos Super Branco®, quando recém adquiridos e após envelhecimento precoce.

Tabela 5- Concentração de flúor total (FT) e solúvel (FS), em ppm, no dentifício Kolynos Super Branco®, quando adquirido e tempos após o envelhecimento precoce.

TEMPO/horas	FORMAS de FLUOR (ppm F)	
	FT	FS
0	1172,7 ± 18,14	992,7 ± 17,23
24	1176,7 ± 09,35	961,3 ± 13,06
96	1198,0 ± 25,30	855,3 ± 26,40
192	1195,3 ± 25,63	830,0 ± 24,03
288	1188,0 ± 22,91	734,7 ± 14,62
384	1194,7 ± 38,73	656,7 ± 43,76

* média ± desvio padrão (n= 6)

5.3 - FLÚOR SOLÚVEL TOTAL NAS FORMULAÇÕES COM NaF-CaCO₃ e ESTABILIZANTES

A figura 2 ilustra a comparação das concentrações médias de flúor solúvel nos dentifrícios preparados no laboratório e industrialmente, contendo estabilizantes e carbonato de cálcio, quando formulados e após envelhecimento precoce.

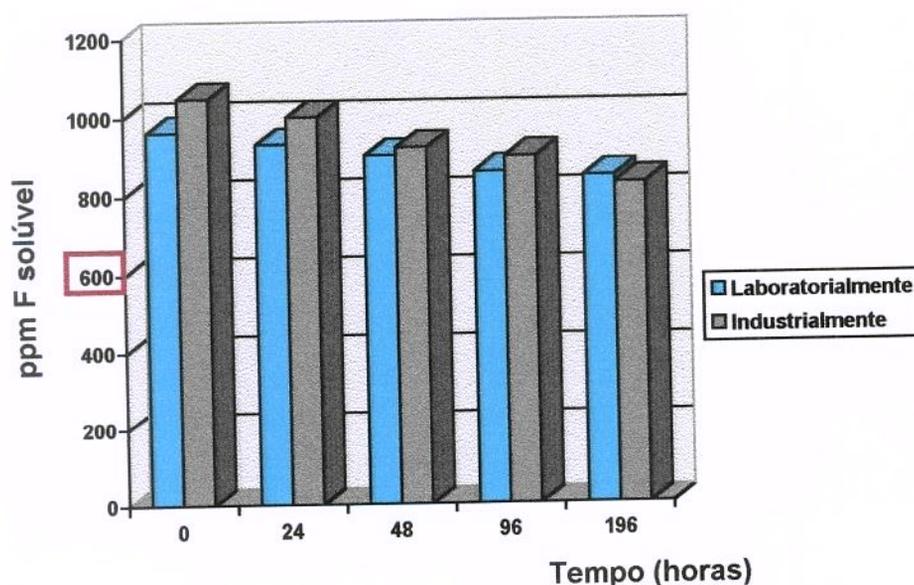


Figura 2. Concentração média de flúor solúvel (FS) nos dentifrícios formulados no Laboratório e na Indústria, contendo NaF-CaCO₃ e estabilizantes, quando preparados e tempos após o envelhecimento.

5.4 - FORMULAÇÕES COM NaF-CaCO₃ E ESTABILIZANTES X MFP-CaCO₃

A figura 4 ilustra a comparação das concentrações médias de flúor solúvel nos dentifrícios fabricados no laboratório, na indústria (NaF, CaCO₃ e estabilizantes) e no Kolynos Super Branco® (contendo MFP e CaCO₃) antes e tempos após envelhecimento precoce.

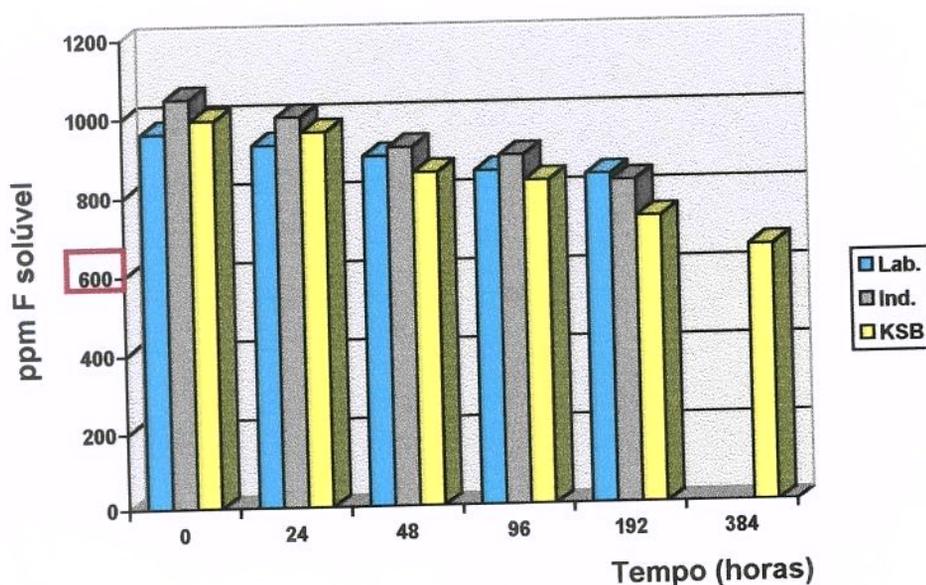


Figura 3. Concentração média de flúor solúvel (FS) nos dentifrícios, contendo estabilizantes preparados no laboratório e na indústria e no Kolynos Super Branco®, antes e após envelhecimento precoce.

