



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**



**Estabilidade do fluoreto solúvel nos dentifrícios**

**mais vendidos no Brasil**

Cintia Maruki Pereira

**Piracicaba**

**2014**

**Cintia Maruki Pereira**

# **Estabilidade do fluoreto solúvel nos dentifrícios mais vendidos no Brasil**

Monografia apresentada ao  
curso de Odontologia da  
Faculdade de Odontologia de  
Piracicaba – UNICAMP, para  
obtenção do diploma de  
cirurgião dentista.

Orientadora: Profa. Dra. Livia M. A. Tenuta

**Piracicaba**

**2014**

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba  
Marilene Girello - CRB 8/6159

P414e	<p>Pereira, Cintia Maruki, 1993- Estabilidade do fluoreto solúvel nos dentifrícios mais vendidos no Brasil / Cintia Maruki Pereira. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2014.</p> <p>Orientador: Lívia Maria Andaló Tenuta. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Cáries. 2. Cremes dentais. 3. Flúor. I. Tenuta, Lívia Maria Andaló, 1976-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p>
-------	---

Dados fornecidos pelo autor do trabalho

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, **Márcio Domingos Pereira** e **Margarida Hiroko Maruki Pereira**, devido aos ensinamentos, carinho, amor, exemplo de vida, sempre com humildade e honestidade. Pelo auxílio, a qualquer hora e sem medir esforços, para que eu pudesse realizar mais este sonho.

Aos meus irmãos **Vítor Maruki Pereira**, **Leandro Maruki Pereira**, **Mauro Maruki Pereira** e **Daniel Maruki Pereira**, e ao meu primo **Alexandre Yukio Maruki**, por acreditarem em mim, e pelo apoio que nunca deixaram faltar.

Ao meu amigo e namorado **Moisés da Costa Ferraz Nogueira**, pela paciência e carinho, por estar comigo em todos os momentos e por me fazer mais feliz.

## AGRADECIMENTOS

A **DEUS** por tudo de bom que aconteceu e vem acontecendo em minha vida, principalmente pela força e conforto nos momentos difíceis desta caminhada.

À orientadora deste estudo, **Prof. Dra, Lívia Maria Andaló Tenuta**, que me auxiliou nesta etapa de minha jornada em Piracicaba. Também contribuiu para o meu crescimento científico e humano.

Ao Prof. Dr. Jayme A. Cury, pela orientação, correção e paciência em todo o decorrer do trabalho.

Àos alunos do programa de pós-graduação Dayse Romão, Diego Nóbrega, Marília Velo, Emanuelle Vieira-Dantas, pelo auxílio e amizade.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, em nome do seu Diretor Prof. Dr. **Guilherme Elias Pessanha Henriques**.

Ao **Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC)**, pela atribuição da bolsa de iniciação científica.

Aos Técnicos de Laboratório da Área Cariologia do laboratório de bioquímica, pela disponibilidade, auxílio e acima de tudo pela paciência.

Ao Técnico de Laboratório da Pré-Clínica **Paulo Alcarde**, por toda paciência e amizade durante a Graduação.

Aos meus tios de Santa Barbara, Campinas e São Paulo, que nunca permitiram que eu me sentisse longe de casa. Em especial minha madrinha **Débora Caetano**, por estar sempre ao meu lado. E a toda minha família que está sempre disposta a ouvir e oferecer os melhores conselhos.

Aos meus amigos que fiz em todos os lugares que morei, a distância não foi dificuldade para manter este laço forte que nos une. A confiança e o carinho que eles depositaram em mim foram fundamentais para que eu alcançasse meus objetivos.

Aos amigos que fiz em Piracicaba, que não permitiram que eu estivesse sozinha, foram as melhores pessoas que eu poderia ter conhecido.

