

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

BRUNA MACHADO DA SILVA

**Effect of fluoride solution and dentifrice on dental erosion associated or not with
abrasion in human enamel: systematic review and metanalysis**

**[Efeito das soluções e dentifrícios fluoretados na erosão dentária associada ou não a
abrasão em esmalte humano: revisão sistemática e metanálise]**

BAURU

2019

BRUNA MACHADO DA SILVA

Effect of fluoride solution and dentifrice on dental erosion associated or not with abrasion in human enamel: systematic review and metanalysis

[Efeito das soluções e dentifrícios fluoretados na erosão dentária associada ou não a abrasão em esmalte humano: revisão sistemática e metanálise]

Dissertação apresentada na Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Heitor Marques Honório

Versão Corrigida

BAURU

2019

Machado da Silva, Bruna

Effect of fluoride solution and dentifrice on dental erosion associated or not with abrasion in human enamel: systematic review and metanalysis / Bruna Machado da Silva. – Bauru, 2019.

90p.: il. ; 31cm.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Prof. Dr. Heitor Marques Honório

Nota: A versão original desta dissertação/tese encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, ao meu pai Braz, minha mãe Cristina, minha irmã Betânia, ao meu irmão Thiago e ao meu amor Silvio. Quero dedicar também às pessoas com quem convivi nesses espaços ao longo desses dois anos, aos meus colegas de profissão e aos professores que compartilharam com amor e muita dedicação suas experiências, em especial ao meu querido orientador Heitor, que me adotou como filha assim que cheguei na FOB-USP. Espero que este trabalho seja compartilhado e explorado da melhor forma possível pelos colegas de profissão do mundo todo.

AGRADECIMENTOS

Durante minha caminhada desde quando decidi ser Cirurgiã Dentista pela Universidade Federal do Paraná até este momento que almejo conquistar o título de mestre na Faculdade de Odontologia de Bauru pela Universidade de São Paulo, vejo o quanto Deus é bom comigo, mesmo que as vezes eu reclame, logo percebo o quão presente Ele é. Certa vez assisti o filme “*A cabana*” e um vídeo que tinha em sua legenda- “*não precisa morrer para ver Deus*”, observei o quão verdadeira é essa expressão, Deus está na essência de todos seres. Por isso hoje eu agradeço à Deus por me dar e cuidar dos meus pais tão amados, que às vezes nem eles mesmos sabem o quanto são preciosos para nós (Betânia e Thiago), que sempre caminham com seus filhos, fazem de tudo para educar-nos, abraçam nossos sonhos como se fossem deles, sofrem conosco, querem resolver problemas que só nós podemos resolver, enfim eu poderia citar várias características deles mas hoje quero enfatizar o quão grata eu sou ao meus pais Braz e Cristina e que eu amo imensamente vocês. Quero agradecer também à minha irmã Betânia e ao meu irmão Thiago, que apesar de às vezes brigarmos no fundo sabemos o quanto nos amamos. Amo vocês - minha doutora e meu engenheiro. Tem dois agregados da família que gostaria de agradecer, ao meu cunhado Fabrício pelo apoio e ao meu amor Silvio, aquele que me apoia nas minhas decisões, escuta minhas alegrias, lamurias e permanecendo ao meu lado. Bem, toda mudança gera desconforto, mas as vezes a mudança é essencial para nosso crescimento tanto profissional quanto pessoal, e hoje posso garantir que me tornei uma pessoa melhor com essa oportunidade. Quando eu descobri que eu tinha ‘conquistado um lugar no mestrado na FOB-USP, os sentimentos de alegrias e dúvidas perante a mudança tomaram conta naquele momento. Um sonho, e ao mesmo tempo, o desconhecido. A tentadora oportunidade de estudar na USP falou mais alto e eu agarrei a essa oportunidade. Ao conhecer pela primeira vez o meu orientador Heitor, ainda tomada pelo angustia mas que logo passou ao perceber o quão certa eu estava, pois esse incrível e admirável paizão me acolheu tão bem, fazendo me sentir abraçada e abençoada por Deus de novo. Nesse mesmo dia, lembro das palavras dele, “Bruna eu domino sobre revisão sistemática e metanalises, se você quiser posso te ensinar aquilo que domino”, neste momento eu imaginei, nossa esse cara é fera (pelo o mínimo que conhecia sobre revisão sistemática), e querem saber eu estava certíssima, o meu orientador é fera, mesmo na correria dele, sobrecarregado de tarefas, ele deu conta de tudo, me orientou, corrigiu meus artigos, puxou