5.5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

A tabela 6 apresenta os resultados das comparações de flúor solúvel total entre os tratamentos, no tempo zero e correspondendo a 01 ano de armazenamento.

Tabela 6 - Médias e seus respectivos erros padrões da concentração de flúor solúvel.

FORMULAÇÕES	TEMPO ZERO	01 ANO
NaF-CaCO ₃ (lab.)	661,00 ± 2,0817 _a	410,00 ± 15,3079 _a
NaF-CaCO ₃ + estabilizantes (lab.)	962,3 ± 12,2381 _b	844,7 ± 09,8376 _b
NaF-CaCO ₃ + estabilizantes (ind.)	1048,1 ± 8,7828 _d	827,2 ± 11,5311 _b
Kolynos Super Branco®	992,7 ± 7,0742 _c	656,7 ± 17,8637 _c

Médias seguidas por letras distintas diferem entre si ao nível de 5% de significância

Foi feita também a comparação entre o tempo zero e tempos após o envelhecimento precoce dentro de cada tratamento. Os resultados do teste indicaram que em todos os dentifrícios foram encontradas reduções significativas da concentração de flúor em função do tempo de envelhecimento precoce ($p < 0,05$).

Pela comparação de cada formulação em relação ao limite mínimo estabelecido, 600 ppm de F solúvel após um ano de fabricação, verificou-se que apenas a formulação sem estabilizantes apresentou média menor (significativamente) que o recomendado, a partir da medida do terceiro tempo (Tabela 2).

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Tem sido atribuído aos dentifrícios fluoretados a principal razão para o declínio da cárie dental observada nos últimos 20 anos na maioria dos países considerados desenvolvidos. Tais dentifrícios têm a capacidade de interferir no desenvolvimento da cárie e assim manter o equilíbrio mineral dos dentes. Os dentifrícios na forma de pastas, creme ou géis são considerados a forma mais racional do uso do flúor, por serem um método integrado com controle mecânico da placa dental pela escovação.

Para que um dentifrício possa exercer seu efeito na redução de cárie, a formulação precisa ter certa concentração de flúor solúvel, o que vai depender da forma química do flúor e do tipo de abrasivo. Assim, no passado, os dentifrícios foram incapazes de reduzir cárie dental devido a formulações conterem flúor iônico e cálcio no abrasivo (ERICSSON²⁴, 1961). Ocorreria a formação de produtos de baixa solubilidade (tipo CaF_2) com a inativação de flúor do produto (NÖREN & HARSE⁵⁸, 1974). Esta reação seria rápida e em 01 semana 60-90% do flúor estaria insolúvel (HATTAB³⁶, 1989).

Os resultados deste trabalho (tabela 2) mostram que um dentifrício formulado com NaF-CaCO_3 já apresenta 40% de flúor insolúvel (“inativo contra cárie”), assim que ele é preparado. Submetido ao envelhecimento correspondente a 01 ano à temperatura ambiente, a porcentagem aumenta para 62%. Esta constatação laboratorial está de acordo com ATTHANASSOULI & PAPASTATHOPOULOS² (1978), os quais demonstraram que num dentifrício com NaF-CaCO_3 vendido na Grécia havia 66,4% de flúor insolúvel (apenas 337,3 ppm F solúvel). No Brasil, em 1981 CURY et al.¹², ao analisarem a concentração de flúor dos 06 dentifrícios fluoretados do mercado, mostraram que o contendo NaF-CaCO_3 apresentava 55% de flúor insolúvel. Em 1986, CURY¹⁷ avaliou a estabilidade do flúor de 7 dentifrícios fluoretados,

constatando que no dentifrício contendo NaF-CaCO₃ a porcentagem insolúvel aumentava de 55% para 78% após um teste de envelhecimento precoce. Ao avaliar a reatividade dos 06 dentifrícios fluoretados do mercado brasileiro, **TEIXEIRA & CURY**⁷¹ (1986) observaram que 34% do flúor de um dentifrício com NaF-CaCO₃ estava insolúvel. Em outra análise, feita com os 10 dentifrícios fluoretados vendidos no Brasil, **CURY**¹⁶ (1989) mostrou que dois deles apresentavam 55 e 79% de flúor solúvel devido à incompatibilidade química das formulações. Em análise feita em 1990 com os 18 dentifrícios fluoretados do mercado brasileiro, **AYUKAWA & CURY**³ mostraram que o dentifrício à base de NaF-CaCO₃ apresentava 45% de flúor ligado ao abrasivo. Em outra avaliação do flúor dos 20 dentifrícios fluoretados vendidos no Brasil, **CARVALHO et al.**¹⁰ (1996) mostraram que no dentifrício com NaF-CaCO₃ havia apenas 558,0 ppm de flúor solúvel. Em 1994 **CURY**¹⁵ analisou os 24 dentifrícios fluoretados do mercado brasileiro, encontrando menores concentrações em dois, um à base de NaF-CaCO₃ (485,3 ppm F) e outro contendo hidróxido de magnésio (463,0 ppm F). Assim, as formulações comerciais contendo flúor iônico e cálcio são incompatíveis para manter uma concentração significativa de flúor no produto, não atendendo à regulamentação nacional (**Portaria nº 108/94**⁵²) ou internacional, o que foi confirmado estatisticamente (item 5 de “Resultados”) pelo comportamento da formulação preparada no laboratório (tabela 2).