*"Se as coisas são inatingíveis... ora!*

*Não é motivo para não querê-las...*

*Que tristes os caminhos, se não fora*

*A presença distante das estrelas!"*

Mário Quintana

## Resumo

O potencial anticárie dos dentifrícios fluoretados depende da solubilização do flúor na cavidade bucal durante a escovação. Os dentifrícios fluoretados mais vendidos do Brasil consistem em duas formulações diferentes: Fluoreto de sódio (NaF) como agente fluoretado e sílica como abrasivo, em que o flúor está na forma de íon flúor (F<sup>-</sup>); e monofluorofosfato de sódio (MFP) como agente fluoretado e carbonato de cálcio como abrasivo, que apresenta parte do flúor na forma iônica, parte da forma do íon MFP e parte insolúvel ligado ao cálcio do abrasivo. Estas formulações devem conter no mínimo 1.000 ppm de flúor (F) solúvel (iônico ou ionizável) para apresentar efeito anticárie; entretanto, esta não é uma exigência de legislação brasileira, a qual especifica somente a quantidade máxima de 1.500 ppm de F. Com o passar do tempo, pode aumentar a concentração de flúor insolúvel. Sendo assim, este estudo foi realizado, para investigar se os dentifrícios mais vendidos no Brasil apresentam concentração de pelo menos 1000 ppm F ao final do seu prazo de validade. Os dentifrícios testados foram: Colgate Anti-cáries®, Colgate Total 12 Clean Mint®, Colgate Tripla Ação Menta Original®, Colgate Tripla Ação Menta Suave® e Sorriso Dentes Brancos®, adquiridos nas diferentes regiões do Brasil e mantidos à temperatura ambiente por aproximadamente 3 anos. A concentração do F solúvel foi determinada usando eletrodo de íon específico para F e os resultados expressos em ppm (ugF/ g). Os valores médios (média ± DP, n = 30) obtidos para os dentifrícios a base de MFP/ CaCO<sub>3</sub> ou NaF/SiO<sub>2</sub> foram, respectivamente, de 814,7 ± 74,7 ppm F e 1415,1 ± 56,5 ppm F. Assim, foi possível verificar a necessidade de mudança da legislação Brasileira, visto que alguns dentifrícios testados não apresentaram quantidade mínima de flúor solúvel ou passível de ser solubilizado, para atuar na atividade anticárie até o final do seu prazo de validade.

Palavras chave: Cárie - Creme dental - Flúor

## Abstract

The anticaries potential of fluoride (F) toothpaste depends on the solubilization of the fluoride in the oral cavity during toothbrushing. The top-selling fluoride Brazilian toothpastes consist of two different formulations: sodium fluoride (NaF) as the fluoride agent and silica as the abrasive, which presents F in the ionic form (F<sup>-</sup>); and sodium monofluorophosphate (MFP) as the fluoride agent and calcium carbonate (CaCO<sub>3</sub>) as the abrasive, in which ionic fluoride, MFP ion, and insoluble F (bound to abrasive) are the fluoride forms. These formulations should contain a minimum of 1,000 ppm of soluble F (ionic or ionizable) to have an anticaries effect. However, the Brazilian legislation for toothpastes specifies only that a toothpaste must contain a maximum of 1,500 ppm F. Over the years, the concentration of insoluble F can increase. Thus, this study was conducted, to investigate if the top-selling Brazilian toothpastes maintain at least 1,000 ppm F close to the expiration date. The toothpastes tested were Colgate Anti-cáries®, Colgate Total 12 Clean Mint®, Colgate TriplaAçãoMenta Original®, Colgate TriplaAçãoMenta Suave® and SorrisoDentesBranco®, obtained in different regions nationwide and kept at room temperature for 3 years. The concentration of soluble fluoride (SF) was determined using a specific F ion electrode and expressed in ppm (ug F/g). The mean values (mean ± SD, n = 30) obtained for soluble fluoride in both the MFP/CaCO<sub>3</sub>-based and the NaF/SiO<sub>2</sub>-based toothpastes were, respectively, 814.7 ± 74.7 ppm F and 1415.1 ± 56.5 ppm F. Thus, there is a the need to change the Brazilian legislation as some toothpastes tested were not able to maintain a minimum of 1000 ppm F, to maintain their anticaries activity.

