

UTILIZAÇÃO CLÍNICA DO TETRAFLUORETO DE TITÂNIO NA ODONTOLOGIA: UMA REVISÃO CRÍTICA

CLINICAL USE OF TITANIUM TETRAFLUORIDE IN DENTISTRY: A CRITICAL REVIEW

Kenderson Santos ¹
Ana Beatriz Chevitarese ¹
Karla Lorene de França Leite ¹
Lívia Rodrigues Menezes ¹
Lucianne Cople Maia ¹

RESUMO

Objetivo: avaliar a eficácia preventiva e terapêutica do tetrafluoreto de titânio (TiF₄) em ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados (N-ECR). **Materiais e Métodos:** estudos sobre a eficácia do tetrafluoreto de titânio em esmalte e dentina, testado em diferentes veículos e formulações, foram obtidos nas seguintes bases de dados: PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, LILACS/BBO e EMBASE, sem limite de ano de publicação ou idioma. **Resultados:** seis estudos com abordagem preventiva e terapêutica do TiF₄ sobre a superfície dentária foram incluídos. Destes, três ECR e três N-ECR. Por meio da tabulação e categorização dos artigos, notou-se que o TiF₄ obteve efeito positivo na prevenção da cárie em três estudos; efeito nulo no tratamento de lesões cáries em dois; e apenas um estudo apresentou efeito negativo no tratamento da erosão quando comparado aos outros compostos fluoretados. **Conclusão:** Embora haja estudos na literatura, com distintos delineamentos metodológicos comprovando a eficácia do TiF₄, tanto na prevenção quanto no tratamento de lesões de cárie e erosivas, ainda é necessário que mais ensaios clínicos randomizados sejam realizados, com o intuito de validar a eficácia da utilização clínica deste composto fluoretado.

Palavras-chave: Tetrafluoreto de titânio; Fluoretos tópicos; Cárie dentária; Erosão dentária

ABSTRACT

Objective: to analyze the preventive and therapeutic efficacy of titanium tetrafluoride (TiF₄) in studies with a methodological design based on randomized clinical trials (RCT) and non-randomized (N-RCT). **Materials and Methods:** data on the behavior of titanium tetrafluoride in enamel and dentin, tested in several vehicles and formulations, were extracted in the following databases: PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, LILACS/BBO and EMBASE, without limitation of publication year or language. **Results:** six studies were obtained with preventive and therapeutic approach of TiF₄ on the dental surface. Three studies were RCT and three were N-RCT. Through tabulation and categorization of articles, it was noticed that TiF₄ showed a positive effect in caries prevention in three studies; a null effect in caries treatment was observed in two; and only one study had a negative effect in erosion treatment when compared to the other fluoridated compounds. **Conclusion:** Although there are several studies in the literature, with different methodological designs, proving the efficacy of TiF₄ both in prevention and in therapeutic treatments of caries and dental erosion, it is still necessary that more clinical controlled studies be conducted, in order to validate the clinical use efficacy of this fluoride compound.

Keywords: Titanium tetrafluoride; topical fluorides; dental caries; dental erosion

INTRODUÇÃO

O tetrafluoreto de titânio (TiF₄) surgiu com o intuito de ser um composto fluoretado capaz de formar fortes complexos de flúor, ao mesmo tempo em que se liga aos cristais de apatita do dente¹. Este composto possui propriedades anticariogênicas², cariostáticas³ e antierosivas⁴, e está presente em diferentes formulações como vernizes⁵, géis⁶, soluções^{7,2}, dentifrícios⁸ e enxaguantes bucais⁹.

Sua utilização se faz importante por apresentar resultados promissores, quando aplicado em superfícies de esmalte, dentina e cimento, a curto ou longo prazo⁷. Estudos mostraram que este composto tem um efeito protetor na perda de tecidos dentários em condições erosivas¹⁰, como também uma atuação preventiva² e terapêutica¹¹ contra as lesões de cárie.

O principal motivo pelo qual esse composto tem sido estudado no controle e prevenção de perdas da estrutura dentária por cárie ou erosão dentárias está relacionado com suas características físico-químicas. Ao ser aplicado sobre os tecidos dentários, o fluoreto rompe sua ligação química com o titânio e se liga à apatita, promovendo maior absorção de flúor e fortalecendo a estrutura dentária frente aos efeitos cariogênicos e erosivos; o titânio livre se liga ao oxigênio formando uma camada de dióxido de titânio (TiO₂) que reduz a solubilidade do esmalte dentário e penetra no tecido mineralizado^{12,8, 11}.