Tendo em vista a incompatibilidade química do flúor iônico (NaF ou SnF₂) com o cálcio dos sistemas abrasivos (CaCO₃, CaHPO₄), a solução para o problema foi o desenvolvimento do MFP. Como o flúor está ligado ao fosfato, a reação com o cálcio ocorreria lentamente devido à hidrólise do MFP e ao flúor iônico contaminante do MFP. Os resultados do presente trabalho (tabela 5) mostram que no dentifrício comercial Kolynos Super Branco®, o qual contém MFP-CaCO₃, observou-se 15% de flúor insolúvel quando o produto foi

adquirido. Após o envelhecimento precoce, correspondendo ao armazenamento por 01 ano à temperatura ambiente, a porcentagem aumentou para 45%, porém permanecendo 656,7 ppm de flúor solúvel, redução esta estatisticamente significativa (item 5 “Resultados”). Este comportamento dos dentifrícios com MFP-cálcio tem sido relatado na literatura. Assim, **PEARCE**⁵⁹ em 1974, mostrou que nos 03 dentifrícios do mercado da Nova Zelândia, contendo MFP-Ca (CaCO_3 ou $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) a concentração de flúor insolúvel inicial e após o armazenamento variava, respectivamente de 9-20% para 15-35%. Na Grécia, **ATHANASSOULI & PAPASTATHOULOPOULOS**² (1978) encontraram nos dentifrícios com MFP-Ca de 5 a 24% de flúor insolúvel. Em 1981, **CURY et al.**¹² observaram nos dentifrícios do mercado brasileiro com MFP-Ca que havia de 7 a 19% de flúor insolúvel. Na Itália, **ALHAIQUE & SANTUCCI**¹ (1982) encontraram de 0 a 16% de flúor insolúvel nos dentifrícios com MFP, porém sem informação do tipo de abrasivo. Em 1984, **DE FREITAS**¹⁸ relatou a estabilidade do flúor dos dentifrícios com MFP-Ca, comercializados na Austrália, mostrando que após o envelhecimento 32 a 82% de flúor se tornava insolúvel. No Brasil, em 1986, **CURY**¹⁷ relatou a estabilidade do flúor dos dentifrícios à base de MFP-Ca vendidos no Brasil, constatando um aumento de flúor insolúvel de 7-19% para 27-45%. **TEIXEIRA & CURY**⁷¹ (1986), avaliando a reatividade dos dentifrícios fluoretados do mercado brasileiro, mostraram que aqueles à base de MFP-Ca tinham de 10 a 23% de flúor insolúvel. Analisando dentifrícios fluoretados do mercado europeu, **HATTAB**³⁵, em 1989, mostrou que os dentifrícios à base de MFP-Ca, após 30 meses de armazenamento, tinham de 23 a 88% de flúor insolúvel, sendo o inicial de 25 a 37%. Avaliando 02 dentifrícios anti-placa do mercado brasileiro, **CURY**¹⁴ (1988) analisou o flúor desses produtos. No produto com NaF-sílica todo o flúor permanecia solúvel, porém naquele à base de MFP-Ca observou-se 359,3 e 343,7 ppm de F solúvel, antes e após o envelhecimento precoce. Em uma

avaliação global do flúor dos dentifrícios comercializados no Brasil, à base de MFP-Ca, **CURY**¹⁶, em 1989, encontrou flúor insolúvel variando de 9 a 54%. Em 1990, **AYUKAWA & CURY**³ avaliaram todos os dentifrícios fluoretados do comércio brasileiro, tendo encontrado, naqueles à base de MFP-Ca, de 31 a 45% de flúor insolúvel, porém todos mantinham um valor de no mínimo 600 ppm de flúor após o envelhecimento. Analisando, em 1995, os dentifrícios fluoretados vendidos no Peru, **VILLENA et al.**⁷⁴ (1994) encontraram de 17 a 28% de flúor insolúvel naqueles à base de MFP-Ca, sendo que esta inativação aumentou para até 54% após o envelhecimento. Avaliando os dentifrícios fluoretados vendidos no Brasil, **CARVALHO et al.**¹⁰ (1996) encontraram que em 01 deles à base de MFP-Ca havia apenas 556,0 ppm de flúor solúvel. Comparando análises feitas em 1994 e 96, dos dentifrícios fluoretados, **CURY**¹⁵ (1996) relatou que houve melhoria na estabilidade daqueles à base de MFP-Ca, pois 02 dos mais vendidos no Brasil passaram a manter 600 ppm de flúor solúvel após o envelhecimento. Finalmente, considerando a importância dos dentifrícios fluoretados no Brasil, que correspondem a 90% das vendas, **DUARTE & CURY**¹⁹ (1996) analisaram os 05 dentifrícios mais representativos vendidos nas 05 regiões brasileiras. Nos dentifrícios à base de MFP-Ca constatou-se que a porcentagem de flúor insolúvel variava de 8 a 28%, quando da aquisição dos produtos, sendo que após o envelhecimento variava de 32 a 60%. Em termos de flúor solúvel a média nacional variou de 995,3 a 1365,4 ppm, quando o produto foi adquirido e após o envelhecimento foi de 700,7 a 781,2 ppm F.

