

ELISA FATIMA BENAVENT CALDAS BELLOTTO

**EFEITOS DO DENTIFRÍCIO FLUORETADO NA
PREVENÇÃO DAS LESÕES DE CÁRIE E RISCO DE
FLUROSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:**

Overview de revisões sistemáticas.

SANTOS

2020

ELISA FATIMA BENAVENT CALDAS BELLOTTO

EFEITOS DO DENTIFRÍCIO FLUORETADO NA PREVENÇÃO DAS LESÕES DE CÁRIE E RISCO DE FLUOROSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: Overview de revisões sistemáticas.

Dissertação de Mestrado Profissional apresentada ao Programa de *Stricto Sensu* em Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos, para obtenção de título de Mestre.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Elaine
Marcílio Santos

CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Ana
Luiza Cabrera Martimbianco

SANTOS

2020

FICHA CATALOGRÁFICA - BIBLIOTECA DA UNIMES

B387e Bellotto, Elisa Fátima B. C.

Efeitos do dentífrico fluoretado na prevenção das lesões de cárie e risco de fluorose em crianças e adolescentes: overview de revisões sistemáticas. / Elisa Fátima Benavent Caldas Bellotto, Elaine Marcílio Santos, Ana Luiza Cabrera Martimbianco. - Santos, 2020.

60 f.

Orientador: Profa. Dra. Elaine Marcílio Santos
Coorientador: Profa. Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbianco
Dissertação (Mestrado Profissional) - Universidade Metropolitana de Santos, Programa Stricto Sensu em Saúde e Meio Ambiente, 2020.

1. Dental caries. 2. Fluoride dentifrices. 3. Systematic review.
I. Título. II. Santos, Elaine Marcílio. III. Martimbianco, Ana Luiza Cabrera.

CDD 617.6

Elaborada pela Biblioteca Central - Unimes

Título em inglês: EFFECTS OF FLUORETATED DENTIFRICE ON PREVENTION OF CARIES AND FLUROSE RISK IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: Overview of systematic reviews.

Keywords:

- Dental caries
- Fluoride dentifrices
- Systematic review

Titulação: Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente

Banca examinadora: Profa. Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbianco

Profa. Dra. Elaine Marcílio Santos

Prof. Dr. Gustavo Duarte Mendes

Profa. Dra. Sandra Kalil Bussadori



Universidade Metropolitana de Santos
Mantida pelo Centro de Estudos Unificados Bandeirante

FUNDADORA

Prof.^a Rosinha Garcia de Siqueira Viegas

MANTENEDOR

Prof. Rubens Flávio de Siqueira Viegas

REITORIA

Prof.^a Renata Garcia de Siqueira Viegas

Reitora

Prof.^a Elaine Marcílio Santos

Pró-Reitora Acadêmica

Prof. Rubens Flávio de Siqueira Viegas Júnior

Pró-Reitor Administrativo

Prof. Gustavo Duarte Mendes

Direção Acadêmica

Coordenador do Programa de Mestrado de Saúde e Meio Ambiente

**PROGRAMA DE STRICTO SENSU EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE
DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS**

**BANCA EXAMINADORA E ATA DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO
DE MESTRADO PROFISSIONAL**

A sessão pública de defesa da dissertação de mestrado profissional intitulada de “EFEITOS DO DENTIFRÍCIO FLUORETADO NA PREVENÇÃO DAS LESÕES DE CÁRIE E RISCO DE FLUROSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: Overview de revisões sistemáticas”, da discente Elisa Fátima Benavent Caldas Bellotto, orientada pela Profa. Dra. Elaine Marcílio Santos, foi realizada na data abaixo informada através de videoconferência realizada pela plataforma Zoom, tendo a candidata cumprido, previamente, todas as exigências regimentais do Programa de Stricto Sensu de Saúde e Meio Ambiente, de acordo com a secretaria de pós-graduação da instituição. Realizada a apresentação da dissertação e arguição pública da candidata, os membros da banca em reunião fechada deliberam e emitiram parecer abaixo.

Banca examinadora:	Resultado:	Assinatura
Profa. Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbianco	(X) Aprovado () Reprovado	
Profa. Dra. Elaine Marcílio Santos	(X) Aprovado () Reprovado	
Profa. Dra. Sandra Kalil Bussadori	(X) Aprovado () Reprovado	

Homologação do resultado pelo presidente da banca examinadora:

(X) Aprovado () Reprovado

Profa. Dra. Elaine Marcílio Santos
Presidente da banca examinadora

Data da defesa: 16 de Outubro /2020

PROGRAMA DE STRICTO SENSU EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS

FICHA DE CLASSIFICAÇÃO DA DISSERTAÇÃO E DO PRODUTO

Título da dissertação: “EFEITOS DO DENTIFRÍCIO FLUORETADO NA PREVENÇÃO DAS LESÕES DE CÁRIE E RISCO DE FLUROSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: Overview de revisões sistemáticas”.

Linha de Pesquisa: Vigilância epidemiológica, sanitária e doenças em cidades litorâneas com atividades portuárias e petroquímicas.

Projeto de Pesquisa do Orientador: Profa. Dra. Elaine Marcílio Santos.

Produto (s) gerado (s):

1. Protótipo de embalagem de dentifrício fluoretado com orifício dosador restritivo.

Classificação da Produto

Critério	Justificar
Inserção social e econômico:	Alta inserção social e econômica podendo ser aderido a projetos de políticas públicas.
Impacto – realizado:	Este produto foi idealizado para o público infantil com finalidade de minimizar a quantidade de dentifrício fluoretado ingerido.
Impacto – potencial:	Visa oferecer ao usuário o dentifrício na quantidade considerada ideal para evitar a ocorrência de eventos adversos como a fluorose dental.
Aplicabilidade - Abrangência realizada:	Alta aplicabilidade para o público infantil.
Aplicabilidade - Abrangência potencial:	Alta aplicabilidade nacional e internacional.
Aplicabilidade – Replicabilidade:	O produto é replicável para o público em geral.

Inovação:	Médio teor inovador
Complexidade:	Médio teor inovador

2. Artigo científico: submissão do artigo para a revista Journal of Evidence Based Dental Practice. Fator de impacto 1.2/ Qualis A2.

Classificação da Produto

Critério	Justificar
Inserção social e econômico:	Alta inserção social e econômica podendo ser aderido a projetos de políticas públicas.
Impacto – realizado:	Informação baseada em evidências científicas.
Impacto – potencial:	produto dirigido aos dentistas, gestores de saúde pública e população em geral.
Aplicabilidade - Abrangência realizada:	área acadêmica e científica da odontologia
Aplicabilidade - Abrangência potencial:	internacional
Aplicabilidade – Replicabilidade:	sim
Inovação:	Médio teor inovador
Complexidade:	Média complexidade

PROGRAMA DE STRICTO SENSU EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS

TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO

O objetivo desta overview foi avaliar os resultados e a qualidade de estudos sobre os dentifrícios fluoretados na prevenção de lesões de cárie em crianças e adolescentes. Após ampla busca na literatura, foram selecionadas e avaliadas 10 revisões e como resultado concluiu-se que dentifrícios fluoretados com concentração de flúor em torno de 1.000 a 1.500 ppm apresentaram-se como estratégia efetiva para a prevenção de lesões de cárie. Em relação ao risco de desenvolvimento de fluorose, dentifrícios com concentrações de flúor abaixo de 600 ppm parecem apresentar menor risco quando comparados a dentifrícios com concentração entre 1.000 a 1.450 ppm, porém ainda há incertezas quanto a esses resultados e há necessidade de novos estudos com amostras maiores. Também parece haver redução do risco de fluorose quando a escovação com dentifrício fluoretado é iniciada após a idade de 12 a 24 meses, e com frequência de escovação menor do que sete vezes por semana quando comparada a mais de uma vez ao dia. Em relação a quantidade de dentifrício utilizado durante a escovação, evidências de pouca qualidade de apenas três estudos mostraram não haver diferença quanto a quantidade utilizada de 0,25 gramas, para mais ou para menos.

DEDICATÓRIA

*Primeiramente a Deus,
à meu marido José e meus filhos Thomás e Murilo
“Se vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes”.*

AGRADECIMENTOS

A todos os professores do curso, que foram importantes para o desenvolvimento da minha vida acadêmica e na colaboração para esta dissertação.

À minha orientadora, Profa. Dra. Elaine Marcilio Santos pela atenção dedicada e incentivo à pesquisa e desenvolvimento desse trabalho empenhada em colaborar ativamente.

À Profa. Dra. Ana Luiza Martimbianco minha co-orientadora que através de seu profissionalismo, sua incomparável capacidade de transmitir seus conhecimentos, e sua dedicação me levou a pesquisa e a saúde baseada em evidências. Agradeço por transmitir seus conhecimentos com tanta eficiência e dedicação.

Ao Prof. Dr. Gustavo Duarte Mendes, Coordenador do Programa de Mestrado Profissional de Saúde e Meio Ambiente, pelo suporte no desenvolvimento do programa.

A todos que de alguma forma colaboraram para o desenvolvimento desse trabalho, incentivando a pesquisa e o conhecimento.