minhas orelhas quando necessário e mais do que isso ele foi um grande paizão mesmo. Saiba querido orientador que eu estufo o peito de orgulho quando falo que o Heitor é meu orientador, um professor que ama o que faz, um mestre integro, objetivo, slides perfeitos, atarefado e muito cogitado por todos (hehe). És uma pessoa admirável, muito obrigada por tudo. Minha gratidão também vai para a professora Daniela, que junto com o professor Heitor me ajudou na delineação desta dissertação, uma co-orientadora muito querida e também de se admirar, muito obrigada por tudo. Agradeço também pela ajuda da professora Ana Carolina e Marília, pelos conselhos na qualificação e pela disposição em ajudar com suas expertises em relação ao tema, mesmo não tendo a oportunidade de nos conhecermos mais de perto, mas tenho certeza que são admiráveis também.

Durante a escolha da pergunta e elaboração de estratégia de busca para a revisão sistemática, além da ajuda do meu orientador, agradeço enormemente a bibliotecária Cybelle, que teve a paciência em me ajudar e me ensinar nesses passos iniciais (me aturando por três meses, hehe). E logo após a escolha da minha pesquisa, meu orientador me informou que eu tinha que escolher alguém para trabalhar comigo e o que eu não imaginava é que eu acharia tão rápido essa pessoa. Certa vez, eu fui jogar vôlei no ginásio da universidade e me deparei com um rapaz muito simpático, na genuína intensão de fazer amizade com esse rapaz para ser meu parceiro no vôlei, descobri que o nome dele era Gerson e estava fazendo mestrado no mesmo departamento que eu, naquele momento, eu senti uma energia muito boa daquela pessoa. No outro dia mencionei ao meu orientador que estava pensando em fazer o convite para o Gerson, ele aprovou e disse que eu fiz boa escolha. Eu petulante e atrevida, cheguei para o Gerson e o convidei e ele como um bom anfitrião topou animado na hora. E dessa parceria surgiu nossa amizade, um rapaz batalhador, esperto e amado por muitos amigos. Obrigada Gerson. Minha gratidão aos meus amigos e aos meus colegas, que ajudam a transformar essa caminhada mais alegre.

Gostaria de agradecer a professora Silvia e ao professor Paulo, que me deixaram participar em suas clínicas nesse tempo, tendo a oportunidade de enriquecer ainda mais meus conhecimentos clínicos. E finalmente, agradeço ao órgão de fomento CAPES, que disponibilizou auxílio para que esta pesquisa acontecesse. Minha imensa gratidão à todos e saibam o que cada pessoa que eu cruzei ao longo desses anos eu senti à presença de Deus. Um abraço bem apertado a todos.

“O maior valor da vida não é o que você obtém. O maior valor da vida é o que você se torna.”

Jim Rohn

RESUMO

As evidências do efeito preventivo do fluoreto sobre a erosão dental provêm de estudos *in vitro* e *in situ*, mas essa premissa tem sido questionada em relação a sua aplicação na clínica, uma vez que ainda não se tem conhecimento de um ensaio clínico. Assim, considerando que os estudos *in situ/ex vivo* que se aproximam dos ensaios clínicos, esta dissertação compôs de duas revisões sistemáticas com metanálises, com o objetivo de avaliar a eficácia das soluções fluoretadas (SF) e dentifrícios fluoretados (DF) monovalentes e polivalentes em comparação ao grupo controle negativo (ausência de flúor) na prevenção e controle da erosão do esmalte associado ou não à abrasão. O objetivo secundário foi comparar a eficácia entre as SF e DF fluoretados monovalente vs. SF e DF polivalentes. A variável de resposta utilizada neste estudo foi o desgaste do esmalte, medido por perfilometria. Esta revisão sistemática foi registrada no banco de dados do PROSPERO (CRD42017071118) e seguiu as diretrizes do PRISMA. Foi realizada uma busca sistemática e abrangente utilizando PUBMED, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, EMBASE, BBO, LILACS, SCIELO e literatura cinzenta IBICT-BDTD. Um total de 625 estudos foram obtidos e após a exclusão de artigos duplicados, apenas 264 foram incluídos neste estudo. Em ambas revisões, a fase de seleção foi seguida sistematicamente ($\kappa = 0,98$), conduzida por dois autores independentes e encerrada com dez estudos de SF e doze estudos de DF para análise qualitativa e dez estudos, para cada revisão, compôs as metanálises. As metanálises mostraram resultados positivos para as SF e DF polivalentes com uma significativa prevenção da erosão e erosão/abrasão, em comparação ao grupo controle. SF monovalentes foram capazes de prevenir apenas a erosão, uma vez que não apresentaram diferença ao grupo controle quando avaliadas perante a erosão/abrasão. Em contraste, os DF monovalentes foram capazes de prevenir apenas a erosão e erosão/abrasão. Quando as SF polivalente e monovalente foram comparadas, a primeira resultou em menor desgaste após o desafio erosivo, enquanto que a comparação entre os DF não apresentou diferença entre os mesmos. No entanto, para erosão/abrasão, não foram observadas diferenças significativas entre as SF. Portanto, há evidências consistentes para o efeito preventivo de SF e DF, especialmente os produtos fluoretados polivalentes, contra a erosão do esmalte, associada ou não à abrasão.