Em conclusão, os dados do presente trabalho mostram (tabela 2 vs. 5) que o flúor nos dentifrícios com MFP-Ca apesar de não ser estável mantém uma concentração de flúor solúvel maior que aqueles à base de NaF-Ca (tab. 6). Por outro lado, os dados da literatura mostram que a estabilidade não é a mesma para todos os dentifrícios comerciais com MFP-Ca, pois o aumento de flúor

insolúvel é maior para uns do que para outros. Isto mostra que a formulação como um todo é importante. Entretanto, ao invés de se investir no desenvolvimento de formulações mais estáveis, os fabricantes têm optado por aumentar a concentração de flúor no produto (passando de 1000 para 1500 ppm F) para compensar o complexado pelo abrasivo e, assim, manter uma concentração solúvel que atenda às normas brasileiras. Além disso, este acréscimo isso tem possibilitado um apelo promocional adicional (“45% a mais de flúor”).

Por outro lado, com o desenvolvimento de formulações tendo como abrasivo a sílica, que é totalmente compatível com o flúor iônico (CURY¹³, 1987), o NaF novamente voltou a ser utilizado em dentifrícios. Isso acirrou uma competição em termos de qual dos dois, NaF ou MFP, seria melhor para interferir no desenvolvimento da cárie. Considerando os 03 simpósios realizados, há uma tendência de se considerar um dentifrício com NaF relativamente superior ao com MFP (BLINKHORN & CLARKSON⁷, 1993; STOOKEY et al.⁶⁸, 1993; BOWEN⁸, 1994).

Entretanto, como NaF é quimicamente incompatível com abrasivos contendo cálcio, o desafio seria tentar desenvolver uma formulação compatível. Isto tem importância particularmente para o Brasil, devido à riqueza natural de carbonato de cálcio, ser o MFP importado, não existir sílica para suprir a necessidade de substituição, o NaF é produzido no Brasil e na formulação entra numa proporção 4 vezes menor em peso que o MFP. Em acréscimo, estima-se que a substituição de um dentifrício com MFP-CaCO₃ por NaF-sílica aumentaria o custo do produto em 2 a 3 vezes, o que fatalmente seria repassado para a população (YOSHIOKA, 1995).

Assim, utilizando o princípio do efeito do íon comum, preparou-se no laboratório uma formulação com NaF-CaCO₃ contendo estabilizantes. Os resultados da tabela 3 mostram que esta formulação mantém o dobro de flúor

solúvel, após o teste de envelhecimento, do que a formulação sem estabilizantes (tabela 2), o que pode ser melhor comparado na ilustração da figura 1, resultado este estatisticamente significativo (Tabela 6).

Entretanto, o que foi preparado no laboratório foi uma formulação mínima (tabela 1) sem todos os ingredientes de um produto industrial. Deste modo, uma formulação foi preparada na indústria com todas as características de um produto para o consumo. Os dados de tabela 4 mostram que esta formulação manteve 827,2 ppm de flúor solúvel, mesmo após o teste de envelhecimento precoce, correspondendo ao armazenamento por 01 ano à temperatura ambiente. Assim, o comportamento da formulação preparada no laboratório e na indústria foi o mesmo (Fig.2), não havendo diferença estatisticamente significativa após o envelhecimento (Tab.6).

Em acréscimo, o dado importante seria a comparação das formulações desenvolvidas contendo NaF-CaCO₃ com as convencionais com MFP-CaCO₃. Deste modo, avaliou-se o dentifício de maior representatividade no mercado. Os resultados da tabela 5 mostram que neste produto havia 15% de flúor insolúvel quando da aquisição, mantendo 656,7 ppm de F solúvel após o envelhecimento. Uma análise comparativa ilustrativa é feita na figura 3, mostrando que os dentifícios com NaF-CaCO₃ e estabilizantes mantêm uma concentração de flúor solúvel maior do que o convencional com MFP-CaCO₃, resultado este estatisticamente significativo (tab.6).