FICHA CATALOGRÁFICA - BIBLIOTECA DA UNIMES	3
BANCA EXAMINADORA E ATA DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL	5
FICHA DE CLASSIFICAÇÃO DA DISSERTAÇÃO E DO PRODUTO	6
TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO	8
DEDICATÓRIA.....	9
AGRADECIMENTOS	10
SUMÁRIO.....	11
LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	13
LISTA DE FIGURAS	14
LISTA DE TABELAS	15
RESUMO	16
1. INTRODUÇÃO.....	20
2.1. Definição	22
2.2. Aspectos fisiopatológicos do processo carioso	24
2.3. Uso do dentifrício fluoretado	26
2.4. Fluorose	28
3. OBJETIVOS.....	32
4. MÉTODOS.....	32
4.1. Desenho do estudo	32
4.2. Local do estudo	33
4.3. Critérios para inclusão das revisões sistemáticas	33
4.5. Seleção dos estudos	36
4.6. Extração e coleta dos dados	37
4.7. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas	37
4.8. Análise dos dados	38
5. RESULTADOS	39
5.1. Resultados da busca	39
5.2. Características das revisões sistemáticas incluídas	40
5.3. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas	45

6. DISCUSSÃO:.....	46
7. CONCLUSÃO.....	50
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXOS	57
ANEXO 1. Formulário para extração dos dados.....	57
ANEXO 2. Ferramenta de avaliação da qualidade metodológica AMSTAR-2 (<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>).....	58
ANEXO 3. Produto técnico gerado – Protótipo de embalagem de dentifrício fluoretado com orifício dosador restritivo.	62

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

BBO	Bibliografia Brasileira de Odontologia
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
ceo-s	Número de superfícies cariadas, perdidas e restauradas devido à cárie em dentição decídua
ceo-d	Número de dentes cariados, perdidos e restaurados devido à cárie em dentição decídua
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CPO-D	Número de dentes cariados perdidos e restaurados devido a cárie em dentição permanente
CPO-S	Número de superfícies cariadas perdidas e restauradas devido a cárie em dentição permanente
DF	Dentifrício fluoretado
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMBASE	Excerpta Medica Database
F	Fluoreto
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IFSD	Índice de Fluorose na Superfície Dentária
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MesH	Medical Subject Headings
ppm	partes por milhão
PROSPERO	The International Prospective Register of Systematic Reviews
PubMed	Public/Publisher MEDLINE
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RYYAN	Plataforma para seleção de Revisões Sistemáticas encontradas
TFI	Índice de Thylstrup e Fejerskov

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Análise comparativa entre os índices ceo-d (dentes decíduos cariados, com extração indicada, perdidos devido à cárie ou obturados) e CPO-D (dentes cariados perdidos e obturados) aos 12 anos encontrados nos últimos levantamentos realizados nos anos de 2003 e 2010 no Brasil.....21
- Figura 2:** Análise comparativa entre os índices de fluorose aos 12 anos encontrados nos últimos levantamentos realizados nos anos de 2003 e 2010 no Brasil.....29
- Figura 3.** Fluxograma de seleção das revisões sistemáticas.....37-38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Presença e porcentagem por grau de fluorose no Brasil.....	29
Tabela 2. Estratégias de busca desenvolvidas para cada base de dados.....	33-34
Tabela 3. Características das revisões sistemáticas – Resultados para o desfecho índice de lesões de cárie.....	40-41
Tabela 4. Características das revisões sistemáticas – Resultados para o desfecho risco de fluorose dentária.....	42
Tabela 5. Avaliação da qualidade de acordo com os itens AMSTAR.....	43-44

RESUMO

O objetivo desta overview foi mapear, sintetizar e avaliar criticamente as revisões sistemáticas sobre os efeitos do dentifrício fluoretado na prevenção de lesões de cárie e no risco de fluorose em crianças e adolescentes. O estudo foi realizado na Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), e seguiu as recomendações do manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenção. Foram incluídas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, que avaliaram o uso do dentifrício fluoretado em crianças e adolescentes. Foram considerados grupos comparadores: dentifrício não fluoretado (placebo), a nenhuma intervenção ou dentifrícios em diferentes concentrações de flúor. Os desfechos analisados foram: índice de lesão de cárie e o risco de desenvolver fluorose dentária. As buscas foram realizadas em novembro de 2019, nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews, CDSR (via Wiley), LILACS e BBO, via BVS), além da literatura cinzenta e busca manual. Não houve restrição de idioma, data ou *status* da publicação. A seleção dos estudos foi realizada por dois autores de forma independente, por meio da plataforma online Rayyan, e a extração dos dados das revisões incluídas foi realizada por meio de um formulário padronizado sobre as características metodológicas, dos participantes e dos resultados dos desfechos avaliados. A qualidade metodológica foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2. Foram encontradas 10 revisões sistemáticas, sendo seis de qualidade metodológica moderada a alta, as quais analisaram o uso do dentifrício fluoretado comparado ao não fluoretado (placebo) ou nenhuma intervenção, e o uso de diferentes concentrações de flúor nos dentifrícios. Em relação à amostra na faixa etária de 1 a 6 anos, o uso do dentifrício com concentração de flúor entre 1.055 e 1.500 ppm mostrou efeito benéfico na redução dos índices de lesões de cárie (ceo-s e ceo-d), comparado ao placebo ou a concentrações menores (<600 ppm), com tempo de seguimento médio de 1 a 5 anos. Na amostra entre 6 e 18 anos, houve redução dos índices de cárie a favor do dentifrício fluoretado com concentração entre 1.000 a 1.500 ppm, comparado com concentrações menores (< 1000 ppm) ou placebo, com tempo de seguimento de 1 a 7 anos. Evidências obtidas de estudos observacionais com seguimento de 1 a 5 anos mostraram resultados imprecisos em relação à redução do risco de fluorose, considerando: (a) início da escovação com dentifrício fluoretado após 1 a 2 anos de idade, (b) frequência de escovação menor que 2 vezes ao dia e 7 vezes por semana, e (c) concentrações de flúor até 550 ppm. Em relação ao risco de fluorose em crianças de 3 a 7 anos, segundo evidências de estudos transversais, não há diferença entre quantidades abaixo ou acima de 0,25 gramas de dentifrício fluoretado utilizado durante a escovação. Contudo, essa estimativa é imprecisa, e novos estudos com melhor qualidade metodológica são necessários para comprovar a associação entre a fluorose, concentração de flúor e a quantidade do dentifrício no momento da escovação. Espera-se que novos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, com alto rigor metodológico, possam ser

adicionados às revisões sistemáticas existentes e fornecer assim informações de qualidade sobre a segurança do dentifrício fluoretado em crianças.

Palavras chaves: Cárie Dentária, Dentifrícios, Revisão sistemática.

ABSTRACT

The objective of this research was to map, synthesize and critically evaluate systematic reviews on the effects of fluoride dentifrice on the prevention of carious lesions and on the risk of fluorosis in children and adolescents. This study was conducted at the Metropolitan University of Santos (UNIMES), and followed the recommendations of the Cochrane manual for systematic reviews of intervention. Systematic reviews of randomized controlled trials and observational studies, which evaluated the use of fluoride dentifrice in children and adolescents, were included. Comparator groups were considered: non-fluoride dentifrice (placebo), no intervention or dentifrices in different fluoride concentrations. The analyzed outcomes were: caries lesion index and the risk of developing dental fluorosis. The search strategies were carried out in November 2019, in the following electronic databases: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews, CDSR (via Wiley), LILACS and BBO, via BVS), in addition to gray literature and manual search. There was no restriction on the language, date or status of the publication. The selection of the studies was carried out by two authors independently, through the online platform Rayyan, and the extraction of the data from the included reviews was carried out through a standardized form containing information on the methodological characteristics, the participants and the results of the outcomes evaluated. Methodological quality was assessed using the AMSTAR-2 tool (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews). Ten systematic reviews were found, six of moderate to high methodological quality, which analyzed the use of fluoride dentifrice compared to non-fluoride (placebo) or no intervention, and the use of different fluoride concentrations in dentifrices. In relation to the sample of children aged 1 to 6 years, the use of toothpaste with a fluoride concentration between 1,055 and 1,500 ppm showed a beneficial effect in reducing the rates of caries lesions (ceo-s and ceo-d), compared placebo or at lower concentrations (<600 ppm), with an average follow-up time of 1 to 5 years. Considering the sample between 6 and 18 years old, there was a reduction in caries rates in favor of fluoride dentifrice with 1,000 to 1,500 ppm, compared to lower concentrations (<1000 ppm) or placebo, with a follow-up time of 1 to 7 years. Evidence obtained from observational studies with a follow-up of 1 to 5 years has shown inaccurate results in terms of reducing the risk of fluorosis, considering: (a) brushing beginning with fluoride toothpaste after 1 to 2 years of age, (b) lower brushing frequency than

2 times a day and 7 times a week, and (c) fluoride concentrations up to 550 ppm. Regarding the risk of fluorosis in children aged 3 to 7 years, according to evidence from cross-sectional studies, there is no difference between amounts below or above 0.25 grams of fluoride toothpaste used during brushing. However, this estimate is inaccurate, and further studies with better methodological quality are needed to prove the association between fluorosis, fluoride concentration and the amount of toothpaste at the time of brushing. It is hoped that new randomized clinical trials and observational studies, with high methodological rigor, can be added to the existing systematic reviews and thus provide quality information on the safety of fluoride dentifrice in children.

Keywords: Dental Caries, Dentifrices, Systematic review.

1. INTRODUÇÃO

A lesão de cárie é uma das doenças bucais mais comuns em todo o mundo e é considerada um problema de saúde pública em muitos países, principalmente asiáticos e latino-americanos (1, 2). Trata-se de uma condição multifatorial causada pela interação de fatores biológicos, comportamentais e socioeconômicos. A ingestão de açúcares, a qualidade e frequência da higiene oral e outros aspectos como a capacidade tampão da saliva, fluxo salivar, hábitos alimentares e exposição a fluoretos são determinantes para o surgimento ou não das lesões de cáries (3).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as lesões de cárie dentária afetam 60 a 90% da população em todas as faixas etárias, e apesar do declínio significativo na prevalência desta doença nas últimas décadas, cerca de 20 a 30% da população adulta desenvolve novas lesões cariosas todos os anos (2).

O declínio mundial da manifestação de lesão de cárie tem sido atribuído ao uso abrangente do flúor, e o principal fator para essa redução são as ações de promoção da saúde e prevenção com dentifrícios contendo flúor (4). Existem fortes evidências de que a escovação com dentifrício fluoretado é um método eficiente para prevenir as lesões de cárie dentária, especialmente na dentição decídua e mista (5). Contudo, ainda há uma escassez de informações na literatura a respeito da ocorrência de fluorose em crianças relacionada ao excesso de flúor ingerido antes da erupção dentária, e é extremamente importante equilibrar o efeito anticárie do dentifrício fluoretado com a ocorrência de fluorose dentária. Além disso, ainda há controvérsias em relação à concentração de flúor

adicionada ao dentifrício para que haja um poder combativo frente as lesões de cáries, porém minimizando as chances de surgimento da fluorose (6).

Muitos ensaios clínicos randomizados foram publicados ao longo do tempo sobre a efetividade dos dentifrícios fluoretados na prevenção de lesão de cárie, e atualmente há uma ampla gama de revisões sistemáticas (com metanálise) que por sua vez agruparam e analisaram os resultados desses estudos. É evidente que os agentes fluoretados são potenciais inibidores das lesões de cárie, entretanto, a grande quantidade de evidências publicadas a esse respeito apresenta tanto dados redundantes quanto controversos, e este fato torna fundamental a realização de um levantamento abrangente e síntese das evidências para ajudar a gerenciar essa sobrecarga de informações e apoiar a recomendação clínica.