Keywords: Caries – Toothpaste - Fluorine

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO DA LITERATURA	03
3. PROPOSIÇÃO	06
4. MATERIAIS E MÉTODO	07
5. RESULTADOS	09
6. DISCUSSÃO	10
7. CONCLUSÃO	11
REFERÊNCIAS	12

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A utilização de dentifrícios fluoretados tem sido considerada um fator importante para o declínio de cárie dental ocorrida não só nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento, como é o caso do Brasil (Bratthall et al., 1996; Cury et al., 2004). Para apresentar efeito anticárie, o dentifrício deve possuir fluoreto na forma solúvel, capaz de interferir com o processo de redução da desmineralização e ativação da remineralização do esmalte e da dentina quando utilizado na escovação dental (ten Cate, 1999).

Nas formulações de dentifrício disponíveis no Brasil, o fluoreto solúvel pode se apresentar na forma de íon flúor ( $F^-$ , F iônico, proveniente do fluoreto de sódio, NaF) ou íon monofluorfosfato (MFP, proveniente do monofluorfosfato de sódio). Neste último, o fluoreto está ligado covalentemente ao fosfato (Cury et al., 2004, Cury et al., 2010), porém a ligação é hidrolisada na cavidade bucal, liberando o F iônico para ter efeito anticárie (Pearce & Dibdin, 1995). As formulações a base de NaF, por serem incompatíveis quimicamente com abrasivos a base de cálcio, possuem como sistema abrasivo a sílica; ao contrário, as formulações com MFP permitem que seja utilizado o abrasivo carbonato de cálcio ( $CaCO_3$ ), diminuindo o custo de produção desses dentifrícios no Brasil. Assim, dentre as 5 marcas de dentifrícios mais vendidos comercialmente, estão 4 formulações à base de MFP/ $CaCO_3$  (Ricomini Filho et al., 2012).

Nos dentifrícios a base de MFP/ $CaCO_3$ , embora inicialmente não ocorra a formação de sais insolúveis de cálcio com o fluoreto, tornando-o inativo contra a cárie, a reação entre esses dois íons tende a ocorrer com o tempo, como resultado da degradação natural do MFP. Assim, nesses dentifrícios, é possível que o efeito anticárie seja perdido com o tempo de armazenamento.

Considerando que pelo menos 1.000 ppm de fluoreto solúvel são considerados necessários para um dentifrício apresentar efeito anticárie (Walsh et al., 2010), a avaliação da estabilidade do fluoreto solúvel nos dentifrícios em função do tempo é importante para verificar se eles mantêm este benefício. Infelizmente, a atual legislação que regulamenta os dentifrícios no Brasil não exige que a formulação apresente um mínimo de fluoreto solúvel, apenas regulamentando o máximo de concentração permitida (1500 ppm F) (Brasil, 2000). Embora a qualidade dos dentifrícios brasileiros, em termos de efeito anticárie, venha sendo demonstrada desde a década de 80 (Cury et al., 1981), análises recentes demonstraram que 36% dos dentifrícios a base de MFP/CaCO<sub>3</sub> usados por uma amostra de 200 crianças brasileiras apresentavam menos de 1.000 ppm F solúvel (Cury et al., 2010). Estudo recente (Ricomini Filho et al., 2012) demonstrou que os cinco dentifrícios mais vendidos no Brasil, adquiridos em diferentes regiões do país, possuem concentração de fluoreto solúvel acima desse valor, portanto compatíveis com o declínio na prevalência de cárie continuamente observado no país. No entanto, é importante demonstrar a estabilidade do fluoreto solúvel nessas formulações, e com este intuito o presente trabalho foi realizado.

## **1. REVISÃO DA LITERATURA**

Cárie pode ser definida como uma doença resultante da interação do biofilme dental e sua exposição frequente a açúcares da dieta, caracterizado por perda de mineral, que ocorre sempre que o equilíbrio entre a superfície dentária e o fluido do biofilme dental é alterado. A continuidade desse processo leva a diferentes níveis de destruição da superfície dentária. Sendo assim, a cárie é a interação do elemento dental colonizado por microrganismo cariogênicos e com o consumo frequente de carboidratos fermentáveis (principalmente sacarose). (Cury, 2001).