Seria também relevante uma comparação do dentifício desenvolvido NaF-CaCO₃, com os vendidos nas 05 regiões do Brasil, e que representam 87% das vendas. Assim, **DUARTE & CURY**¹⁹ (1996) avaliaram o flúor dos dentifícios Kolynos Super Branco, Colgate MFP-Ca, Signal Original e Gessy-Lever quando adquiridos (inicial) e após o envelhecimento precoce. A média nacional em ppm de flúor solúvel respectivamente nos dentifícios foram: 1) Inicial: 995,3; 1061,7; 1365,4 e 1259,4; 2) Envelhecidos: 781,2; 700,7; 766,9 e

781,0. Deste modo, os resultados mostram que a estratégia dos fabricantes em aumentar o flúor total no produto para garantir a manutenção solúvel, atendendo à regulamentação brasileira, havendo inativação de flúor da ordem de 50% do que é adicionado na formulação.

Por outro lado, a formulação desenvolvida industrialmente com NaF-CaCO₃ e estabilizantes mantém uma concentração de flúor solúvel de 827,2 ppm, até maior do que as formulações comerciais com MFP-CaCO₃ (700,7 a 782,0), com a vantagem de que do flúor adicionado uma porcentagem menor (33%) é inativada pelo abrasivo.

Assim, os resultados do presente trabalho mostram que é possível formular um dentifrício com NaF-CaCO₃, desde que estabilizantes sejam utilizados, garantindo uma manutenção maior de flúor solúvel no produto. Da viabilidade química ao produto comercial outros fatores deverão ser considerados, como gosto, custo dos estabilizantes, necessidade de bisnagas laminadas ou tubos de alumínio revestidos. Esses fatores de custo e operacionalidade, aliados à confirmação da maior eficácia anticariogênica do NaF em relação ao MFP é que determinarão a transferência do conhecimento gerado na Universidade para o setor produtivo.

7. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÕES

- 1- O dentifício formulado com NaF-CaCO₃ e estabilizantes manteve uma concentração de flúor solúvel não só atendendo às normas brasileiras, mas sendo inclusive superior a um comercial com MFP-CaCO₃.
- 2- Assim, aceitando que o NaF é superior ao MFP na prevenção de cárie, é possível formular um dentifício com NaF e CaCO₃, contemplando a eficiência do produto.

SUMMARY

SUMMARY

NaF or MFP dentifrices have been the center of debate for the last years. Although there is a tendency to consider NaF dentifrice superior to MFP dentifrice, the problem is that NaF is chemically incompatible with calcium carbonate (CaCO_3), the abrasive used in 90% of the dentifrices in the Brazilian market. Therefore, the objective of this study was to try to development a formulation containing NaF/ CaCO_3 which would maintain a concentration of soluble fluoride in accordance with Brazilian guidelines (minimum of 600 ppm F for 1 year of fabrication). Dentifrices were formulated in the laboratory, containing or not chemical stabilizer with minimum composition, and were also industrially prepared with stabilizer and all the ingredients in a commercial formulation. The concentration of soluble fluoride in these dentifrices were compared with that of a commercial dentifrice (MFP/ CaCO_3). The fluoride analysis were performed in samples newly prepared and periods after accelerated aging (corresponding to 1 year at room temperature). The fluoride analysis was performed at least in 3 formulation using specific electrode ORION 96-09. In the dentifrices prepared without stabilizer, shortly after the preparation 40% of the fluoride was inactivated by the abrasive, leaving 410.0 ± 23.8 (mean \pm SD, $n=3$) of soluble fluoride aging. When the dentifrices were formulated with stabilizer, either in the laboratory or in the industry the respective concentrations of soluble were maintained: 844.7 ± 23.3 ($n=3$) and 827.2 ± 28.2 ($n=6$) ppm after aging. The commercial dentifrice MFP/ CaCO_3 after aging showed 656.7 ± 43.8 ($n=6$) ppm soluble fluoride. Statistical analysis (Kruskall-Wallis) showed ($p<0.05$) that the soluble fluoride concentration in NaF- CaCO_3 + stabilizers formulations were more stable than the NaF- CaCO_3 formulation and the MFP- CaCO_3 commercial toothpaste. These data suggest that is possible to formulate a dentifrice containing NaF/ CaCO_3 , which maintains a concentration of soluble fluoride not only attending the Brazilian guidelines, but also being superior to a conventional MFP/ CaCO_3 dentifrice.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