As *overviews* são estudos de revisão que usam métodos explícitos e rigorosos para integrar informações de todas as revisões sistemáticas publicadas sobre uma determinada questão clínica, com o objetivo de fornecer uma síntese única das evidências relevantes para a tomada de decisão clínica. As revisões sistemáticas incluídas estão relacionadas à mesma intervenção para a mesma condição clínica, por esta razão há a possibilidade de reunir e analisar os diferentes aspectos de uma intervenção, as diferentes comparações e desfechos analisados para prevenir ou tratar uma condição clínica específica (7, 8). Além disso, a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas é uma etapa importante nas *overviews*, pois faz a integração entre o possível impacto dos métodos de uma revisão sistemática sobre os resultados encontrados (9).

Nesse contexto, um sumário dos estudos de maior nível de evidência, como as revisões sistemáticas, sobre os benefícios e riscos do dentifrício fluoretado para crianças

e adolescentes pode facilitar o acesso a essa informação e permitir o delineamento claro do que se tem até o momento na literatura e considerar a necessidade (ou não) de novos estudos nesta área.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Definição

A cárie dentária atualmente é reconhecida como uma doença disbiótica, onde o biofilme oral faz parte do processo mediador onde através de vantagem ecológica seletiva de algumas bactérias sobre outras espécies, ocorre o desequilíbrio homeostático do biofilme havendo assim o início do processo da cárie (10). Trata-se de uma das doenças não transmissíveis mais difundidas em todo o mundo. Segundo o Estudo de Carga Global de Doenças de 2015 da Organização Mundial da Saúde (OMS), a cárie foi considerada uma das condições mais prevalente, sendo 2,3 bilhões de pessoas com lesões de cárie nos dentes permanentes, 560 milhões de crianças com lesões de cáries nos dentes decíduos (11).

No Brasil, segundo dados do último levantamento realizado pelo Ministério da Saúde no ano de 2010 pela pesquisa nacional de saúde bucal, a prevalência de lesões de cárie dentária nas crianças com até cinco anos de idade (dentição decídua) foi de 53,4%, e até 12 anos (dentição permanente) 56,5%. Nas faixas etárias entre 15 e 19, 35 e 44, e 65 e 74 anos, a prevalência foi de 23,9%, 0,9% e 0,2%, respectivamente (12).

Ao comparar os dados dos levantamentos de 2003 e 2010, houve redução nos índices ceo-d (dentes decíduos cariados, com extração indicada, perdidos devido à cárie ou obturados) e CPO-D (dentes permanentes cariados perdidos e obturados), o que colocou o Brasil entre os países com baixa prevalência de lesões de cárie (12). Foi observada redução de 15% no índice ceo-d entre as crianças até 5 anos e de 25% para o CPO-D até 12 anos, redução de 31% entre 15 a 19 anos, 20% entre a faixa de 35 a 44 anos e aumento de 1% na faixa etária de 65 a 74 anos. (12, 13). (Figura 1).

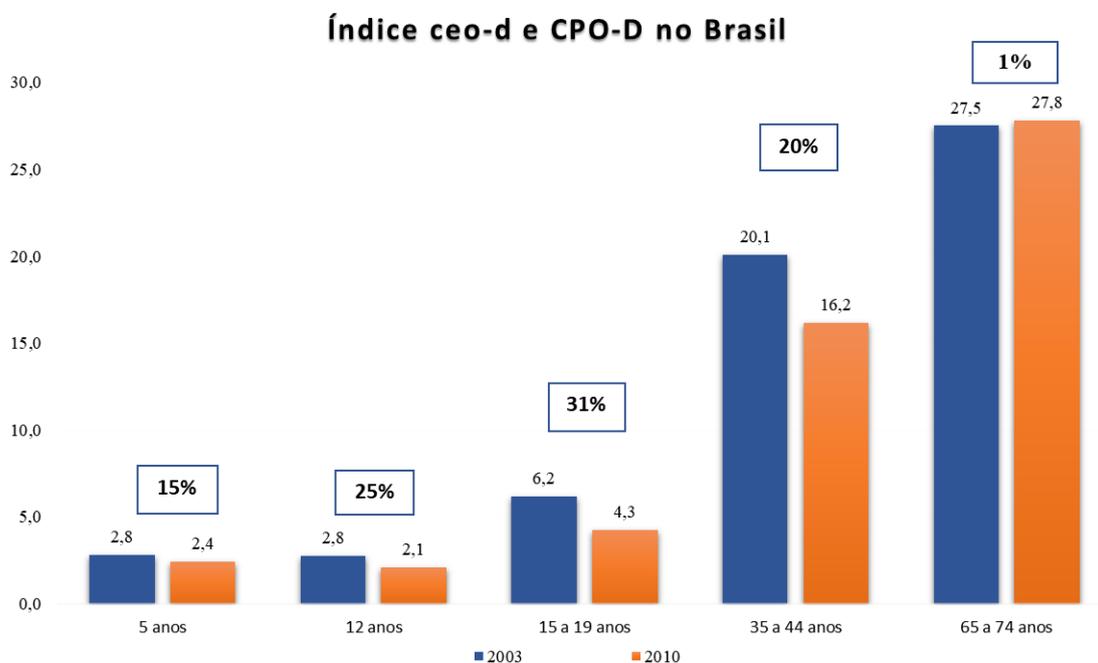


Figura 1. Análise comparativa entre os índices ceo-d e CPO-D aos 12 anos encontrados nos últimos levantamentos realizados nos anos de 2003 e 2010 no Brasil. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal Resultados Principais. Acessado em Junho de 2020. Projeto SB Brasil (12).

Estimativas apontam maior prevalência de lesões de cárie entre indivíduos de baixa renda e com dificuldade de acesso à assistência odontológica, e embora passíveis de prevenção mediante procedimentos relativamente simples, como a escovação dentária, o controle do consumo de açúcares, o uso adequado do flúor e visitas periódicas ao dentista. A redução da prevalência ainda constitui um desafio para os sistemas de saúde pública em nível populacional (11, 14, 15). Apesar do notável declínio na incidência de lesões de cárie em todas as populações do mundo, essa condição ainda é um fator causal recorrente de perda do elemento dentário (16).

Os fatores primários da cárie dentária se constituem pela existência de microbiota, hospedeiro, tempo e dieta inadequada, e para que haja o surgimento da lesão de cárie é necessária a presença de todos esses aspectos concomitantemente por um período de tempo prolongado (3). As lesões de cárie se estabelecem em razão de um desequilíbrio no processo desmineralização-remineralização (DES-RE), o que favorece a instalação do processo cariioso inicialmente no esmalte dental. A desmineralização necessita de tempo para que ocorra a formação de um biofilme microbiano (placa) na superfície do dente, e transforma açúcares livres provenientes dos alimentos e bebidas em ácidos que dissolvem o esmalte (17).

2.2. Aspectos fisiopatológicos do processo cariioso

A odontogênese se inicia no final de vida intrauterina por volta da oitava semana. Em diferentes períodos do desenvolvimento dos dentes decíduos se iniciam também as formações dos sucessores permanentes, são eles: incisivos, caninos e pré-molares. Os 1º

molares permanentes se desenvolvem entre 4 e 5 meses de vida intrauterina e os 2º molares permanentes após o 1 ano de vida e os terceiros molar entre 4 e 5 anos (18).

A sequência da erupção e o tempo diferem entre a mandíbula e a maxila, e entre os indivíduos, por volta dos 6 meses de vida. O esmalte decíduo apresenta maior risco de desmineralização do que o esmalte permanente por razões termodinâmicas, e o esmalte decíduo tanto quanto o esmalte permanente sofrem uma maturação pós-eruptiva. Quando o esmalte dos dentes passa pela maturação pós-eruptiva ocorrem alterações químicas e físicas das camadas externas, após exposição ao ambiente oral. Nos dentes recém-irrompidos, a concentração de carbonato é alta e as lesões de cárie podem se iniciar através da dissolução deste mineral (19). Os dentes decíduos devido apresentarem maior concentração de carbonato no esmalte são mais vulneráveis à lesão de cárie do que os dentes permanentes (20).

A fase mais vulnerável para o surgimento de lesões cáries está entre 2 e 4 anos após a erupção dos dentes (20, 21). A superfície do esmalte dental sofre uma remodelação na presença de íons fluorados, sendo depositadas durante os períodos de remineralização, havendo a reposição dos minerais perdidos durante a desmineralização. A incorporação desses minerais na estrutura do esmalte na fase porosa vai sendo substituída por uma estrutura mais dura, ocorrendo uma mineralização líquida sobre toda a coroa (20, 21). Estudos clínicos mostraram que a dureza máxima do esmalte parece ser atingida após 10 anos de erupção (22, 23).

Após passar pela fase de maturação pós eruptiva, o dente se torna um sólido poroso, realizando trocas de íons com a saliva que tem presentes fosfato e cálcio em sua composição e que são componentes da estrutura do dente e protegem tanto esmalte quanto

a dentina. O processo de troca de íons do dente com o meio bucal é denominado processo desmineralização/remineralização (DES-RE). A presença de flúor nos cremes dentais não evita a dissolução de hidroxiapatita ou apatita fluoretada, mas uma quantidade de cálcio e fosfato são repostas na forma de fluorapatita. Sendo assim a presença constante de flúor tópico agirá efetivamente sobre o processo DES-RE, aumentando em até quatro vezes a capacidade da saliva de realizar a reposição dos minerais que foram perdidos (20).

2.3. Uso do dentifrício fluoretado

O declínio mundial da manifestação das lesões de cárie tem sido atribuído ao uso abrangente do flúor introduzida desde a década de 1950, e o principal fator para redução são ações de promoção a saúde e prevenção com dentifrícios contendo flúor. Acredita-se que os dentifrícios fluoretados sejam o método mais barato e eficaz e contribuem de maneira importante para a redução da prevalência de lesões de cárie em muitos países industrializados (25).

As lesões de cárie podem ser evitadas através de níveis constantes de flúor no meio bucal. A constante exposição a níveis ideais de fluoretos ao longo da vida reduz substancialmente a incidência dessas lesões. (2). O uso dos dentifrícios fluoretados estão apoiados por mais de meio século de pesquisas. Os estudos clínicos sobre esta questão são considerados de qualidade relativamente alta e fornecem evidências claras da eficácia desta intervenção na prevenção das lesões de cárie (26).

Ensaio clínicos randomizados incluídos em uma revisão sistemática têm concluído que as formulações de dentifrícios devem conter uma concentração de pelo

menos 1.000 ppm (partes por milhão) de flúor para mostrarem efeito anticárie. Além disso, essa concentração deve estar em uma forma quimicamente solúvel, para que o fluoreto possa interferir com o processo de desenvolvimento de lesões de cárie, reduzindo a desmineralização e ativando a remineralização dental (5). Com base em evidências científicas de qualidade, o uso do dentifrício com flúor parece ser eficaz com concentração mínima de 1.000 ppm desde utilizado com frequência de duas vezes ao dia ou mais (27). O uso contínuo de dentifrícios fluoretados em concentrações ideais atua sobre o processo DES-RE a favor da remineralização das estruturas dentárias, e é a forma mais difundida de auto administração tópica de fluoretos (5).