Em decorrência do caráter multifatorial da cárie dentária, outros fatores de risco devem ser considerados, tais como o nível sócio-econômico, acesso aos serviços odontológicos, crenças, atitudes e conhecimentos dos pais em relação à saúde bucal, hábitos de dieta e higiene bucal. Não só nos países industrializados como também em alguns em desenvolvimento, como o Brasil, produtos fluorados têm sido apontados como os principais responsáveis pelo declínio observado na prevalência da cárie. A descoberta do efeito preventivo do flúor transformou-o no principal agente utilizado no enfrentamento da doença em todo o mundo. (Cury 2002, Narvai, 2000).

Para que o flúor apresente efeito na prevenção dental contra a cárie, ele deve atuar nos processos de desmineralização e remineralização na interface fluidos orais e dente (Ten Cate, 1999).

Levantamento epidemiológico executado pelo Ministério da Saúde, o Projeto SB Brasil 2010, avaliou as condições de saúde bucal da população brasileira, e mostrou que crianças de 12 anos e adolescentes de 15 a 19 anos apresentam, respectivamente, em média 2,07 e 4,25 dentes com experiência de cárie dentária, tendo como redução de 7% e 37%, quando comparado aos índices de 2003. Para essas idades, os menores índices

foram encontrados nas regiões Sudeste e Sul, enquanto médias mais elevadas foram obtidas nas regiões Nordeste e Centro-Oeste (Brasil, 2010).

Especialistas do mundo inteiro foram questionados quanto às razões que explicam o declínio da cárie em pessoas de 20-25 anos nas últimas três décadas. Foi visto que os especialistas variam em suas respostas, mas todos acreditam que o uso de creme dental com flúor teve efeito positivo (Bratthall *et al*, 1996).

Foram determinados os valores cinéticos para a enzima de hidrólise do MFP e coeficientes de difusão de modo que a penetração e a degradação de MFP na placa puderam ser modeladas por computador. O valor de pH e da espessura da placa tiveram um efeito significativo em relação a quantidade de MFP que poderia penetrar, a um pH de 8,0, quase nenhuma atingiu a superfície interior de uma placa de 1 mm de espessura intacta. No pH 6,0, mais MFP foi capaz de penetrar, devido à atividade MFPase. Sendo assim, o creme dental a base de MFP deve ser formulado para otimizar a atividade MFPase na placa dental. (Pearce & Dibdin, 1995)

Os efeitos do flúor nos cremes dentais de diferentes concentrações, na prevenção da cárie em crianças e adolescentes, foram determinados em uma revisão sistemática. Dentre os estudos clínicos selecionados, diferentes formulações de dentifrícios foram usadas: Fluoreto de sódio, monofluorofosfato de sódio, fluoreto de estanho, fluoreto fosfato acidulado, fluoreto de amina. Foi visto que apenas os dentifrícios com 1000/1055/1100/1250 ppm F obtiveram efeito significativo contra a cárie (Walsh *et al*, 2010).

Ao avaliar a quantidade de flúor solúvel em creme dental usado por crianças, foi visto que em 84% a concentração de flúor total encontrada estava de acordo com a declarada na embalagem. Em 78% dos cremes dentais fluoretados, a concentração de flúor solúvel total encontrada foi igual ou superior a 1000 ppm. Assim, foi possível ver

que a maioria dos dentifrícios fluoretados usados pela amostra de crianças brasileiras possui concentração de flúor necessária para controlar a cárie (Cury *et al*, 2010).