No entanto, apesar do TiF₄ ter demonstrado sucesso no tratamento de lesões cariosas e erosivas em procedimentos realizados em diversos estudos *in situ*¹⁰ e *in vitro*¹³, sua eficácia tem sido questionada em estudos clínicos controlados, e sua estabilidade tem se tornado duvidosa quando utilizado clinicamente. Nesse sentido, o objetivo desta revisão foi examinar criticamente a literatura, a fim de avaliar a eficácia preventiva e terapêutica do tetrafluoreto de titânio (TiF₄) em ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados (N-ECR).

MATERIAIS E MÉTODOS

Critérios de elegibilidade

Com o intuito de mapear a literatura em busca de achados e evidências sobre a aplicabilidade e eficácia do uso clínico do tetrafluoreto de titânio (TiF₄) na Odontologia, foram incluídos nessa revisão apenas ensaios clínicos randomizados e não randomizados que avaliaram o emprego deste composto na prevenção e/ou tratamento de lesões cariosas e/ou erosivas em esmalte ou dentina.

Estratégia de busca

Duas revisoras (ABC e KLFL) realizaram a busca e identificação bibliográfica nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medline (via Pubmed), Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS/BBO e Embase.

Na construção da estratégia de busca, as palavras-chave ("titanium tetrafluoride", "titaniumtetrafluoride", "TiF₄", "topical fluoride Dental Caries", "Carie", "Decay", "DMF Index", "Tooth erosion", "Tooth erosions", "Dental erosion", "Dental erosions", "Erosions Dental", "Erosions Teeth", "Eroded enamel", "Erosive lesion", "Erosive lesions", "Erosive

Loss", "Erosive losses", "Titanium fluoride", "topical fluorides") foram adaptadas seguindo as normas de sintaxe de cada uma das bases de dados. Operadores booleanos como "AND" / "OR" e descritores em saúde (*DeCS/MeSH/EmTree e IndexTerm*) foram também utilizados para maximizar as recuperações de artigos. A busca foi realizada e atualizada, por meio de alertas, até dezembro de 2022 e não houve limitação de ano nem idioma de publicação.

Procedimentos de seleção

Os estudos elegíveis incluíram ensaios clínicos randomizados (ECR) e não-randomizados (N-ECR), que tratavam da aplicação preventiva e terapêutica, em lesões de cárie ou erosivas, do TiF₄ sobre a superfície do esmalte e dentina, utilizando-se veículos como solução, gel, verniz e dentifício.

O download dos artigos foi realizado para um software de gerenciamento bibliográfico (EndNote®) onde foram feitas a exclusão das duplicatas, a leitura dos títulos e resumos pelas revisoras (ABC e KLFL) e, aqueles estudos que não possuíam as informações suficientes, foram analisados em sua versão completa a fim de verificar a sua elegibilidade. Um terceiro revisor (LCM) foi solicitado para a decisão final dos estudos que não tiveram um consenso entre as revisoras.

Extração de dados

A extração e categorização dos dados foi realizada em uma planilha no Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft®, EUA) elaborada pelo autor (KSS) e revisada pelos demais autores. Cada artigo selecionado, foi organizado e lido na íntegra. As informações coletadas foram embasadas em parâmetros como:

- Tipo de estudo clínico: randomizado ou não-randomizado;
- Autor, ano e país;
- Desenho do estudo: ensaio clínico boca dividida, randomizado mono e duplo-cego, paralelo e controlado;
- Abordagem do estudo: prevenção ou tratamento de lesões cáries e erosivas;
- Informações relacionadas à amostra: número de participantes, faixa etária, quantidade total de dentes analisados, tipo de substrato (esmalte ou dentina);
- Intervenção experimental: tipo de veículo do tetrafluoreto de titânio/concentração, porcentagem e tempo de aplicação;
- Intervenção controle: tipo de veículo do composto fluoretado ou placebo, porcentagem e tempo de aplicação (controle positivo) ou nenhuma intervenção (controle negativo);
- Resultados avaliados: avaliação de cárie, exame clínico, conteúdo mineral, avaliação química, topografia de superfície e satisfação do paciente;