De acordo com Cury et al. (2019), para que se consiga os melhores benefícios da utilização do flúor, é necessário que ele se mantenha em níveis constantes no organismo, pois o organismo humano não tem capacidade homeostática para manter a concentração constante na cavidade oral (28).

Existem evidências de que o flúor liberado pelos dentifrícios pode ser um pouco mais eficaz na redução das lesões de cárie nos dentes decíduos do que nos dentes permanentes, e que nas crianças de seis a 12 anos a concentração de cálcio e a vazão salivar são menores do que nos indivíduos com idade entre 19 e 44 anos, e esses fatores podem influenciar maior suscetibilidade ao aparecimento de lesões de cárie (29).

Os dentifrícios com concentração de flúor entre 1.000 e 2.500 ppm parecem ter maior efetividade sobre a prevenção das lesões cariosas, com uma de redução de 6% para cada aumento de 500 ppm (30). É bem estabelecido os benefícios do uso dos dentifrícios fluoretados em crianças e adolescentes quando comparado ao placebo, porém de forma significativa em concentrações acima de 1.000 ppm. Maiores concentrações parecem

aumentar o efeito preventivo, porém deve-se ter cautela na decisão da concentração usada para crianças com idade menor de seis anos, com o objetivo de evitar o possível risco a fluorose (31).

Atualmente ainda existem alguns paradigmas em relação à prevenção de lesões de cáries com o uso dos fluoretos que se perpetuaram nas décadas de 1950 e 1960, mas o momento em que a ciência vive é de “saúde baseada em evidências” e já é uma questão central para a validação de pesquisas científicas nas últimas décadas em relação ao que se sabe sobre como o flúor age sobre os dentes durante a mineralização, e seu efeito cariostático. O declínio atingido da incidência de lesões de cárie dentária que testemunhamos em muitas partes do mundo ocorreu sem que o cirurgião dentista fosse plenamente capaz de explicar o papel preponderante do flúor nesse processo (3, 16). Hoje sabe-se que para obter uma dosagem tóxica aguda, são necessários 5,0 mg de fluoreto por quilo de peso corporal como a dose provavelmente tóxica (DPT), portanto para uma criança com peso em torno de 20 Kg, seria necessária a ingestão de 143 litros de água a 0,70 ppm de flúor (em temperaturas brasileiras) para se obter o DPT de 5,0 mg F/Kg (28).

2.4. Fluorose

A fluorose é determinada por alguns fatores, como a ingestão de dentifício fluoretado, a idade em que a escovação começa a ser realizada, a quantidade de dentifício adicionado a escovação e a frequência (33). A fluorose dentária resultante da exposição à água fluoretada em concentração ideal é de nível muito leve a leve, o que não compromete a qualidade de vida das pessoas afetadas (28).

Os profissionais da saúde devem avaliar com critério o que é realmente considerado fluorose grave, pois algumas anomalias do desenvolvimento apresentam algumas características em comum, levando a diagnósticos enganosos. Para isso é imperativo um ótimo exame clínico, uma boa anamnese, e exames radiográficos. Crianças que foram expostas a infecções graves durante a formação dos dentes podem desenvolver amelogênese imperfeita que podem induzir ao erro de diagnóstico, e o diagnóstico diferencial revela que é necessário que haja simetria das características nas lesões de fluorose (34).

O efeito cariostático predominante do flúor é o tópico, sendo assim é possível obter uma grande redução de lesões de cárie sem ao mesmo tempo sofrer risco de fluorose dentária. Para que haja controle da doença cárie sem que haja desenvolvimento de fluorose, são necessárias pesquisas para se determinar todos os fatores envolvidos para a prevalência e causas de fluorose dentária e doses apropriadas como momento da exposição aos fluoretos (16).

Em relação à fluorose não há evidências de que o uso de dentifrícios fluoretados sejam adiados em crianças com menos de 2 anos, e que os dentifrícios com concentrações menores de 1.000 ppm não acarretam a fluorose, e principalmente que haja perda de qualidade de vida nos indivíduos que apresentaram fluorose leve (27).

Acredita-se que 50% da ingestão diária de flúor, especialmente em crianças de 2 a 3 anos, seja proveniente da deglutição dos dentifrícios fluoretos, pois ainda não desenvolveram destreza motora para evitar a ingestão (33,35). A ingestão de 0,05 - 0,07 mg F/Kg peso/dia é o ideal para crianças a fim de se otimizar os efeitos preventivos do flúor, sem riscos de fluorose).

Com a possibilidade de surgimento de fluorose, dentifrícios com concentrações de 600 ppm ou menos foram comercializadas, porém a efetividade dos dentifrícios é dependente de uma dose-resposta, sendo assim os níveis de fluoreto circulante na cavidade oral decorrentes dessa baixa concentração não tem a mesma efetividade de um dentifrício padrão (entre 1.000 e 1.500 ppm). Portanto, dentifrícios com baixa concentração não conferem efeito preventivo similar aos convencionais, e não há evidências através de estudos que sustentem a indicação de consumo de dentifrícios de baixa concentração de flúor. Sendo assim, de acordo com a idade do paciente e o risco de desenvolvimento de lesões de cárie, existe a indicação ao uso do dentifrício considerando-se o risco a fluorose (26).

Em relação ao risco de fluorose, não existem evidências suficientes sobre a associação do uso de dentifrícios fluoretados, frequência de escovação e desenvolvimento de fluorose em crianças menores que 12 meses. Para crianças entre 12 e 24 também não existem evidências sobre essa associação. Os estudos não encontraram resultados significantes relacionando a quantidade de creme dental com flúor utilizada e a fluorose. Recomenda-se o uso de dentifrícios fluoretados para crianças menores de 6 anos uma concentração até 1.000 ppm. A fluorose quando verificada era de fluorose leve, considerando-se equilibrado entre os benefícios da diminuição de lesões de cárie (36). No Brasil verifica-se a redução dos índices de cáries porém com aumento nos índices de fluorose. Conforme se verifica na **Tabela 1**.

Tabela 1. Presença e porcentagem por grau de fluorose no Brasil.

Presença e gravidade da fluorose dentária aos 12 anos no Brasil		
	2003	2010
Sem fluorose	91,44%	83,4%
Fluorose muito leve	6,15%	10,8%
Fluorose leve	1,67%	4,3%
Fluorose moderada	0,54%	1,5%
Fluorose grave	0,19%	0%

Comparação das porcentagens de fluorose verificadas aos 12 anos nas pesquisas: Nacional de Saúde Bucal 2003 e 2010. Observa-se um aumento de 9% de crianças com fluorose, com aumentos expressivos entre as fluoroses: muito leve, leve e moderada.

(Figura 2):

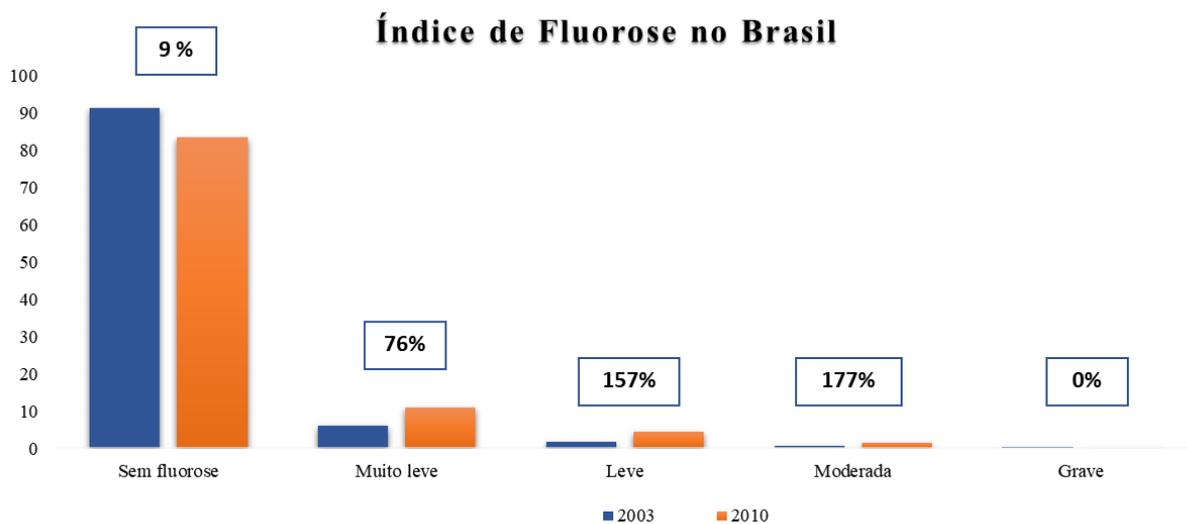


Figura 2: Análise comparativa entre os índices de fluorose na idade de 12 anos encontrados nos últimos levantamentos realizados nos anos de 2003 e 2010 no Brasil. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal Resultados Principais. Acessado em Junho de 2020. Projeto SB Brasil (12).

3. OBJETIVOS

(1) Identificar e sintetizar as revisões sistemáticas que avaliaram os efeitos do uso do dentifrício fluoretado na prevenção de lesões de cárie e o risco de fluorose em crianças e adolescentes.

(2) Analisar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão de revisões sistemáticas com avaliação crítica dos estudos, de acordo com as recomendações do manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenção (7).

4.2. Local do estudo

Esta pesquisa foi conduzida no Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

4.3. Critérios para inclusão das revisões sistemáticas

Tipos de estudos

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que consideraram como estudo primário: ensaios clínicos randomizados (ECRs) (paralelos, cluster ou crossover) e estudos observacionais (coorte, caso-controle e transversais).

As revisões sistemáticas em fase de protocolo Cochrane ou registradas no banco de dados PROSPERO não foram consideradas, bem como as revisões sistemáticas Cochrane que foram retiradas da base de dados *Cochrane Library* por qualquer razão. Também foram excluídas as revisões publicadas apenas como resumo de congresso.

Participantes

Foram incluídas as revisões sistemáticas que avaliaram crianças e adolescentes (até a faixa etária de 19 anos, segundo a OMS) (47). Nas revisões que incluíram população mista, ou seja, crianças, adolescentes e adultos, foram coletados os dados referentes aos estudos que avaliaram apenas crianças e adolescentes.