Além disso, foi estudada a concentração de flúor presente nos dentifrícios fluoretados mais vendidos no Brasil próximo à data de fabricação (Colgate Anti-cáries<sup>®</sup>, Colgate Total 12 Clean Mint<sup>®</sup>, Colgate Tripla Ação Menta Original<sup>®</sup>, Colgate Tripla Ação Menta Suave<sup>®</sup> e Sorriso Dentes Brancos<sup>®</sup>), obtidos nas cinco regiões do país. Os valores de FST foram superiores a 1.000 ppmF, para cremes dentais a base de carbonato de cálcio/monofluorfosfato e para o creme dental à base de sílica/fluoreto de sódio. Ou seja, a quantidade de flúor é adequada para atuar na atividade anti-cárie, independente da região em que os dentifrícios foram comprados. (Ricominni *et al*, 2012).

## **2. PROPOSIÇÃO**

O objetivo do estudo foi determinar a concentração de F solúvel nos cinco dentifrícios mais vendidos no Brasil, após 3 anos de armazenamento à temperatura ambiente.

### **3. MATERIAIS E MÉTODO**

#### **MATERIAIS:**

Foram analisados os cinco dentifrícios mais vendidos do Brasil (Ricomini Filho et al., 2012): Colgate Anti-cáries (MFP/CaCO<sub>3</sub>; concentração declarada 1.450 ppm F), Colgate Total 12 Clean Mint (NaF/sílica; concentração declarada 1.450 ppm F), Colgate Tripla Ação Menta Original (MFP/CaCO<sub>3</sub>; concentração declarada 1.450 ppm F), Colgate Tripla Ação Menta Suave (MFP/CaCO<sub>3</sub>; concentração declarada 1.450 ppm F e Sorriso Dentes Brancos (MFP/CaCO<sub>3</sub>; concentração declarada 1.450 ppm F). Os dentifrícios ficaram armazenados à temperatura ambiente no Laboratório de Bioquímica Oral da FOP-UNICAMP, por um período de aproximadamente 3 anos.

#### **MÉTODO:**

##### ***Delineamento experimental***

O estudo foi in vitro e cego. Amostras dos 5 dentifrícios mais vendidos no Brasil, adquiridos nas diferentes regiões brasileiras e cuja concentração de fluoreto foi inicialmente determinada (Ricomini Filho et al., 2012) foram analisadas. Os dentifrícios ficaram armazenados em temperatura ambiente na cidade de Piracicaba, SP por um período de 3 anos. A concentração de fluoreto solúvel total foi determinada. Os dados foram analisados estatisticamente.

##### ***Determinação da concentração de fluoreto nos dentifrícios***

Os dentifrícios foram codificados para garantir uma análise do tipo cega. Todas as dosagens foram feitas em duplicata. A dosagem de fluoreto solúvel total foi realizada a partir de suspensão aquosa do dentifrício a 1% (0,1 g diluído em 10 mL de água purificada), seguindo metodologia previamente descrita (Cury et al., 2010). Uma

alíquota da suspensão foi tratada com HCl (concentração final de 1 M), por 1 h a 45°C, sendo subsequentemente neutralizada com NaOH 1 M e tamponada com TISAB II (1:1). Paralelamente, a suspensão foi centrifugada a 3000 x g, e o sobrenadante tratado com HCl 1 M, como descrito acima, para determinação da concentração de fluoreto solúvel total. Para todas as dosagens, foi utilizado o eletrodo específico Orion 96-09 e o analisador de íons Orion EA-940, previamente calibrados com padrões contendo de 0,5 a 4,0 ppm F, preparados e submetidos às mesmas condições citadas para o preparo das amostras.

#### 4. RESULTADOS

Os resultados (média±dp;n=3) de flúor solúvel total nos cinco dentifrícios fluoretados mais vendidos no Brasil, próximo ao prazo de validade (33-35 meses de fabricação) encontram-se representados na figura abaixo.