PALAVRAS-CHAVE: Fluoreto, Esmalte, Erosão, Prevenção, Solução, Dentifrícios

ABSTRACT

Effect of fluoridated solutions and dentifrices on dental erosion, associated or not with abrasion in human enamel: a systematic review and meta-analysis

The evidence of the preventive effect of fluoride in erosion comes from *in vitro* and *in situ/ex vivo* studies, but this evidence has been questioned, in relation to its application in the clinic, since no knowledge clinical trial studies. Thus, considering *in situ/ex vivo* studies approaching clinical trials, this dissertation was composed by two systematic reviews with meta-analyzes to evaluate the efficacy of fluoridated dentifrices (FD) and fluoridated solutions (FS), either monovalent or polyvalent, compared to the negative control group (absence of fluoride) in the prevention and control of enamel erosion, associated or not with abrasion. The secondary objective was to compare the efficacy between FS and FD fluoridated monovalent or polyvalent fluorides. The response variable used in this study was enamel wear, measured by profilometry. This systematic review was registered in the PROSPERO database (CRD42017071118) and followed PRISMA guidelines. A systematic and comprehensive search was performed using PUBMED, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, EMBASE, BBO, LILACS, SCIELO and grey literature IBICT-BDTD. A total of 625 studies were obtained and, after exclusion of duplicate articles, only 264 were identified. In both reviews, the selection phase was systematically followed ($\kappa = 0.98$), conducted by two independent authors, who included ten studies on FS and twelve studies on FD for qualitative analysis, and ten studies, for each review, composed the metanalysis. Metanalysis of quantitative analysis showed positive results for polyvalent FS and FD, with a significant effect on the prevention of erosion and erosion/abrasion compared to control group. Monovalent FS were able to prevent only erosion, since no significant difference was observed when evaluating erosion/abrasion compared to the control. In contrast, monovalent FD were able to prevent erosion and erosion/abrasion. When polyvalent and monovalent FS were compared, the first one resulted in less wear after erosive challenge, while the comparison between monovalent and polyvalent FD did not show any significant difference. However, for erosion/abrasion, no significant differences were observed between the FS. Therefore, there is consistent evidence on the preventive effect of FS and FD, especially for the polyvalent vehicles assessed against enamel erosion, associated or not to abrasion.

KEYWORDS: Fluoride, Enamel, Erosion tooth wear, Prevention, Solution, Dentifrice

LIST OF FIGURES

Figures: Article 1

Figure 1-	Flow diagram of selected of included studies.....	24
Figure 2-	Comparison of polyvalent and monovalent fluoride solutions with negative control groups for erosive wear prevention.....	33
Figure 3-	Funnel plot showing the publication bias of the studies included in the metanalysis comparing PVFS and MVFS vs. CG for erosive wear prevention and control.....	33
Figure 4-	Comparison of PVFS vs. MVFS for erosive wear prevention.....	34
Figure 5-	Comparison between polyvalent and monovalent fluoride solutions vs. negative control groups for the prevention of erosive wear associated with abrasion.....	35
Figure 6-	Funnel plot showing the publication bias of the studies included in the metanalysis comparing PVFS and MVFS vs. CG for the prevention erosive wear associated with abrasion.....	35
Figure 7-	Comparison between PVFS and MVFS for prevention and control of erosive wear associated with abrasion of the human enamel.....	36
Figure 8-	Summary of risk of bias.	38
Figure 9-	Graph of risk of bias.	38
Figure 10-	Comparison of fluoride solutions [PVFS and MVFS] vs CG for prevention and control of erosive wear of human enamel (data extracted from the studies with low risk of bias).	40
Figure 11-	Comparison of fluoride solutions [PVFS and MVFS] vs CG for prevention and control of erosive wear of human enamel associated with abrasion (data extracted from the studies with low risk of bias).....	41