Tipos de intervenção

Foram incluídas as revisões sistemáticas que analisaram o uso de dentifrício fluoretado em qualquer concentração, quantidade e frequência de escovação. Foram considerados como comparadores (grupo controle) o uso do dentifrício não fluoretado, placebo, nenhuma intervenção ou dentifrícios com diferentes concentrações de flúor.

Desfechos de interesse

Os desfechos de interesse foram os efeitos do dentifrício fluoretado em relação à prevenção da lesão de cárie, avaliada por índices validados, e o risco à fluorose dentária. Foram consideradas as ferramentas de avaliação dos desfechos relatadas pelas revisões sistemáticas.

4.4. Métodos de busca para identificação de revisões sistemáticas

As estratégias de busca foram realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas (em Novembro de 2019): MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (Excerpta Medica dataBASE) (via Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (via Wiley),

LILACS (Literatura Latino-Americana e Caribe em Ciências da Saúde, via BVS) e BBO (Bibliografia Brasileira de Odontologia). A busca foi realizada também na base de dados de literatura cinzenta Open Grey (<http://www.opengrey.eu/>). Não houve restrição de idioma, data ou *status* da publicação. As estratégias de busca utilizadas para cada base de dados estão detalhadas na **Tabela 1**.

A busca manual foi realizada por meio da leitura das listas de referências bibliográficas das revisões sistemáticas incluídas.

Tabela 2. Estratégias de busca desenvolvidas para cada base de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE (via Pubmed)	<p>#1 "Toothpastes"[Mesh] OR Toothpaste OR "Dentifrices"[Mesh] OR Dentifrice OR "Dental Polishes" OR "Polishes, Dental" OR "Fluorides"[Mesh] OR Fluoride</p> <p>#2 "Fluorides"[Mesh] OR Fluoride OR "Fluorosis, Dental"[Mesh] OR "Fluoroses, Dental" OR "Dental Fluoroses" OR "Dental Fluorosis" OR "Mottled Enamel" OR "Enamel, Mottled" OR "Enamels, Mottled" OR "Mottled Enamels" OR "Cariostatic Agents"[Mesh] OR "Agent, Cariostatic" OR "Agents, Cariostatic" OR "Cariostatic Agent" OR "Cariostatic Effect" OR "Effect, Cariostatic" OR "Effects, Cariostatic" OR "Cariostatic Effects"</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]</p> <p>#5 #3 AND #4 (259)</p>
CDSR (via Wiley)	<p>#1 MeSH descriptor: [Toothpastes] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Dentifrices] explode all trees</p>

	#3 MeSH descriptor: [Fluorides] in all MeSH products #4 MeSH descriptor: [Cariostatic Agents] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Fluorosis, Dental] explode all trees #6 #1 OR #2 or #3 #7 #4 OR #5 #8 #6 AND #7 (14)
Embase (via Ovid)	#1 toothpaste/ OR fluoride/ #2 fluorosis/ OR cariogenic agent/ #3 1 and 2 (limit to exclude medline journals) (156)
LILACS / BBO (via BVS)	tw:(mh:(cremes dentais) OR mh:(toothpastes) OR mh:(pastas de dentes) OR mh:(d25.376.711*) OR mh:(j01.637.051.376.711*) OR mh:(vs2.003.002.005.002.001*) OR mh:(dentifricios) OR mh:(dentifrices) OR mh:(dentifricos) OR mh:(d25.376*) OR mh:(d27.720.269.380*) OR mh:(j01.637.051.376*) mh:(vs2.003.002.005.002*) OR tw:(dentifricio) OR tw:(dentifrico) OR tw:(polidores dentários OR tw:(creme dental) OR tw:(pasta dental) OR tw:(pasta dentifricia) OR tw:(pasta de dentes)) AND mh:(fluoretos) OR mh:(fluorides) OR mh:(fluoruros) OR mh:(d01.248.497.158.380*) OR mh:(d01.303.350.300*) OR mh:(sp4.011.097.039.764*) OR tw:(fluoretos tópicos) OR tw:(fluorose dentária) OR mh:(fluorose dentária) OR mh:(fluorosis, dental) OR mh:(fluorosis dental) OR mh:(c07.793.330*) OR mh:(sp4.001.012.163.279*) OR tw:(esmalte manchado)) AND (db:("LILACS" OR "BBO")) (472)
Open Grey	Toothpastes AND Fluoride (5)

4.5. Seleção dos estudos

Dois pesquisadores (EFBCB e ALCM) selecionaram as revisões sistemáticas encontradas pelas estratégias de busca utilizando a plataforma Rayyan (37) (<https://rayyan.qcri.org/>). Foram analisados primeiramente os títulos e resumos, selecionados de acordo com os critérios de inclusão propostos neste estudo. Os estudos com potencial para inclusão foram analisados em texto completo. As divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador (EMS).

4.6. Extração e coleta dos dados

Os dados das revisões sistemáticas incluídas foram extraídos por dois pesquisadores de forma independente (EFBCB e ALCM), por meio de um formulário elaborado previamente (Anexo 1) com informações sobre as características dos participantes, dos grupos intervenção e comparador, e dos desfechos analisados. Além disso foram coletados os dados metodológicos das revisões sistemáticas incluídas.

4.7. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas

As revisões sistemáticas serão avaliadas quanto à sua qualidade metodológica por meio da ferramenta AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews) (38) (Anexo 2), que será aplicada por dois investigadores, de forma independente.

O AMSTAR-2 é uma ferramenta composta por 16 itens:

1. Questão da pesquisa e critérios para inclusão dos estudos de acordo com os componentes do PICO;
2. Planejamento do estudo;
3. Justificativa para a seleção do desenho do estudo;
4. Estratégias de busca;
5. Seleção dos estudos em pares;
6. Extração dos dados dos estudos incluídos em pares;
7. Relato dos estudos excluídos;

8. Características dos estudos incluídos;
9. Métodos para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos;
10. Relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos;
11. Métodos utilizados para combinar os resultados;
12. Avaliação do impacto do risco de viés nas metanálises;
13. Consideração do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados;
14. Discussão e explicação da heterogeneidade;
15. Investigação do viés de publicação;
16. Relato de conflito de interesse dos autores da revisão.

Alguns desses itens são considerados críticos (itens 1, 4, 7, 9, 11, 13 e 15). Cada item foi classificado como: completamente adequado (“sim”); parcialmente adequado (“parcialmente sim”); inadequado (“não”) ou não aplicável (NA). O AMSTAR-2 usa uma estrutura baseada nos 16 itens para classificar a revisão sistemática de acordo com os seguintes graus de confiança: criticamente baixa (mais de uma falha crítica); baixa (uma falha crítica); moderada (mais de uma falha não crítica) e alta (nenhuma ou uma falha não crítica). A confiança do corpo da evidência será gerada por meio do checklist disponível no site do AMSTAR-2 (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php). Todas as avaliações foram realizadas de forma independente por dois autores, e em caso de discordância, um terceiro autor foi consultado.

4.8. Análise dos dados

Os resultados das revisões sistemáticas incluídas foram apresentados narrativamente, considerando os resultados dos desfechos e a qualidade dos estudos avaliada pelo AMSTAR 2. Dados relevantes não relatados nas revisões foram extraídos dos estudos primários incluídos. Dados redundantes foram extraídos das revisões com maior qualidade metodológica ou a mais recente, caso tenha apresentado metanálise com novos estudos. Fato ocorrido, por exemplo, nas análises do risco à fluorose com as revisões de Wright et al. (2014) (39) e Wong et al. (2010) (36).

5. RESULTADOS

5.1. Resultados da busca

As estratégias de busca resultaram em 906 referências, e após a remoção de 93 duplicações, 813 foram analisadas pelo título e resumo, e destas, 790 foram excluídas na primeira fase por não atenderem os critérios de inclusão. No total, 13 revisões sistemáticas foram analisadas em texto completo e três foram excluídas: duas por não abordarem a intervenção de interesse (6, 40) e uma por incluir como estudos primários estudos *in vitro* (41). Sendo assim, 10 revisões sistemáticas foram incluídas (5, 26, 30, 36, 39, 42-46) (**Figura 3**).

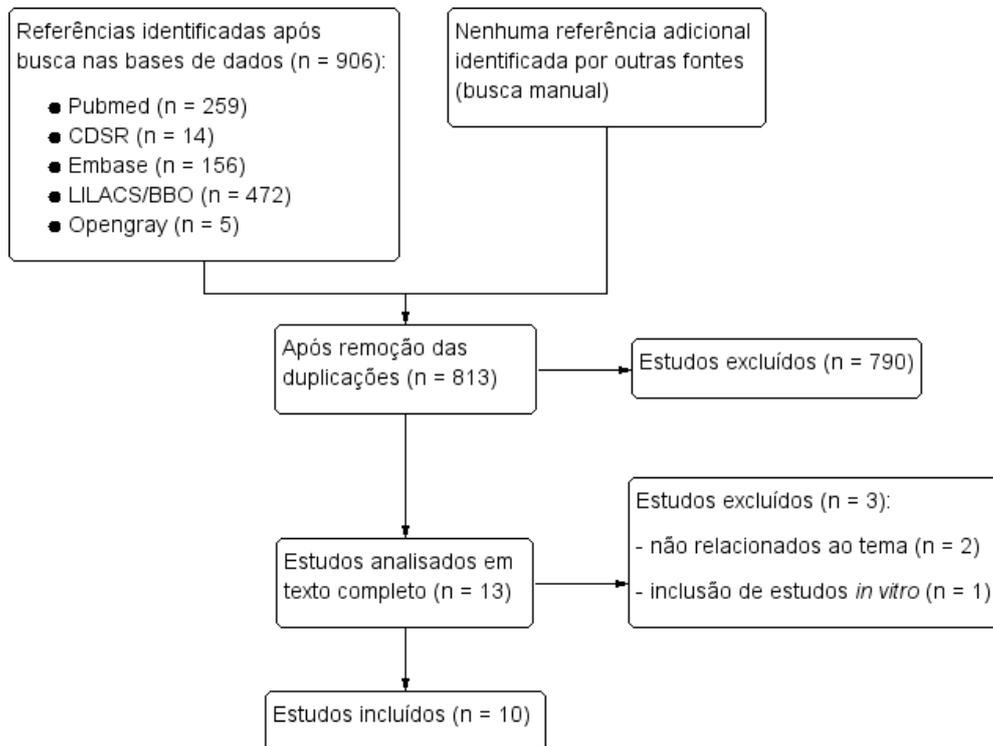


Figura 3. Fluxograma do processo de seleção das revisões sistemáticas.