- Métodos de avaliação dos resultados: microradiografia, microscopia eletrônica de varredura, exame clínico/fluorescência quantitativa induzida por luz, espectômetro de absorção atômica;
- Período de avaliação: tempo de acompanhamento em dias, semanas ou anos;
- Conclusão: efeito (positivo, negativo ou nulo) da aplicação de TiF_4 , sendo: efeito positivo, quando o TiF_4 representa uma eficácia superior desse composto quando comparado ao controle negativo, placebo ou outro tipo de flúor; efeito negativo, quando o TiF_4 representa uma eficácia inferior ao ser comparado ao controle negativo, placebo ou outro tipo de fluoreto; e, efeito nulo, quando o TiF_4 configura um efeito semelhante ao controle negativo, placebo ou outro grupo/composto quando são comparados.

Análise de dados

Os estudos que tiveram sua metodologia baseada em ensaios clínicos randomizados foram agrupados e separados dos estudos não randomizados.

Os demais dados preenchidos foram analisados conforme os parâmetros estabelecidos, que foram: prevenção e tratamento da superfície dentária; informações sobre as amostras analisadas; tipo de veículo e a concentração de TiF_4 , tempo e quantidade de aplicações e o tipo de intervenção; lesão de cárie e/ou erosão. Os resultados reuniram os desfechos analisados, os métodos aplicados para a concretização dos desfechos bem como o período de acompanhamento e foram analisados de forma sintética e discutidos criticamente.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 4112 artigos. Foram removidas as duplicatas (n=2175). Aplicando os critérios de elegibilidade nos artigos selecionados (n=1937), foram excluídos 1928 estudos, pois possuíam delineamento metodológico de ensaios *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* (animais), relatos de caso e resumos de congressos. Nove estudos foram selecionados para a leitura na íntegra. No entanto, foram removidos três (n=3) por não preencherem aos critérios de inclusão e exclusão, uma vez que dois (n=2) desses estudos relataram a inoculação de TiF_4 em animais, e um (n=1) mostrou sobreposição de amostras. Após a leitura na íntegra dos artigos, constatou-se que a metade dos estudos eram randomizados (ECR) (n=3) e a outra metade eram estudos não randomizados (N-ECR) (n=3), como exposto na Figura 1.