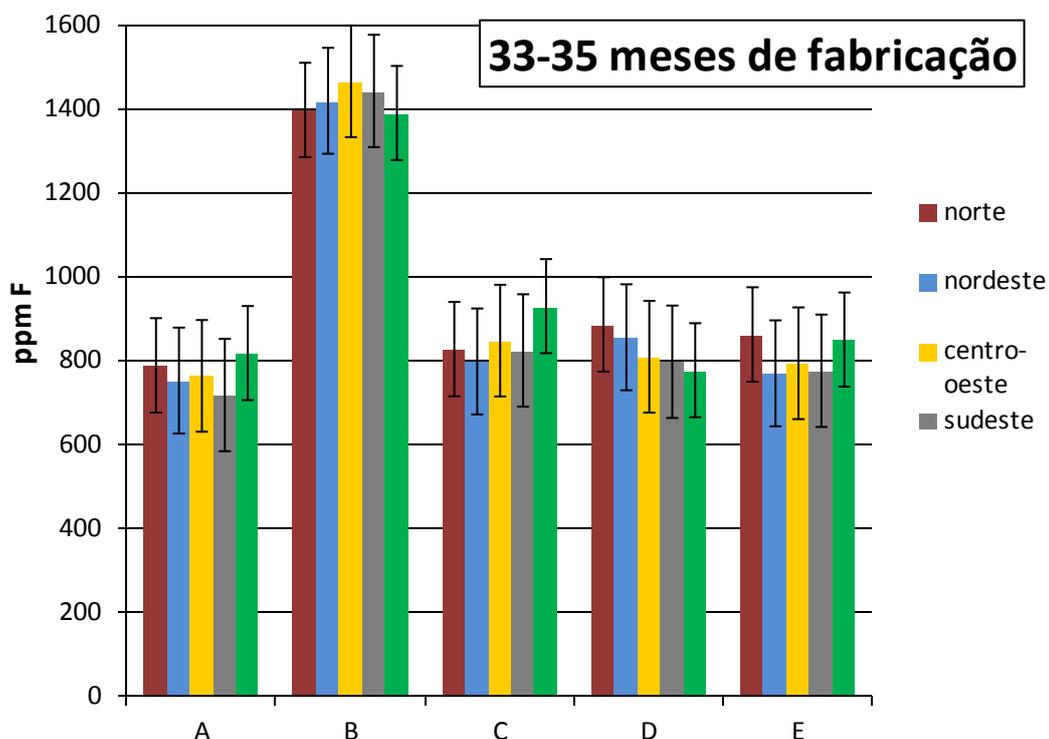


Figura 1: Concentração de flúor solúvel total final (33-35 meses de fabricação) em dentifrícios fluoretados comprados nas 5 regiões do país e mantidos a temperatura ambiente em Piracicaba, SP, até o momento da análise

A concentração de flúor solúvel nos dentifrícios à base de MFP/CaCO<sub>3</sub> (média ± DP, n = 30) foi 814,7 ± 74,7 ppm F, enquanto naquele à base de NaF/SiO<sub>2</sub> (média ± DP, n = 6) foi 1.415,1 ± 56,5 ppm F. Os resultados mostram que os dentifrícios à base de MFP/CaCO<sub>3</sub> não mantêm concentração mínima de flúor solúvel para o máximo efeito anticárie.

## 6 . DISCUSSÃO

A ação anticarie dos dentifrícios fluoretados está garantida quando há mais de 1000 ppm de flúor solúvel na formulação (Walsh et al 2010), o que aumenta a concentração de F na saliva, no biofilme remanescente e na superfície dental, sendo capaz de interferir com o processo de DES-RE, reduzindo a desmineralização e ativando a remineralização dos tecidos duros dentais (ten Cate et al 1999). Dentre os 5 dentifrícios brasileiros mais vendidos, 4 apresentam formulação a base de MFP/ CaCO<sub>3</sub>. Nesta formulação, é necessário avaliar a estabilidade do fluoreto solúvel, uma vez que com o tempo, o flúor pode se ligar ao Cálcio do abrasivo, formando um composto insolúvel, sendo insuficiente na ação anticarie.