5.2. Características das revisões sistemáticas incluídas

As **Tabelas 2 e 3** apresentam em detalhes as características das revisões sistemáticas incluídas neste estudo: a **Tabela 2** mostra os dados das revisões que avaliaram a efetividade do dentifrício fluoretado na redução do índice de lesões de cárie, e a **Tabela 3** os dados das que avaliaram o risco de fluorose dentária.

As 10 revisões sistemáticas incluídas foram publicadas entre 2002 e 2019, e foram conduzidas em cinco países diferentes: quatro no Reino Unido (5, 26, 30, 36), três no Brasil (42, 45, 46), um na Índia (43), um na Suécia (44) e uma nos EUA (39).

Os estudos incluídos nas revisões foram publicados entre 1955 e 2014, e o número de estudos primários incluídos variou entre 5 e 96. No entanto, foi identificada

redundância nos resultados uma vez que alguns estudos, tanto ensaios clínicos randomizados (ECRs) quanto longitudinais, foram analisados em mais de uma revisão.

Duas comparações foram identificadas: (a) o uso de dentifrício fluoretado (variando entre 1000 e 1500 ppm) comparado ao não fluoretado (placebo) ou nenhuma intervenção, e (b) o uso de diferentes concentrações de flúor. Os dados dos desfechos analisados (índice de lesão de cárie e risco à fluorose) foram divididos em dentição decídua e permanente, e o tempo de acompanhamento dos estudos primários variou entre 1 e 7 anos.

O desfecho índice de lesão de cárie foi avaliado pelos índices: ceo-d (dentes decíduos cariados, com extração indicada ou obturados) e ceo-s (superfície de dentes decíduos cariados, com extração indicada ou obturados) para dentição decídua, ou CPO-S (cariados, perdidos e obturados, por superfície) e CPO-D (cariados, perdidos e obturados, por dente) para dentição permanente, além da fração prevenida para calcular a redução de lesões de cárie após o uso da intervenção. O desfecho risco de fluorose dentária foi avaliado principalmente pelos índices de Thylstrup e Fejerskov (TFI) e de Fluorose na Superfície Dentária (IFSD).

Os estudos primários incluídos nas revisões diferiram (ou não relataram) sobre alguns aspectos de linha de base da população dos estudos: escovação supervisionada ou não, frequência e tempo da escovação, orientações de higiene bucal, relato do uso de água fluoretada e/ou enxaguantes bucais com flúor, e os níveis basais de lesões de cárie. Fatores que podem causar algum grau de heterogeneidade entre os resultados.

Por fim, apenas três revisões avaliaram a certeza/qualidade do conjunto da evidência, todas utilizaram o sistema GRADE (*The Grading of Recommendations*

Assessment, Development and Evaluation) para recomendação clínica e auxílio na tomada de decisão.

Tabela 3. Resultados para o desfecho índice de lesões de cárie.

Autor, ano	Estudos incluídos	População de interesse	Grupo intervenção	Grupo controle	Tempo de seguimento	Resultados - Índice de lesões de cárie [IC 95%]
Walsh et al., 2019	96 ECRs / 94 ECRs	8 ECRs N = 11856 1 a 6 anos	1500 ppm	0 ppm	2 a 3 anos	Redução a favor de 1500 ppm (1 ECR) ceo-s: DM -1,86 [-2,51 a -1,21]
			1450 ppm	250 ppm	< 2 anos	Não houve diferença (1 ECR) ceo-s: DM -1,20 [-2,92 a 0,52] ceo-d: DM -0,40 [-1,14 a 0,34]
			1055 a 1100 ppm	500 a 550 ppm	1 a 3 anos	Não houve diferença. MA 2 ECRs: ceo-s: DM -0,05 [- 0,38 a 0,28]
			1450 ppm	440 ppm	5 anos	Redução a favor de 1450 ppm (1 ECR) ceo-d: DM -0,34 [-0,59 a -0,09]
		86 ECRs N = 51304 6 a 18 anos	1000 a 1250 ou 1450 a 1500 ppm	0 ppm	1 a 7 anos	Redução a favor da intervenção (CPO-S): MA 55 ECRs: DMP -0,28 [-0,32 a -0,25] MA 4 ECRs: DMP -0,36 [-0,43 a -0,29]
			1450 a 1500 ppm	1000 a 1250 ppm		Redução a favor 1450 a 1500 ppm (CPO-S): MA 10 ECRs: DMP -0,08 [-0,14 a -0,01]
			2400 a 2800 ppm	1700 a 2200 ppm		Não houve diferença. MA 2 ECRs: CPO-S: DMP -0,05 [-0,14 a 0,05]
Singh et al., 2018	8 ECRs/ 6 ECRs	N = 16459 6 a 16 anos	≥ 2500 ppm	≤1500 ppm	2 a 3 anos	Redução a favor de ≥ 2500 ppm (CPO-S): MA 8 ECRs: DM -0,52 [-0,67 a -0,37]
Wright et al., 2014	14 ECRs	N = 4187 1 a 4 anos	1000 a 1500 ppm	Placebo	1 a 5 anos	Redução a favor de 1000 a 1500 ppm MA 6 ECRs: ceo-s: DMP -0,24 [-0,36 a -0,13] MA 4 ECRs: ceo-d: DMP -0,24 [-0,41 a -0,06]
			<500 ppm	Placebo		Não houve diferença. MA 2 ECRs: ceo-s: DMP -0,24 [-0,66 a 0,18] ceo-d: DMP -0,16 [-0,46 a 0,15]
			1055 a 1450 ppm	250 a 550 ppm		Não houve diferença.no índice ceo-s. MA 2 ECRs: DMP -0,04 [-0,12 a 0,03] Redução a favor de 1055 a 1450 ppm. MA 4 ECRs. ceo-d: DMP -0,10 [-0,14 a 0,05]

Santos et al., 2013	5 ECRs	N = 8.400 2 a 6 anos	1000 a 1500 ppm	< 600 ppm	1 a 5 anos	Redução do risco de lesão de cárie a favor 1000 a 1500 ppm: MA 3 ECRs: RR 1,13 [1,07 a 1,20]
Santos et al., 2012	8 ECRs	N = 11744 1 a 7 anos	440 a 500 ppm	Nenhuma intervenção relatada	≤ 5 anos	Redução a favor de 440 a 500 ppm MA 2 ECRs (fração prevenida): ceo-s: 40% [5 a 75] / ceo-d: 24% [17 a 66]
			1000 a 1500 ppm	Placebo		Redução a favor de 1000 a 1500 ppm MA 5 ECRs (fração prevenida). ceo-s: 31% [18 a 43] ceo-d: 1 ECR mostrou 16% [7 a 24]
Marinho et al., 2003	74 ECRs	N = 42300 < 16 anos	1000 a 1500 ppm	Placebo	≤ 3 anos	Redução a favor de 1000 a 1500 ppm ceo-s: MA 70 ECRs: DM -0.31[-0.35 a 0.27] ceo-d: MA 53 ECRs: DM -0.28[-0.33 a-0.23]
Ammari et al., 2003	8 ECRs	N = 5.570 2 a 13 anos	> 1000 ppm	250 ppm	2 a 3 anos	Redução a favor de >1000 ppm ceo-s: DM 0,60 [0,22 a 0,99] ceo-d: DM 0,33 [0,10 a 0,56]
Twetman et al., 2003	54 ECRs	5 ECRs N = 14585 1 a 6 anos	450 a 1500 ppm	Placebo	3 a 5 anos	Redução a favor de 450 a 1500 ppm fração prevenida ceo-s: 16 a 25%
			1000 a 1500 ppm	Placebo		Redução a favor de 1000 a 1500 ppm fração prevenida CPO-S: 24,9%
			1500 ppm	1000 ppm		Redução a favor de 1500 ppm fração prevenida CPO-S: 9,7%
Chaves et al., 2002	22 ECRs/ 6 ECRs	N = 8.304 6 a 15 anos	1000 a 2800 ppm	250 a 1000 ppm	≤ 3 anos	Redução a favor de 1000 a 2800 ppm MA 5 ECRs: CPO-S DM 0,17 [-0,22 a 0,12]

ECR: ensaio clínico randomizado; N: número de participantes; ppm: partes por milhão; ceo-d: dentes decíduos cariados, com extração indicada ou obturados; ceo-s: superfície de dentes decíduos cariados, com extração indicada ou obturados; MA: metanálise; DM: Diferença de média; IC: Intervalo de confiança; CPO-S: cariados, perdidos e obturados, por superfície; CPO-D: cariados, perdidos e obturados, por dente; NR: não relatado; DMP: Diferença de média padronizada.

Tabela 4. Características das revisões sistemáticas – Resultados para o desfecho fluorose dentária.

Autor, ano	Estudos incluídos	População de interesse	Comparadores		Tempo de seguimento	Resultados - Risco à fluorose dentária
			Exposição/Intervenção	Controle		
Wright et al., 2014	3 estudos observacionais (caso-controle)	N = 2669 6 a 17 anos	Início da escovação com DF após 2 anos de idade	Início da escovação com DF antes de 2 anos de idade	1 a 5 anos	Redução do risco (ITF) com início após 2 anos. MA 3 caso-controles: OR 0,66 [0,48 a 0,90]
	2 estudos observacionais (Transversais)	N = 1693 6 a 12 anos	Escovação com DF > 1 vez ao dia	Escovação com DF < 7 vezes/semana	≥ 6 anos	Redução do risco (ITF/ Índice de Dean) com < 7 vezes/semana. MA 2 transversais: OR 0,66 [0,50 a 0,82]
Wong et al., 2010	2 ECRs 23 estudos observacionais	2 ECRs N = 2018 8 a 10 anos	1000 a 1450 ppm	440 a 550 ppm	3 a 6 anos	Redução do risco (ITF) com concentração menor: 1 ECR: RR 0,75 [0,57 a 0,99] 1 ECR: RR 0,59 [0,44 a 0,79]
		5 Transversais N = 4588 7 a 9 anos	Início da escovação com DF após 1 ano	Início da escovação com DF antes de 1 ano	NA	Redução do risco (ITF) com início após 12 meses: MA com 5 transversais: OR 0,70 [0,57 a 0,88]
		4 Transversais N = 3827 7 a 13 anos	Escovação com DF ≥ 2 vezes ao dia	Escovação com DF ≤ 2 vezes ao dia	NA	Não houve diferença. MA 4 transversais (ITF) OR 0,77 [0,42 a 1,40]
		3 Transversais N = 3507 7 a 13 anos	Pequena quantidade de DF (< 0,25 g)	Média ou grande quantidade de DF (> 0,25 g)	NA	Não houve diferença no ITF OR 0,92 [0,67 a 1,28]
Santos et al., 2013	5 ECRs	N = 8.400 2 a 6 anos	1000 a 1500 ppm	< 600 ppm	1 a 5 anos	Não houve diferença (ITF). MA com 2 ECRs: RR 0,32 [0,57 a 0,88]

ECR: ensaio clínico randomizado; N: número de participantes; DF: Dentífrício fluoretado; ppm: partes por milhão; MA: metanálise; DM: Diferença de média; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; ITF: Índice de Thylstrup e Fejerskov; OR: odds ratio NA: não se aplica; NR: não relatado.