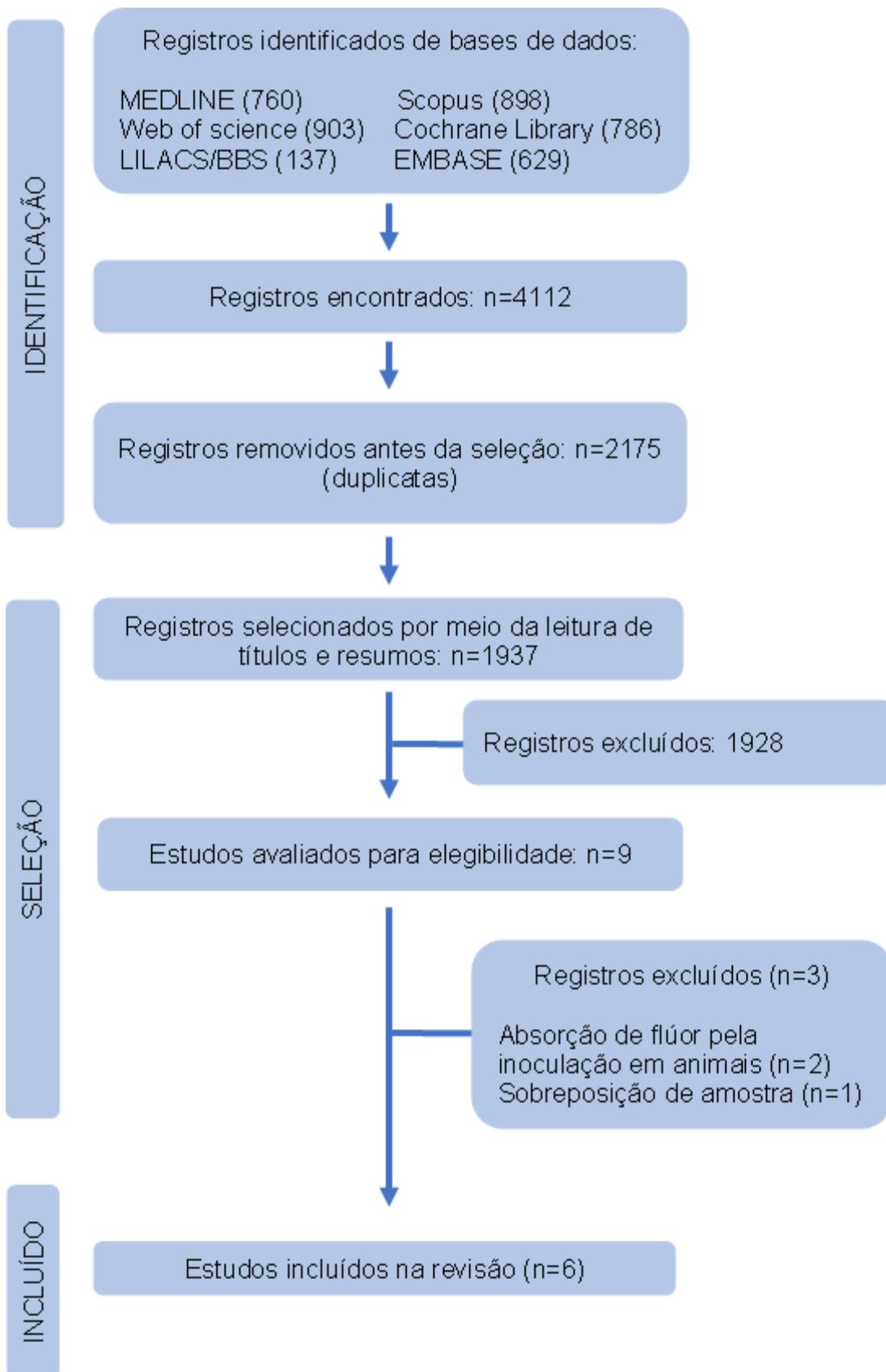


Figura 1: Fluxograma de busca dos estudos

A avaliação da abordagem preventiva e terapêutica dos estudos, foi baseada em 356 voluntários, sendo que, 22 desses participaram do estudo não randomizado e 334 voluntários participaram do estudo randomizado. Os ensaios que apresentaram tratamento da doença cárie foram relatados em dois estudos (Pomarico et al., 2012 e Souza et al., 2021) e os estudos de Buyukyilmaz et al. (1994); Buyukyilmaz et al. (1997) e Reed & Bibby (1976) relataram uma abordagem preventiva na aplicação do TiF_4 . Hjosrtsjo et al. (2009) revelou em seu trabalho que houve tratamento para erosão da superfície do esmalte.

Com relação ao tipo de veículo empregado nos estudos, observou-se que majoritariamente foi utilizada solução (n=5; 83,3%), com aplicação única de 1 minuto; seguido pelo verniz (n=1; 16,3%) que foi aplicado semanalmente por 4 semanas consecutivas. As concentrações desse produto variaram de 0,31% a 4%, sendo essa última a mais utilizada (n=3; 50%), seguido da concentração de 1% (n=2; 33,3%) e a concentração de 0,31% (n=1; 16,7%).

Como grupos de intervenção, o grupo predominante foi o controle positivo, constituído por outros tipos de compostos fluoretados como o fluoreto de sódio (NaF), fluoreto estanhoso (SnF_2), monofluorofosfato de sódio (MFP), flúor fosfato acidulado (FFA) e fluoreto de hidrogênio (HF) utilizados nos trabalhos de Pomarico et al (2012); Hjosrtsjo et al (2009); Reed e Bibby (1976) e Souza et al (2021) respectivamente. Em contraposição, o controle negativo (sem tratamento) foi exibido em dois estudos (Büyükyilmaz et al., 1994; Büyükyilmaz et al., 1997).

Os tipos de resultados avaliados nos estudos foram: teor mineral, topografia de superfície, avaliação química e de cárie e satisfação do paciente quanto ao efeito preventivo e/ou terapêutico da cárie ou erosão dentária. Esses desfechos foram analisados pelos seguintes métodos: microscopia de transmissão e varredura (n=3), espectroscopia por energia dispersiva (n=1), exame clínico (n=3), escala visual analógica (n=1) e fluorescência quantitativa de luz induzida (n=1), sendo que alguns estudos utilizaram mais de um método para realização das análises. O período de acompanhamento dos estudos variou de 4 semanas a 3 anos.