A legislação brasileira determina que um dentifrício contenha no máximo 1500 ppm de flúor total, sem mencionar a concentração de fluoreto solúvel. Ricomini Filho *et al* em 2012, observaram que, ainda próximo a data de fabricação, os dentifrícios apresentam quantidade ideal para atuar na ação anticarie. No entanto, o presente trabalho observou que próximo ao prazo de validade a concentração de flúor solúvel dos dentifrícios a base de MFP/CaCO<sub>3</sub> diminuiu, tornando o dentifrício incapaz de interferir na ação anticarie. Isto ratifica a necessidade de revisão das normas atuais que regulamentam a concentração de flúor nos dentifrícios fluoretados brasileiros, para garantir sua qualidade no controle da cárie, embora seja improvável o armazenamento deste produto por 3 anos.

## **7 CONCLUSÃO**

Com a realização deste trabalho foi possível mostrar que os dentifrícios compostos por MFP/CaCO<sub>3</sub>, se armazenados por tempo próximo do prazo de validade especificado na embalagem, não mantém concentração a mínima de flúor total solúvel de 1000 ppm para ter potencial anticárie, comprovando a necessidade da revisão da Resolução ANVISA no. 79 de agosto de 2000 que regulamenta a concentração de flúor nos dentifrícios comercializados no Brasil.

## 8 . REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. Projeto SB Brasil 2010: Condições de saúde bucal da população brasileira. Resultados principais. Brasília, Coordenação nacional de saúde bucal. 2010
2. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução 79, 28 de agosto de 2000.
3. Bratthall D, Hänsel-Petersonn G, Sundberg H. Reasons for the caries decline: what do experts believe? *Eur J Oral Sci* 1996;104:416-22.
4. Cury JA. Uso do flúor e controle da cárie como doença. Em Baratieri, LN. *Odontologia Restauradora: fundamentos e possibilidades*. São Paulo: Editora Santos 2001: 31-68.
5. Cury JA. Dentifrícios: como escolher e como indicar. Em ODONTOLOGIA. São Paulo. *Rev. APCD* 2002:281-295.
6. Cury JA, Guimarães LOC, Arbex ST, Moreira B-HW. Análise dos dentifrícios fluoretados: concentração e formas químicas de fluoretos encontrados em produtos brasileiros. *Rev. APCD/* 1981;35(2):142-7.
7. Cury JA, Tenuta LM, Ribeiro CC, Paes Leme AF. The importance of fluoride dentifrices to the current dental caries prevalence in Brazil. *Braz Dent J* 2004;15:167-74.
8. Cury JA, Tenuta LMA. How to maintain a cariostatic fluoride concentration in the oral environment. *Adv Dent Res* 2008;20:13-16.
9. Cury JA, Oliveira MJ, Martins CC, Tenuta LM, Paiva SM. Available fluoride in toothpastes used by Brazilian children. *Braz Dent J*. 2010;21(5):396-400
10. Fejerskov O. Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Research* 2004; 38(3):182-91.

11. Kidd EAM, Fejerskov O. What Constitutes Dental Caries? Histopathology of Carious Enamel and Dentin Related to the Action of Cariogenic Biofilms. *J Dent Res.* 2004; 83(Spec Iss C):C35-C38.
12. Lima YBO, Cury JÁ. Ingestão de flúor por crianças pela água e dentifrício. *Rev Saúde Pública.* 2001;35;6:576-81.
13. Narvai PC (2000). Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. *Ciência & Saúde Coletiva* 5;2:381-392.
14. Negri HMD, Cury JÁ. Efeito dose-resposta de uma formulação de dentifrício com concentração reduzida de fluoreto – estudo in vitro. *Pesqui. Odontol. Bras. São Paulo.* 2002;16;4.
15. Pearce EI, Dibdin GH. The diffusion and enzymic hydrolysis of monofluorophosphate in dental plaque. *J Dent Res.* 1995 Feb;74(2):691-7.
16. RicominiAP, Tenuta LMA, Fernandes FSF, Calvo AFB, Kusano S. Cury JA. Fluoride concentration in the top-selling Brazilian toothpastes purchased at different regions. *Braz Dent J.* 2012;23(1):45-8.
17. Ten Cate JM. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontol Scand.* 1999 Dec;57(6):325-9.
18. Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Appelbe P, Marinho VC, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007868.