5.3. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas

A **Tabela 5** apresenta os detalhes da avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas. Três revisões foram classificadas como de alta qualidade (5, 26, 36). As outras sete revisões foram avaliadas como qualidade moderada a criticamente baixa devido à inadequação de alguns domínios do AMSTAR-2, como o não planejamento dos métodos da revisão (nenhum desses estudos apresentou publicação do protocolo), estratégias de busca incompletas (com poucas bases de dados e sem a busca manual e na literatura cinzenta), não relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos, e a ausência de avaliação do impacto do risco de viés nas metanálises. Os itens 1, 3 e 8, relacionados à pergunta clínica, aos critérios de elegibilidade e à descrição dos estudos incluídos, foram julgados adequados por todas as revisões. Com base no *checklist* do AMSTAR-2, a confiança geral nos resultados foi classificada como moderada a alta para 6 revisões (60%).

Tabela 5. Avaliação da qualidade de acordo com os itens AMSTAR

Domínios da ferramenta AMSTAR-2	Revisões sistemáticas incluídas									
	Walsh 2019	Singh 2018	Wright 2014	Santos 2013	Santos 2012	Wong 2010	Marinho 2003	Ammari 2003	Twetman 2003	Chaves 2002
1. Questão da pesquisa (PICO)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2. Planejamento do estudo (protocolo)	S	N	N	N	N	S	S	N	N	N
3. Justificativa para a seleção do desenho de estudo	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4. Estratégias de busca	S	PS	N	S	S	S	S	PS	PS	N

5. Seleção dos estudos em pares	S	N	S	S	S	S	S	N	S	N
6. Extração dos dados em pares	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N
7. Relato dos estudos excluídos	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N
8. Características dos estudos incluídos	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
9. Avaliação do risco de viés	S	S	S	S	S	S	S	PS	N	N
10. Relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos	S	N	S	N	N	S	S	N	N	N
11. Métodos estatísticos adequados	S	S	S	S	S	S	S	S	NA	N
12. Avaliação do impacto do risco de viés nas metanálises	S	S	S	N	N	S	S	N	NA	N
13. Risco de viés na interpretação e dos resultados	S	S	N	S	S	S	S	N	NA	N
14. Discussão e explicação da heterogeneidade	S	S	N	S	S	S	S	S	N	S
15. Investigação do viés de publicação	S	S	NA	NA	NA	S	S	S	NA	NA
16. Relato de conflito de interesse dos autores da revisão	S	N	S	S	S	S	S	N	NA	N
Total (qualidade)	A	M	B	M	M	A	A	B	CB	B

S: Sim, N: Não; PS: Parcialmente sim; NA: não se aplica.

A: Alta qualidade; M: Moderada qualidade; B: Baixa qualidade; MB: Muito Baixa qualidade; CB: Criticamente baixa.

Avaliado pelo http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php.

6. DISCUSSÃO

Esta revisão de revisões sistemáticas analisou o efeito do dentifrício fluoretado em relação a lesão de cárie e o risco de desenvolvimento de fluorose em crianças e adolescentes. A avaliação crítica das revisões incluídas foi realizada por meio

de ferramenta AMSTAR-2 e 60 % delas foram classificadas como alta e moderada qualidade. Todas as revisões incluídas as quais avaliaram dentifrícios com concentração acima de 1.000 ppm de flúor mostraram redução do índice de lesões de cárie, assim como os dentifrícios com concentração abaixo de 600 ppm não mostraram diferença quando comparados ao grupo controle. Para o desfecho risco de desenvolvimento de fluorose dentária, foi observada redução do risco com o uso de concentrações mais baixas de flúor (440 a 550 ppm) comparadas a 1.000 a 1.450 ppm. Além disso, houve redução do risco de fluorose quando: (a) a escovação com dentifrício fluoretado é iniciada após 12 a 24 meses de idade; e (b) a frequência de escovação com dentifrício fluoretado é menor que sete vezes por semana, quando comparada a mais de uma vez ao dia. Contudo, não houve diferença em relação a quantidade de dentifrício fluoretado utilizado durante a escovação (< 0,25 gramas *versus* > 0,25 gramas).

Diante da grande quantidade de ensaios clínicos incluídos nas revisões, com tamanhos de amostra substanciais, fica evidente o efeito preventivo desta intervenção, porém ainda há incertezas quanto ao risco à fluorose, especialmente em relação à quantidade de dentifrício utilizado no momento da escovação. Esse estudo teve como objetivos identificar e sumarizar as revisões sistemáticas publicadas até o momento sobre os efeitos do dentifrício fluoretado na prevenção de lesões de cáries em crianças e adolescentes.

Vale ressaltar que os fabricantes muitas vezes incentivam o consumo excessivo de dentifrícios fluoretados por meio de estratégias de marketing, especialmente os produtos cujo sabor é atrativo para crianças. Os dentifrícios são produtos de fácil acesso ao consumidor e de uso diário, e fazem parte da rotina normal de higiene e, intuitivamente,

não são considerados como danosos a saúde. Os consumidores devem estar atentos as informações de que apenas adultos devem dispensar o dentifrício na escova de dentes das crianças e de manter as embalagens de dentifrícios fluoretados longe do alcance das mesmas além de utilizarem a quantidade recomendada descrita pelo fabricante.

Esta *overview* analisou também as revisões sistemáticas que incluíram estudos observacionais, na tentativa de mapear toda evidência disponível sobre o risco à fluorose em crianças, mas ainda assim há uma escassez de estudos primários que abordem essa questão.

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas, avaliada pela ferramenta AMSTAR-2, mostrou que apenas três em dez revisões foram classificadas como de alta qualidade, o que pode ser explicado pelo fato de estas serem revisões publicadas pela Cochrane, cujo rigor metodológico é seguido estritamente pelos autores. Ainda, essas três revisões Cochrane foram as únicas que avaliaram a certeza do conjunto da evidência utilizando o sistema GRADE. Outras três revisões foram julgadas como de moderada qualidade e o restante, baixa ou muito baixa, representando sérias limitações metodológicas na condução do estudo, capazes de impactar nos resultados encontrados. Apesar da diferença encontrada na qualidade das revisões, as estimativas de efeito tanto para prevenção de lesões de cáries quanto para ocorrência de fluorose apresentaram-se na mesma direção.

É importante ressaltar que publicações excessivas de revisões sistemáticas sobre uma mesma questão clínica leva à duplicação de esforços e pode tornar confusa a recomendação clínica, principalmente nos casos onde a qualidade metodológica é limitada. Outro ponto relevante é que alguns estudos primários foram incluídos em mais

de uma revisão, o que explica a redundância dos resultados, por outro lado é preocupante observar que algumas revisões não encontraram alguns estudos primários elegíveis, provavelmente devido à baixa sensibilidade da estratégia de busca, a inclusão de poucas bases de dados e a restrição da seleção dos estudos por data ou idioma. Quando esse tipo de revisão sistemática é analisado isoladamente pelo profissional ou gestor em saúde, a evidência fornecida pode levar à conclusão equivocada sobre os efeitos da intervenção.

Outros fatores relacionados à intervenção e a população também podem influenciar os resultados de efetividade e segurança do dentifrício fluoretado para crianças e adolescentes, no entanto muitos estudos não os levaram em consideração.

Walsh et al. (2019), a revisão mais recente e com maior qualidade metodológica, enfatiza em suas implicações para a prática clínica que a escolha da concentração de flúor no dentifrício deve considerar o uso simultâneo de outras fontes de flúor (por exemplo enxaguatório bucal e fluoretação da água) e o possível risco de desenvolvimento de fluorose na dentição permanente das crianças. A comparação entre altas e baixas concentrações de flúor para crianças ainda é escassa e necessita de mais estudos, principalmente para analisar a correlação à fluorose.

Devido a poucos resultados encontrados, sendo apenas três estudos transversais (de evidência de baixa qualidade) mostrando que não há diferença entre a quantidade de <0,25g e >0,25gramas. São necessários novos estudos para embasar através evidências de alta qualidade, a quantidade ideal do dentifrício fluoretado no momento da escovação, a fim de se conseguir explorar a concentração de flúor e a quantidade do dentifrício minimamente eficazes para equilibrar o benefício do dentifrício fluoretado sem o surgimento de fluorose. Sendo assim, uma embalagem de dentifrício que apresente

orifício de saída diminuído seria recomendada para ser usado em novos estudos sobre fluorose para se verificar se assim haveria um maior controle na saída do produto e diminuição de ingestão de fluoretos e conseqüentemente o não desenvolvimento de fluorose.

Esta *overview* teve como pontos fortes a ampla busca na literatura, o embasamento da metodologia no manual Cochrane de revisões sistemáticas de intervenção (7), e a análise crítica das revisões sistemáticas incluídas. Como principal limitação, a não realização da análise individual dos estudos redundantes entre as revisões, porém como os resultados foram similares, uma revisão Cochrane recente e com alta qualidade foi utilizada para direcionar os resultados apresentados.

Até o momento não foram encontrados estudos semelhantes a este, que abordassem de forma ampla e ordenada os resultados de todas as revisões sistemáticas sobre os efeitos do uso do dentifrício fluoretado para crianças e adolescentes. Espera-se que esta síntese possa ser utilizada como guia para os profissionais dentistas, gestores em saúde, pacientes e pesquisadores, bem como para os fabricantes de dentifrícios.

7. CONCLUSÃO

Revisões sistemáticas de qualidade metodológica alta a moderada, mostraram que o uso do dentifrício fluoretado com concentrações em torno de 1.000 a 1.500 ppm, mostraram-se uma estratégia efetiva para a prevenção de lesões de cáries. Em relação a fluorose, o limitado número de evidências disponíveis até o momento parece demonstrar

redução do risco à fluorose com o uso de concentrações entre 440 a 550 ppm de flúor, quando comparados a 1.000 a 1.450 ppm. Contudo, em relação a quantidade de dentifrício utilizado, apenas foram encontrados 3 estudos com baixas evidências que demonstraram não haver diferença entre quantidades acima ou a baixo de 0,25 gramas durante a escovação. Portanto, novos estudos são necessários para comprovar ou refutar a associação entre a fluorose, concentração de flúor e a quantidade do dentifrício no momento da escovação. Espera-se que novos ensaios clínicos randomizados com alto rigor metodológico, possam ser adicionados às revisões sistemáticas existentes e fornecer assim informações de qualidade sobre a segurança do dentifrício fluoretado em relação ao risco de fluorose em crianças e adolescentes.