1. ALHAIQUE, F., SANTUCCI, E. Is fluoride in dentifrices available? **Boll. Chim.-farm.**, Milano, v.121, n.11, p.573-578, Nov., 1982.
2. ATHANASSOULI, T.M., PAPASTATHOPOULOS, D.S. A laboratory evaluation of fluoride dentifrice used in Greece. **Community Dent. Epidemiol.**, Copenhagen, v.6, n.4, p.185-190, July, 1978.
3. AYUKAWA, S.Y., CURY, J.A. **Dentifricios fluoretados no Brasil.** [Trabalho vencedor do Prêmio Colgate Nacional de Prevenção de 1990]
4. BARLAGE, B., BUHE, H., BÜTTERNER, W. A 3-year clinical dentifrice trial using different fluoride levels: 0.8 and 1,2% sodium monofluorophosphate. **Caries Res.**, Basel, v.15, n.2, p.185, 1981.
5. BEISWANGER, B., STOOKEY, G.K. The comparative clinical cariostatic efficacy of sodium fluoride and sodium monofluorophosphate dentifrices: a review of trials. **J. Dent. Child.**, Chicago, v.56, n.4, p.270-76, Sept./Oct, 1989.
6. BIBBY, B.G. A test of the effect of fluoride containing dentifrices on dental caries. **J. dent. Res.**, Washington, v.24, p.1907-303, 1945.
7. BLINKHORN, A.S., CLARKSON, J. The assembly on the comparative anticaries efficacy of sodium fluoride and sodium monofluorophosphate dentifrices. **Am. J. Dent.**, Saint Louis, v.6, p.-- Sept, 1993. [Special issue]
8. BOWEN, W.H. **Relative efficacy of sodium fluoride and sodium monofluorophosphate as anti-caries agents in dentifrices.** London, Royal Society of Medicine Press, 1995. [International Congress an symposium series 209, 1994].
9. CAMPOS, H. **Estatística não-paramétrica.** Piracicaba: ESALQ-USP, 1987.
10. CARVALHO, S.A., *et al.* Avaliação de dentifricios fluoretados. **Revta gaúcha de Odont.**, Porto Alegre, v.44, n.1, p.17-21, jan.fev., 1996.

¹ De acordo com NBR-6023, de agosto de 1989, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).
Abreviatura dos periódicos de conformidade com o "World List of Scientific Periodicals".

11. CONTI, A.J. *et al.* A 3 year clinical trial to compare efficacy of dentifrices containing 1.14% and 0.76% sodium monofluorophosphate. **Community Dent. oral Epidemiol.**, Copenhagen, v.16, n. 6, p.135-138, June, 1988.
12. CURY, J.A., *et al.* Análises de dentifícios fluoretados: concentração e formas químicas de fluoretos encontrados em produtos brasileiros. **Revta Ass. paul. de Cirurg. Dent.**, São Paulo, v.35, n.2, p.142-147, mar/abr., 1981.
13. _____. Avaliação de um gel dentifício contendo xilitol e flúor. **Revta. bras. Odont.**, Rio de Janeiro, v.46, n.4, p.36-40, jul./ago., 1987.
14. _____. Dentifícios antiplaca no Brasil: Avaliação do flúor. **Rev. Ass. Paul. Cirur. Dent.**, v.42, n.2, mar./ abr. 1988.
15. _____. Dentifícios fluoretados no Brasil. **Jornal da ABOPREV**, Ano VII, mai./jun, 1996.
16. _____. Dentifícios fluoretados no Brasil. **Revta gaúcha de Odont.**, Porto Alegre, v.37, n.2, p.139-142, mar./abr., 1989.
17. _____. Estabilidade do flúor nos dentifícios brasileiros. **Revta. gaúcha de Odont.**, Porto Alegre, v.34, n.5, p.430-432, set./out., 1986.
18. DE FREITAS, J.F. Fluoride stability in toothpastes. **Aust. Dent. J.**, Saint Leonards, v.29, n.1, p.30-35, Feb., 1984.
19. DUARTE, F.F.; CURY, J.A. **Concentração e estabilidade do flúor nos dentifícios mais consumidos, vendidos no Brasil.** [Trabalho vencedor do Prêmio Kolynos de 1996 da FO-PUCCAMP].
20. DUCKWORTH, R. The release of soluble fluoride "in vivo" by dentifrices containing stannous fluoride. **Br. dent. J.**, London, v.125, n.6, p.261-269, Sept., 1968.
21. EDLUND, K., KOCH, G. Effect on caries of daily supervised toothbrushing with sodium monofluorophosphate and sodium fluoride after 3 years. **Scand. J. dent. Res.**, Washington, v.85, p.41-45, Jan., 1977.
22. ENNEVER, J. *et al* Influence of alkaline pH on the effectiveness of sodium fluoride dentifrices. **J. dent. Res.**, Washington, v.59, n.4, p.658-661, Apr. 1980.

23. ERICSSON, Y. Biologic splitting of PO_3F ions. **Caries Res.**, Basel, v.1, n 2, p.144-152, 1967.
24. _____. Fluoride in dentifrices: investigations using radioactive fluorine. **Acta odont. Scand.**, Oslo, v.19, n.1, p.41-77, 1961.
25. _____. Mechanism of MFP action on HA. **Acta odont. Scand**, Oslo, v.21, p.341-358, 1963.
26. FALLER, R.V. Effect of calcium on in vitro fluoride uptake from monofluorophosphate dentifrices. **Caries Res.**, Basel, v.26, n.3, p.213,1992 [Abstract, 15].
27. FORWARD, G.C. Action and interaction of fluoride in dentifrices. **Community Dent. oral Epidemiol.**, Copenhagen, v.8, n.5, p.257-266, 1980.
28. FOULK, M.E. , PICKERING, E. A history of dentifrices. **J. Am. pharm. Ass.**, v.24, n.11, p.975-981, Nov. 1935.
29. GAFFAR, A., BLAKE-HASKINS, J., MELLBERG, J. In vivo studies with dicalcium phosphate dihydrate/MFP system for caries prevention. **Int. Dental J.**, Guildiford, v.43, n. , p.81-88, Feb 1993. [Supplement, 1].
30. GLASS, R.L., SHIERE, F.R. A clinical trial of calcium carbonate base dentifrice containing 0.76% sodium monofluorophosphate. **Caries Res.**, Basel, v.12, n.5, p.284-289, 1978.
31. GRON, P. Chemistry of topical fluorides. **Caries Res.**, Basel, v.11, n.1, p.172-204, 1977.
32. _____, BRUDEVOLD, F. The effectiveness of NaF dentifrices. **J. Dent. Child.**, Chicago, v.34, n.2, p.122, 127, Mar. 1967.
33. GUIDELINES For The Acceptance Of Fluoride-Containing Dentifrices. **J. Am. dent. Ass.**, Chicago, v.100, n.4, p.545-547, Apr., 1985.
34. HAGEN, A.R. The state of fluorine in dentifrices systems. **Acta odont. Scand.**, Oslo, v.30, n.2, p.167-186, May, 1972.