Figures: Article 2

Figure 1-	Flow diagram of selected of included studies.....	54
Figure 2-	Comparison of polyvalent and monovalent fluoride dentifrices with negative control groups for erosive wear prevention.....	63
Figure 3-	Comparison between PVFD and MVFD in the prevention of the erosive wear.....	63

Figure 4-	Comparison of polyvalent and monovalent fluoride dentifrices with negative control groups for the prevention of erosive wear associated with abrasion.....	64
Figure 5-	Summary of risk of bias.	66
Figure 6-	Graph of risk of bias.	66

LIST OF TABLES

Tables Article 1:

Table 1 - Risk of bias classification of the three included domains..... 26

Table 2 - Data of the studies included in qualitative (Q) and metanalysis (MA)
(alphabetic order)..... 30-31

Tables Article 2:

Table 1 - Risk of bias classification of the three included domains..... 56

Table 2 - Data of the studies included in qualitative (Q) and metanalysis (MA)
(alphabetic order)..... 60-61

LIST DE ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

ERO	Erosion
ERO+ABR	Erosion and Abrasion
FS	Fluoride Solutions
FD	Fluoride Dentifrices
PVFS	Polyvalent Fluoride Solutions
MVFS	Monovalent Fluoride Solutions
PVFD	Polyvalent Fluoride Dentifrices
MVFD	Monovalent Fluoride Dentifrices
Q	Qualitative Analysis
MA	Metanalysis
TC	Type Challenge
EC+ FR	Erosive Challenge+ Frequency
T	<i>in situ</i> total time period (number of phase x number of days)
[]	Concentration
FSAF	Fluoride Solution Application Frequency
CG	Control Group
V	Vehicle
EI	Studies included in the analysis
W ou DW	Water or Deionized Water
p	Significance
whtI	Without p information
S	Solution
D	Dentifrice
G	Gel
NT	Not Treated
P	Placebo
TT	Total Time

SUMÁRIO

1	INTRODUCTION	15
2	ARTICLES	19
2.1	ARTICLE 1	19
2.1.3	ABSTRACT	20
2.1.4	INTRODUCTION	21
2.1.5	METHODOLOGY	21
2.1.6	RESULTS	27
2.1.7	DISCUSSION	41
2.1.8	CONCLUSION	44
2.1.9	REFERENCES	45
2.2	ARTICLE 2	49
2.2.2	ABSTRACT	50
2.2.3	INTRODUCTION	51
2.2.4	METHODOLOGY	51
2.2.5	RESULTS	57
2.2.6	DISCUSSION	67
2.2.7	CONCLUSION	69
2.2.8	REFERENCES	70
3	DISCUSSION	79
4	CONCLUSION	83
	REFERENCES	87

1 INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

Erosive tooth wear (ETW) has become a concern for dental clinicians and researchers due to its high prevalence (Salas et al., 2015, Schlueter; Luka, 2018), and recent studies show that the incidence of this alteration is increasing (Tschammler et al., 2016; Brusius et al., 2018). Therefore, the early diagnosis of ETW lesions in association with the implementation of strategies to prevent or control this condition is necessary to promote and maintain oral health. Despite the main strategy may comprise the intervention on the etiological factors related to patient and specific protective products can be applied on erosive lesions in order to increase prevention and treatment effectiveness (Teixeira; Manarte-Monteiro; Manso, 2016, Lussi; Carvalho, 2015). Fluoride has been discussed as a potential agent for these protective products.

There are two main sources of fluoride have been studied in erosion therapy, monovalent and polyvalent metals fluorides. The preventive mechanism proposed for monovalent fluorides is the formation of a CaF_2 layer, which can temporarily diminish the contact between the erosive acid and the underlying enamel (Huysmans et al., 2014, Magalhães; Rios; Buzalaf, 2011). On the other hand, the mechanism of action of polyvalent fluorides is related to Tin or Titanium Tetrafluoride deposition and incorporation on the tooth surface, forming a protective layer which is less susceptible to dissolution and may result in protection of the dental surface against subsequent acid challenges (Lussi; Carvalho, 2015). There are also different vehicles for fluoride use at home (mouthrinses low concentration and dentifrices) or professionally applied (mouthrinses high concentration, gels and varnishes), both products have been reported through experimental studies (Teixeira; Manarte-Monteiro; Manso, 2016). A recent study showed that the type substrate can influence the results for better or worse (Comar et al., 2017).