Vale ressaltar que o uso de uma embalagem de dentifrício preparada para a vazão de pequenas quantidades poderia ser indicado para estudos futuros, com o objetivo de controlar e analisar o fator quantidade e sua relação com o risco à fluorose.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marinho VC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(7):Cd002279.
2. Petersen PE, Lennon MA. Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: the WHO approach. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32(5):319-21.
3. Fejerskov O. Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Res.* 2004;38(3):182-91.
4. Cury JA, Caldarelli PG, Tenuta LM. Necessity to review the Brazilian regulation about fluoride toothpastes. *Rev Saude Publica.* 2015;49.
5. Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):Cd002278.
6. Vieira TI, Mangabeira A, Alexandria AK, Ferreira DMTP, Fidalgo TKDS, Valença AMG, et al. Does flavoured dentifrice increase fluoride intake compared with regular toothpaste in children? A systematic review and meta-analysis. *Int J Paediatr Dent.* 2018;28(3):279-90.
7. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011.
8. Pollock M, Fernandes RM, Hartling L. Evaluation of AMSTAR to assess the methodological quality of systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17(1):48.
9. Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Featherstone R, Hartling L. What guidance is available for researchers conducting overviews of reviews of healthcare interventions? A scoping review and qualitative metasummary. *Syst Rev.* 2016;5(1):190.
10. Philip N, Suneja B, Walsh LJ. Ecological Approaches to Dental Caries Prevention: Paradigm Shift or Shibboleth? *Caries Res.* 2018;52(1-2):153-65.
11. (WHO) WHO Organization. *Sugars intake for adults and children* Geneva: WHO; 2015.

12. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal Resultados Principais. Acessado em Junho de 2020 () .
13. Projeto SB Brasil 2003 Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003. Resultados Principais. Acessado em Julho de 2020. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/condicoes_saude_bucal.pdf2003.
14. Organization. WHO. Sugar and dental caries. Technical information notes. Acessado em Julho de 2020. <https://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/sugars-dental-caries-keyfacts/en/2017>.
15. Ingram DS. Fluoride dentifrices. In: Stewart RE, Editor. Pediatric Dentistry St. Louis: Mosby;1982.
16. Aoba T, Fejerskov O. Dental fluorosis: chemistry and biology. Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13(2):155-70.
17. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1211-59.
18. Guedes A. Odontopediatria. 2000. p. 1-15.
19. Lynch RJ. The primary and mixed dentition, post-eruptive enamel maturation and dental caries: a review. Int Dent J. 2013;63 Suppl 2:3-13.
20. Cury J A . Odontologia Restauradora Fundamentos e Possibilidades; 2002.
21. Brudevold F, Aasenden R, Bakhos Y. A preliminary study of posteruptive maturation of teeth in situ. Caries Res. 1982;16(3):243-8.
22. Cardoso CA, Magalhaes AC, Rios D, Lima JE. Cross-sectional hardness of enamel from human teeth at different posteruptive ages. Caries Res. 2009;43(6):491-4.
23. Palti DG MM, Silva SM, et al. Evaluation of superficial microhardness in dental enamel with different eruptive ages. Brazilian Oral Research Print version ISSN 1806-8324 On-line version ISSN 1807-3107 Braz. oral res. vol.22 no.4 São Paulo Oct./Dec. 2008.
24. MANJI, F.; FEJERSKOV, O. Dental caries in developing countries in relation to the appropriate use of fluoride. J. Dent. Res., Alexandria, v. 69, p. 733-741, 1990. Special Issue.

25. Rolla G, Ogaard B, Cruz Rde A. Clinical effect and mechanism of cariostatic action of fluoride-containing toothpastes: a review. *Int Dent J.* 1991;41(3):171-4.
26. Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Marinho VC, Jeroncic A. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:Cd007868.
27. Cury JA, Tenuta LM. Evidence-based recommendation on toothpaste use. *Braz Oral Res.* 2014;28 Spec No:1-7.
28. Cury JA, Ricomini-Filho AP, Berti FLP, Tabchoury CP. Systemic Effects (Risks) of Water Fluoridation. *Braz Dent J.* 2019;30(5):421-8.
29. Pearce EI, Dong YM, Yue L, Gao XJ, Purdie GL, Wang JD. Plaque minerals in the prediction of caries activity. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30(1):61-9.
30. Ammari AB, Bloch-Zupan A, Ashley PF. Systematic review of studies comparing the anti-caries efficacy of children's toothpaste containing 600 ppm of fluoride or less with high fluoride toothpastes of 1,000 ppm or above. *Caries Res.* 2003;37(2):85-92.
31. Rasines G. Fluoride toothpaste prevents caries in children and adolescents at fluoride concentrations of 1000 ppm and above. *Evid Based Dent.* 2010;11(1):6-7.
32. Cury JA, Dantas EDV, Tenuta LMA, Romão DA, Tabchoury CPM, Nóbrega DF, et al. Concentração de fluoreto nos dentífricos a base de MFP/CaCO₃ mais vendidos no Brasil, ao final dos seus prazos de validade. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 2015;69(3):248-51.
33. Paiva SM, Lima YB, Cury JA. Fluoride intake by Brazilian children from two communities with fluoridated water. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003;31(3):184-91.
34. The prevalence of developmental defects of enamel, a prospective cohort study of adolescents in Western Sweden: a Barn I TAnadvarden (BITA, children in dental care) study B. Jälevik, A. Szigyarto-Matei, A. Robertson. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2018; 19(3): 187–195.

35. Burt BA. The changing patterns of systemic fluoride intake. *J Dent Res.* 1992;71(5):1228-37.
36. Wong MC, Glenny AM, Tsang BW, Lo EC, Worthington HV, Marinho VC. Topical fluoride as a cause of dental fluorosis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):Cd007693.
37. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
38. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj.* 2017;358:j4008.
39. Wright JT, Hanson N, Ristic H, Whall CW, Estrich CG, Zentz RR. Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(2):182-9.
40. Bansal A, Ingle NA, Kaur N, Ingle E. Recent advancements in fluoride: A systematic review. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015;5(5):341-6.
41. Chaudhary D, Patthi B, Singla A, Gupta R, Muchhal M, Kumar J, et al. The Anticariogenic Efficacy of 5000 ppm Fluoridated Toothpaste: A Systematic Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2018;12(1):ZE04-ZE10.
42. Chaves SC, Vieira-da-Silva LM. [Anticaries effectiveness of fluoride toothpaste: a meta-analysis]. *Rev Saude Publica.* 2002;36(5):598-606.
43. Singh A, Purohit BM. Caries Preventive Effects of High-fluoride vs Standard-fluoride Toothpastes - A Systematic Review and Meta-analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2018;16(4):307-14.
44. Twetman S, Axelsson S, Dahlgren H, Holm AK, Källestål C, Lagerlöf F, et al. Caries-preventive effect of fluoride toothpaste: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2003;61(6):347-55.
45. Santos. A systematic review and meta-analysis of the effects of fluoride toothpastes on the prevention of dental caries in the primary dentition of preschool children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2012.

46. Santos AP, Oliveira BH, Ndanovsky P. Effects of low and standard fluoride toothpastes on caries and fluorosis: systematic review and meta-analysis. *Caries Res.* 2013;47(5):382-90.
47. WHO. Adolescent health.
<https://www.who.int/southeastasia/health-topics/adolescent-health>.

ANEXOS

ANEXO 1. Formulário para extração dos dados

I – TÍTULO
ID do Estudo:
Data da publicação da revisão (ano):
Data da última busca da revisão (dia, mês e ano):
Autores:
Referência:
II – PARTICIPANTES
a. N:
b. Idade (média):
c. Gênero:
III – INTERVENÇÕES
<u>(1) Intervenção principal</u> Detalhes (esquema, frequência, duração)
<u>(2) Comparador (es)</u> Detalhes (esquema, frequência, duração)
IV – RESULTADOS DOS DESFECHOS
(1) Desfechos primários (todos) Detalhes: ferramenta usada para avaliação, <i>time point</i> de avaliação
(2) Desfechos secundários (todos) Detalhes: ferramentas usadas para avaliação, <i>time point</i> de avaliação
V - <u>TIPO DE ESTUDO INCLUÍDO NA REVISÃO</u>
(a) ensaio clínico randomizado b) estudos longitudinais (coorte, caso-controle e/ou transversal)
VI - <u>AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO</u> () <u>sim. Qual ferramenta?</u> () <u>não</u>
VII - <u>GRADUAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA ENCONTRADA NA REVISÃO</u> () <u>sim. Qual ferramenta?</u> () <u>não</u>

ANEXO 2. Ferramenta de avaliação da qualidade metodológica AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*)

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>		
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Population <input type="checkbox"/> Intervention <input type="checkbox"/> Comparator group <input type="checkbox"/> Outcome 	<p>Optional (recommended)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment 	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Explanation for including only RCTs</i> <input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for including only NRSI</i> <input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for including both RCTs and NRSI</i> 		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language) 	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. 		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p>			
<p>For Yes, either ONE of the following:</p>			
<input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.			
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p>			
<p>For Partial Yes:</p> <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	<p>For Yes, must also have:</p> <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No	
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p>			
<p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <input type="checkbox"/> described populations <input type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described comparators <input type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described research designs	<p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described study's setting <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No	
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p>			
<p>RCTs</p>			
<p>For Partial Yes, must have assessed RoB from</p> <input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI	
<p>NRSI</p>			
<p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias	<p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs	
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p>			
<p>For Yes</p> <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies			<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs
For Yes:

The authors justified combining the data in a meta-analysis Yes
 AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. No
 AND investigated the causes of any heterogeneity No meta-analysis conducted

For NRSI
For Yes:

The authors justified combining the data in a meta-analysis Yes
 AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present No
 AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available No meta-analysis conducted
 AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

included only low risk of bias RCTs Yes
 OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. No
 No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

included only low risk of bias RCTs Yes
 OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

There was no significant heterogeneity in the results Yes
 OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias Yes
 No
 No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

ANEXO 3. Produto técnico gerado – Protótipo de embalagem de dentifrício fluoretado com orifício dosador restritivo.