35. HANACHOWICZ, L. Caries prevention using a 1,2% sodium monofluorophosphate dentifrice in an aluminium oxide trihydrate base. **Community dent. oral Epidemiol.**, Copenhagen, v.12, n.1, p.10-2, Feb., 1984.
36. HATTAB, F.N. The state of fluorides in toothpastes. **J. Dent.**, Oxford, v.17, n.2, p.47-54, Apr. 1989.
37. HODGE, H.C. *et al.* Caries prevention by dentifrices containing a combination of sodium monofluorophosphate and sodium fluoride. **Brit. dent. J.**, London, v.149, n.7, p.201-204, Oct., 1980.
38. HOLZNER, G. How accurate is an accelerated test? **Cosmet. Perfum.**, v.89, p.37-46, Oct., 1974.
39. HOWAT, A.P., HOLLOWAY, P.J., DAVIES, T.G.H. Caries prevention by daily supervised use a MFP gel dentifrice. Report of a 3 year clinical trial. **Brit. dent. J.**, London, v.145, n.8, p.233-235, Oct., 1978.
40. INGRAM, C.S. The reaction of monofluorophosphate with apatite. **Caries Res.**, Basel, v.6, n, p.1-15, 1972.
41. JACKSON, L.R. In vitro hydrolises of monofluorophosphate by dental plaque microorganisms. **J. Dent. Res.**, Washington, v.61, n.7, p.953-956, 1982.
42. JAMES, P.M.C. *et al.* A 3-year clinical trial of the effect on dental caries of a dentifrice containing 2% sodium monofluorophosphate. **Comm. dent. oral Epidemiol.**, Copenhagen, v.5, n.2, p.67-72, Mar., 1977.
43. JOHNSON, M.F. Comparative efficacy of NaF and SMFP dentifrices in caries prevention. A meta-analytic overview. **Caries Res.**, Basel, v.27, n.4, p.328-336, 1993.
44. LU, K.H. *et al.* A three-year clinical comparison of a sodium monofluorophosphate dentifrice with sodium fluoride dentifrices on dental caries in children. **J. Dent. Child.**, Chicago, v.54, n.4, p.241-244, July/Aug., 1987.
45. KÖCH, G. *et al.* Effect of 250 ppm and 100 ppm fluorine dentifrice on caries. **Swed dent. J.**, Stockolm, v.6, n.6, p.233-238, 1982.

46. MAINWARING, P.J., NAYLOR, M.N. A four-year clinical study to determine the caries-inhibiting effect of calcium glycerolphosphate and sodium fluoride in calcium carbonate base dentifrices containing sodium monofluorophosphate. **Caries Res.**, Basel, v.17, n.3, p.267-276, 1983.
47. MARKS, R.G. *et al.* Results from a three-year caries clinical trial comparing NaF and SMFP fluoride formulations. **Int. dent. J.**, Guildford, v.44, n.3, p.275-285, 1994 [Supplement,1].
48. MELLBERG, J.R., CHOMICKI, W.G. Effect of soluble calcium on fluoride uptake by enamel from sodium monofluorophosphate. **J. dent. Res.**, Washington, v.61, n.12, p.1394-1396, Dec, 1982.
49. _____, _____. Fluoride uptake by artificial caries lesions from fluoride dentifrice in vivo. **J. dent. Res.**, v.62, n.5, p.540-542, May, 1983.
50. _____, Penetration of fluorine from sodium monofluorophosphate into artificially produced incipient enamel lesions. **Caries Res.**, Basel, v.14, n.2, p.115-120, 1980.
51. _____, *et al.* Remineralization in vivo of artificial caries lesions by monofluorophosphate dentifrice. **Caries Res.**, Basel, v.19, n.2, p.126-135, 1985.
52. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, Portaria, nº108 de 1994.
- 53 MÖLLER, I.J., HOLST, J.J., SOREWSEN, E. Caries reducing effect of a sodium monofluorophosphate dentifrice. **Brit. dent. J.**, London, v.124, n.5, p.209-212, 1968.
54. MÜLHER, J.C. *et al.* A comparison between the anticariogenic effects of dentifrices containing stannous fluoride and sodium fluoride. **J. Am. dent. Ass.**, v.51, n. , p.556-557, 1955.
55. NAYLOR, M.N., GLASS, R.L. A 3 year clinical trial of calcium carbonate dentifrice containing calcium glycerolphosphate and sodium monofluorophosphate. **Caries Res.**, Basel, v.13, n.1, p.39-42, 1979.
56. NAYLOR, M.N.; EMSLIE, R.D. Clinical testing of stannous fluoride and sodium monofluorophosphate dentifrice in London school children. **Bri. dent. J.**, London, v.4, n. , p.17-23, July, 1967.