Conforme os resultados expostos, observou-se que em alguns estudos o TiF_4 apresentou efeitos positivos, negativos e nulo. Em três estudos delineados por Reed e Bibby (1976) e Büyükyilmaz et al (1994 e 1997), notou-se que o efeito do TiF_4 foi melhor quando comparado aos grupos controle (efeito positivo). Já Hjosrtsjo et al (2009) relataram que o efeito do fluoreto de hidrogênio mostrou-se mais eficaz quando comparado a outros compostos fluoretados, apresentando um o efeito negativo do TiF_4 . Pomarico et al (2012) e Souza et al (2021) observaram que o TiF_4 obteve efeitos semelhantes aos outros compostos analisados, isso porque não houve diferenças significativas na eficácia do TiF_4 quando comparado ao grupo controle negativo (efeito nulo).

A análise dos dados mostrou que, independentemente do ensaio clínico utilizado (ECR e N-ECR) em cada estudo, o TiF_4 apresentou resultados benéficos para estrutura dentária, atribuindo grande proteção e prevenção dos minerais, quando incorporado a diferentes concentrações, veículos e em diversas formulações (Tabela1).

Tabela 1. Compilação dos estudos clínicos randomizados e não randomizados.

Autores/ País	ano/ estudo	Desenho do estudo	Abordagem	Informações sobre a amostra		Intervenção experimental		Intervenção controle		Resultados			Conclusão
				Voluntários/ idade	Tamanho amostra/ substrato	Tipo de TiF4	Tempo de exposição	Tipo de controle	Tempo de exposição	Resultados avaliados	Métodos de avaliação dos resultados	Período de acompanhamento	
*Reed & Bibby/1976/ USA		Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, boca	Cárie (sem desafio cariogênico) Prevenção	204 voluntários (11-13 anos)	n=144 grupo teste n=60 grupo controle	1% TiF4 solução	Aplicação única de 1min	APF	Aplicação única de 4 min	Avaliação de cárie	Exame clínico	3 anos	A aplicação anual de TiF4 a 1% teve uma grande proteção contra a cárie.
*Hjortsjö et al/2009/ Noruega		Ensaio clínico randomizado simples cego	Erosão (1x por dia) Tratamento	67 voluntários (16-69 anos)	n=255/ esmalte humano	0.31% TiF4 solução	6ml por 60s	0.78% SnF ₂ ; 0.2% HF e 0.42% NaF solução	6ml por 60s	Avaliação química	Espectrômetro de absorção atômica	Aplicação de 1 dia	O tratamento com HF ou SnF 2 foi mais eficaz na redução da dissolução do cálcio do que os tratamentos com NaF ou TiF4
*Souza et al/2018/ Brasil		Ensaio clínico randomizado, controlado, paralelo e simples	Cárie (sem desafio cariogênico) Tratamento	63 crianças (6-7 anos)	n= 42 grupo teste n= 21 grupo controle	4% TiF4 verniz	Uma vez por semana, por quatro semanas	5% NaF e controle (verniz placebo)	Uma vez por semana, por quatro semanas	Avaliação de cárie e satisfação do paciente	Exame clínico /Fluorescência Quantitativa Induzida por Luz (QLF)/	1 ano	As diferenças entre TiF e NaF não alcançaram significância, devido às pequenas alterações na análise visual e na perda de fluorescência. A satisfação das crianças foi melhor no grupo NaF.
Buyukyilmaz, et al/1994/ Noruega		Ensaio clínico boca dividida	Cárie (sem desafio cariogênico) Prevenção	07 voluntários (média de 12,9 anos)	n=20/esmalte humano	1% TiF4 solução	Aplicação única de 1min	Não foi feita nenhuma intervenção	----	Teor mineral/ topografia superficial	Microrradiografia/Microscopia eletrônica de varredura	4 semanas	A aplicação tópica de TiF4 reduziu a profundidade da lesão em 37% e a perda mineral em cerca de 14%