Although the strongest scientific evidence comes from randomized clinical trials, there is no clinical studies investigating the effect of fluoride against ETW due to difficulties in obtaining precise methods to measure tissue loss of erosive lesions *in vivo* (West et al., 2011). The evidence on the role of fluoride in erosion comes from *in vitro* and *in situ* studies, but this evidence has long been questioned, in relation to its application in the clinic, since no knowledge clinical trial studies. (Huysmans et al., 2014). Then considering the clinical approach and the study of higher level of available evidence, this dissertation aimed to evaluate the efficacy of mouthrinses and dentifrices containing monovalent and polyvalent metal

fluorides, compared to the negative control group (absence of fluoride) on the prevention and control of erosion, associated or not with abrasion, in human enamel, considering *in situ/ ex vivo* studies. The secondary objective was to compare the effect between monovalent vs. polyvalent metal fluorides mouthrinses and dentifrices.

4 CONCLUSION

4 CONCLUSION

This dissertation concluded that there is consistent evidence for the preventive effect of both FS and FD products, especially those containing polyvalent metal fluorides. For the ERO challenges the PVFS, MVFS, MVFD and PVFD products were effective and significant in relation to the CG. For ERO + ABR the products of PVFS, PVFD and MVFD were effective and significant in relation to the CG.

REFERENCES

REFERENCES

- Bellamy PG, Harris R, Date RF, Mussett AJ, Manley A, Barker ML, et al. In situ clinical evaluation of a stabilised, stannous fluoride dentifrice. *Int Dent J*. 2014;64 Suppl 1:43-50.
- Brusius CD, Alves LS, Susin C, Maltz M. Dental erosion among South Brazilian adolescents: A 2.5-year longitudinal study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2018;46(1):17-23
- Huysmans MC, Young A, Ganss C. The role of fluoride in erosion therapy. *Monogr Oral Sci*. 2014;25:230-43.
- Lennon AM, Pfeffer M, Buchalla W, Becker K, Lennon S, Attin T. Effect of a casein/calcium phosphate-containing tooth cream and fluoride on enamel erosion in vitro. *Caries Res* 2006; 40: 154–7.
- Lussi A, Carvalho TS. The future of fluorides and other protective agents in erosion prevention. *Caries Res*. 2015;49 Suppl 1:18-29.
- Magalhães AC, Rios D, Buzalaf MAR. Influência dos fluoretos na prevenção de lesões erosivas. In: *Fluoretos e Saúde Bucal*. São Paulo: Editora Santos; 2013. p. 334 .
- Pai N, McIntyre J, Tadic N, Lapidis C: Comparative uptake of fluoride ion into enamel from various topical fluorides in vitro. *Aust Dent J* 2007; 52: 41–46.
- Salas MMS, Nascimento GG, Huysmans MC, Demarco FF. Estimated prevalence of erosive tooth wear in permanent teeth of children and adolescents: an epidemiological systematic review and meta-regression analysis. *J Dent* 2015; 43: 42–50.
- Schlueter N, Klimek J, Ganss C. Randomised in situ study on the efficacy of a tin/chitosan toothpaste on erosive-abrasive enamel loss. *Caries Res*. 2013;47(6):574-81.
- Schlueter N, Luka B. Erosive tooth wear – a review on global prevalence and on its prevalence in risk groups, *Brazilian Dental Journal*. 2018;224:364.
- Teixeira L, Manarte-Monteiro P, Manso MC. Enamel lesions: Meta-analysis on effect of prophylactic/therapeutic agents in erosive tissue loss. *Journal of Dental Sciences*. 2016;11(3):215-24.
-
-

Tschammler C, Muller-Pflanz C, Attin T, Muller J, Wiegand A. Prevalence and risk factors of erosive tooth wear in 3-6 year old German kindergarten children-A comparison between 2004/05 and 2014/15. *J Dent.* 2016;52:45-9.

West NX, Davies M, Amaechi BT. In vitro and in situ erosion models for evaluating tooth substance loss. *Caries Res.* 2011;45 Suppl 1:43-52.

Wiegand A, Waldheim E, Sener B, Magalhaes AC, Attin T. Comparison of the effects of TiF₄ and NaF solutions at pH 1.2 and 3.5 on enamel erosion in vitro. *Caries Res* 2009; 43: 269–77.