57. NEWBRUN, E. **Dentifrices**. In: _____. *Cariology*. Chicago: Quintessence, 1989. Cap.9, p.295-313.
58. NÖREN, B. , HARSE, C. The stability of the monofluorophosphate and fluoride ions in dentifrice containing calcium carbonate. **J. Soc. cosmet. Chem.**, Detroit, v.25, p.3-11, 1974.
59. PEARCE, E.I.F. A laboratory evaluation of New Zealand fluoride toothpaste. **N.Z. dent. J.**, Auckland, v.70, n.320, p.98-108, Apr. 1974.
60. _____, JENKINS, G.N. The decomposition of monofluorophosphate by enzymes in whole human saliva. **Archs. oral biol.**, Oxford, v.22, n.6, p.405-407, 1977.
61. _____, MORE, R.D. Uptake of fluoride by the enamel from monofluorophosphate dentifrices. **Caries Res.**, Basel, v.9, n.6, p.459-474, 1975.
62. PETERSON J.K. A supervised brushing trial of sodium monofluorophosphate dentifrice in a fluoridated area. **Caries Res.**, Basel, v.13, n.2, p.68-72, 1979.
63. REED, M.W. Clinical evaluation of three concentrations of sodium fluoride in dentifrices. **J. Am. dent. Ass.**, Chicago, v.87, n.7, p.1401-1403, Dec., 1973.
64. SCHÄFER, F. Evaluation on the anticaries benefit of fluoride toothpaste using an enamel insert model. **Caries Res.**, v.23, n.2, p.81-86, 1989.
65. SCHEMEHORN, B.R.. *et al.* Remineralization by fluoride enhanced with calcium phosphate ingredients. **J. dent Res.**, Washngtn, v.76, p.376, 1997 [Abstracts, n.2897].
66. STANDARDS ASSOCIATION OF AUSTRALIA. Draft Australian Standards for Toothpastes. 1983. *Apud* HATTAB, F.N. *Op. cit.* Ref. 35.
67. STEPHEN, K.W. *et al.* The effect of NaF and SMFP toothpastes on three-year caries increments in adolescents. **Int. dent. J.**, Guildorf, v.44, n.3, p.287-295, June, 1994 [Supplement].

68. STOOKEY, G.K. *et al.* A critical review of the relative anticaries efficacy of sodium fluoride and sodium monofluorophosphate dentifrices. **Caries Res.**, Basel, v.27, n.4, p.337-360, 1993.
69. STOOKEY, G.K. *et al.* In situ fluoride uptake from dentifrices by carious enamel. **J. dent. Res.**, Washington, v.64, n.6, p.900-903, June, 1985.
70. TABCHOURY, C.P.M., CURY, J.A. Estudo de condições de envelhecimento precoce de dentifícios para prever o comportamento do flúor em condições ambientais. **Revta. bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v.75, n.3, p.67-71, 1994.
71. TEIXEIRA, R.N.; CURY, J.A. Reatividade dos dentifícios fluoretados comercializados no Brasil com o esmalte dental humano. **Revta gaúcha de Odont.**, Porto Alegre, v.34, n.5, p.381-383, set./out., 1986.
72. TEN CATE, J.M. , REMPT, H.E. Comparison of the in vivo effect of a 0 and 1,500 ppm F MFP toothpaste on fluoride uptake, acid resistance and lesion remineralization. **Caries Res.**, Basel, v.20, n.3, p.193-201, 1986.
73. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Establishment of a Monograph on anticaries Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Rulemaking (Part IV). *Apud* HATTAB, F.N. *Op cit* Ref. 35.
74. VILLENA, R.S.; ISSÁO, I.; CURY, J.A. Estudio de la disponibilidad y estabilidad de fluor de los dentifícios comercializados en el Peru. **Revta Estomat. Herediana**, v.4, n.1-2, p.12-20, ene./dic., 1994.
75. VOLPE, A.R., PETRONE, M.E., PROSKIN, H.M. Clinical anticaries efficacy of NaF and SMFP dentifrices: overview and resolution of the scientific controversy. **J. Clin. Dent.**, v.6, n. , p.1-28, 1995.
76. ZACHERL, W.A. A three year clinical caries evaluation of the effect of a sodium fluoride-silica dentifrice. **Pharmac. and Ther. in Dent.**, New York, v. , n.1/2, p.1-7, 1981.
77. _____. Clinical evaluation of neutral sodium fluoride, stannous fluoride, sodium monofluorophosphate and acidulated fluoride-phosphate dentifrices. **J. Can. Dent. Ass.**, Ottawa, v.38, n.1, p.35-38, 1972.