Buyukyilmaz, et al/1997/ Noruega	Ensaio clínico boca dividida	Cárie (sem desafio cariogênico) Prevenção	07 voluntários (média 8.9 anos)	n=28/ esmalte humano	4% TiF4 solução	Aplicação única de Imin	Não foi feita nenhuma intervenção	----	Topografia superficial	Microscopia eletrônica de varredura	de 3 meses; 6 meses; um ano	Em comparação com outros selantes, o TiF4 parece ser uma opção preventiva aceitável e menos dispendiosa
Pomarico, et al/2012/ Brasil	Ensaio clínico boca dividida – simples cego	Cárie (sem desafio cariogênico) Tratamento	08 voluntários (6–12 anos)	n=18/ esmalte humano	4% TiF4 solução	Aplicação única de Imin	MFP dentifrício com 1,450 ppm de flúor	Uso diário	Avaliação de cárie/ Topografia de superfície	Exame clínico e digital fotografia/ Microscopia eletrônica de varredura de réplicas de resina epóxi	4 semanas	Uma única aplicação de TiF4 com escovação dental com dentifrício contendo flúor foi não mais eficaz do que o uso de dentifrício sozinho para o tratamento de lesões cariosas incipientes

*: Significa estudos clínicos randomizados.

DISCUSSÃO

Devido à abundância de estudos publicados na literatura, com distintos delineamentos metodológicos sobre a aplicação do tetrafluoreto de titânio, muito se tem discutido sobre as suas propriedades físico-químicas e o seu comportamento na prevenção e tratamento de lesões cariosas/erosivas nos tecidos dentais e, apesar de vários estudos obterem resultados positivos desse composto, a literatura ainda apresenta controvérsias quanto ao seu uso na prática clínica odontológica⁶.

A maioria dos estudos encontrados nessa revisão indicaram resultados benéficos da aplicação do composto, quando submetido a um pH ácido¹³. Admite-se que essa relação da escala de pH com os resultados positivos do TiF₄, deve-se às interações entre as moléculas do composto quando hidrolisados, formando uma camada de dióxido de titânio (TiO₂), denominada por alguns autores como *glaze*^{12,6,13}. Tveit et al (1988) alegaram que a interação entre os íons hidrolisados do TiF₄, quando em pH ácido, ocorre a separação das suas moléculas, havendo uma maior liberação de flúor e por consequência a absorção pela superfície dentária⁵. Essa interação, combinada com a formação de complexos pela união do titânio livre com o oxigênio presente nas substâncias aquosas da cavidade oral ou dos minerais da superfície do dente, impede a movimentação do fosfato e cálcio possibilitando, dessa maneira, a formação de uma barreira de difusão impedindo a desmineralização do esmalte dentário¹⁴.

A partir disso, considerando os estudos encontrados com diferentes veículos e concentrações do tetrafluoreto de titânio, não é raro nos depararmos com artigos que tratam sobre o efeito promissor do composto quando em verniz, usando modelos *in vitro* e *in situ*, ressaltando-se a concentração de 4% mais frequentemente testada⁵ e levando-se em consideração que esse tipo de formulação permite um maior contato entre a superfície do dente e o composto⁶

Apenas o estudo de Souza et al (2021) revelou o efeito do verniz de TiF₄ quando aplicado clinicamente; sendo observado que o composto assumiu efeito nulo, uma vez que não foram observadas diferenças ao nível clínico, mesmo o TiF₄ apresentando uma redução significativa na perda de fluorescência do esmalte pelo ganho da quantidade de minerais ao longo do tempo, estatisticamente, isso não foi suficiente para que o composto se destacasse clinicamente.

Quanto à aplicação de soluções de TiF₄, é sabido da sua capacidade de proteção frente aos desafios que desmineralizam o esmalte dentário^{2, 12}. Reed & Bibby (1976) observaram grande proteção contra a cárie dentária, após a aplicação única durante 1 minuto da solução de TiF₄ a 1% sobre esmalte, com um período de acompanhamento de 3 anos. Mais tarde, Büyükyılmaz et al (1994), com o mesmo intuito de testar a solução clinicamente, também mostraram que a aplicação única da solução de TiF₄ a 1% por 1 minuto reduziu as profundidades das lesões, bem como diminuiu a perda dos minerais do dente, após 4 semanas da aplicação deste composto.

No entanto, ao observarmos o estudo realizado por Hjosrtsjo et al (2009), percebemos que a ação do TiF₄ e do NaF não conferiu esse efeito protetor mostrado nos estudos anteriores, ao passo que o fluoreto de hidrogênio (HF) e fluoreto estanhoso (SnF₂) mostraram-se mais eficazes contra a dissolução de cálcio, quando aplicado durante 1 minuto com um período

de acompanhamento de 1 dia. Repara-se que as discrepâncias nos resultados da aplicação do composto em solução, podem sofrer interferências de diferentes fatores, a saber: o tempo de acompanhamento dos estudos e a concentração testada em cada estudo. Diante disso, é importante considerar a concentração testada no trabalho desenvolvido por Hjosrtsjo et al (2009), visto que este foi o único em que testou a concentração de 0,31% de TiF_4 em solução aquosa frente a um desafio ácido. Possivelmente, a diferença no que tange ao efeito esperado da ação do composto pode estar associada a essa concentração utilizada, já que em outros estudos listados na literatura, mostraram o efeito superior do TiF_4 quando em concentrações maiores (4%)¹² sugerindo, portanto, que o efeito positivo do TiF_4 poderia ser dependente da concentração utilizada.

Analisando a maioria dos estudos que adotaram o protocolo da concentração de 4% da solução de TiF_4 ^{8,12} verificou-se que o tempo de acompanhamento foi o fator que os diferiu, sendo que o estudo de Buyukyilmaz et al (1997) atingiu melhores resultados em um maior período de acompanhamento (1 ano), enquanto o de Pomarico et al (2012) apresentou efeito nulo no tratamento e na prevenção de lesões cariosas em um menor espaço de tempo (1 mês). Apenas dois estudos clínicos randomizados (Reed e Bibby, 1976; Souza et al., 2021) tiveram um período longo de acompanhamento (3 e 1 ano respectivamente), o que infere em um déficit de ECR que mostram a longo prazo a eficácia preventiva e terapêutica da aplicação do TiF_4 .

Além das atividades preventivas e terapêuticas apresentadas pelo TiF_4 contra lesões cariosas e erosivas, ele tem sido alvo de estudo em outras abordagens clínicas como o selamento de fissuras oclusais¹², como solução para irrigação de canais radiculares em tratamentos endodônticos¹⁵ e sua aplicação em torno de bráquetes ortodônticos¹¹.

Com relação a utilização clínica do TiF_4 , um fator que pode ser questionado é a estabilidade deste composto, após sua formulação a longo prazo. Como referido, estudos em que o efeito do TiF_4 obteve melhores resultados em relação ao grupo controle, em sua maioria, foram desenvolvidos sob um baixo pH¹³. A hipótese acerca da instabilidade do composto, pode ser entendida por meio do estudo realizado por Moraes et al (1998), onde foi observado o envelhecimento do TiF_4 , por meio da manipulação do composto em solução. A instabilidade do composto pode estar associada a hidrólise e formação de complexos como o dióxido de titânio, o que dificulta na captação do flúor livre pelo substrato dentário.

No que diz respeito à toxicidade do TiF_4 , a literatura mostra controvérsias de estudos que apresentam potencial citotóxico da solução de TiF_4 . Sen et al (1998) notaram que o composto foi citotóxico em fibroblastos, em decorrência da sua acidez quando hidrolisado. Por outro lado, outro estudo apresentou baixa toxicidade sistêmica quando administrado por via enteral⁵. A fim de corroborar esses estudos, Shrestha & Olsen (1980), inocularam o composto em ratos e não foi relatado sinais de citotoxicidade.

Um efeito clínico indesejável após a aplicação do TiF_4 em solução foi reportado por Pomarico et al (2012) e Pedro et al (2011), sugerindo que lesões de manchas brancas ativas em esmalte sofreriam pigmentação acastanhada após a utilização deste composto. Uma hipótese aventada pelos autores seria que a interação entre o TiF_4 e as proteínas na superfície

do dente influenciariam a incorporação de flúor e alteraria a constituição desse esmalte, resultando nessa coloração inesperada. No entanto, os autores suspeitam que, como não houve restrição alimentar, poderia ser possível que a dieta do paciente também pudesse ter sido responsável pela pigmentação desse esmalte e levantaram outra hipótese relacionada à reação do titânio com grupos fosfato na superfície do dente com os átomos de oxigênio, formando um dióxido de titânio estável. Corroborando esses autores, MOSQUIM et al (2019) observaram que tanto o verniz TiF_4 quanto a solução TiF_4/NaF mostraram potencial de coloração como o verniz comercialmente disponível (NaF) e a solução (Elmex®) no esmalte hígido e no esmalte erodido.

No entanto, estudos com diferentes ensaios clínicos^{2, 5, 12, 7}, e *in situ*¹⁰ também testaram a aplicação do composto e não foi relatada pigmentação após a aplicação do TiF_4 . Com isso, percebemos a insuficiência de estudos que mostrassem os efeitos adversos da aplicação clínica do composto, e isso sugere a realização de que mais estudos a fim de comprovar as hipóteses levantadas.

Um outro fator a ser investigado sobre a aplicação clínica desse composto, é a incompatibilidade do seu baixo pH quando aplicado em ambiente bucal, visto que poderia causar injúrias aos tecidos moles da boca se fosse aplicado como um enxagatário bucal. No entanto, considerando que o mecanismo de ação do composto está ligado ao baixo pH, realizar o ajuste do pH da solução poderia comprometer sua eficácia¹⁶.

Por fim, percebeu-se que o TiF_4 vem sendo testado em diferentes formulações, bem como em diferentes ensaios clínicos randomizados e não randomizados, e frente aos estudos analisados, observa-se que apenas um apresentou efeito negativo do TiF_4 quando comparado aos outros compostos fluoretados³, o que leva a crer que o composto possui grande potencial para uso nas condições apresentadas.

CONCLUSÃO

Embora haja estudos na literatura com distintos delineamentos metodológicos comprovando a eficácia do TiF_4 , tanto na prevenção quanto no tratamento de lesões de cárie e erosivas, ainda é necessário que mais ensaios clínicos randomizados e não randomizados de qualidade sejam realizados, com o intuito de validar a eficácia da utilização clínica deste composto fluoretado.

Referências

- MUNDORFF, A.S.; LITTLE, M.F.; BIBBY, B.G. Enamel Dissolution: II. Action of Titanium Tetrafluoride. *Journal of Dental Research*, New York, v. 51, p. 1567-1571, 1972. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4508966/>>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- REED, A. J.; BIBBY, G. B. Preliminary report on effect of topical applications of titanium tetrafluoride on dental caries. *Journal of Dental Research*, New York, v. 55, p. 357-358, 1976. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1063746/>>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- MORAIS, L.S.; DE SOUZA, M.M.G. The use of titanium tetrafluoride in orthodontics. *Jornal brasileiro de ortodontia e ortopedia facial*, Curitiba, v. 10, p. 378-385, 2005. Disponível em <A utilização do tetrafluoreto de titânio na Ortodontia | J. bras. ortodon. ortop. facial;10(59/60): 378-385, set.-dez. 2005. | LILACS | BBO (bvsaalud.org)>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- DE SOUZA, B.M. et al. Effect of an experimental mouth rinse containing NaF and TiF₄ on tooth erosion and abrasion in situ. *Journal of dentistry*, Guildford, v. 73, p. 45-49, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621568/>>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- SOUZA, B.M. DE. et al. Acceptability and effect of TiF₄ on dental caries: a randomized controlled clinical trial. *Brazilian Oral Research*, São Paulo, v. 35, p. 121-126, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34878076/>>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- MANTILLA, T.F. et al. The In Situ Effect of Titanium Tetrafluoride Gel on Erosion/Abrasion Progression in Human Dentin. *Brazilian Dental Journal*, Ribeirão Preto, v. 28 (3), p. 337-345, 2017. Disponível em: <The In Situ Effect of Titanium Tetrafluoride Gel on Erosion/Abrasion Progression in Human Dentin | Braz. dent. j;28(3): 337-345, May-June 2017. tab. graf | LILACS (bvsaalud.org)>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- HJORTSJÖ, C. et al. The effects of acidic fluoride solutions on early enamel erosion in vivo. *Caries Research*, New York, v. 43(2), p.126-131, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321990/>>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- POMARICO, L.; VILLARDI, M.; MAIA, L.C. In vivo effect of titanium tetrafluoride and sodium monofluorophosphate dentifrice on remineralization: a preliminary split-mouth clinical trial. *General dentistry*, Chicago, v. 60(4), p. 249-254, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22782060/>>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- STENHAGEN, K.R. et al. The effect of daily fluoride mouth rinsing on enamel erosive/abrasive wear in situ. *Caries Research*, New York, v. 47(1), p. 2-8, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23006823/>>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- SOUZA, B.M. DE. et al. The Impact of the Demineralized Organic Matrix on the Effect of TiF₄ Varnish on the Progression of Dentin Erosive Loss. *Erosive Loss*. *Caries Research*, New York, v. 51(3), p. 264-270, 2017. Disponível em: <The Impact of the Demineralized Organic Matrix on the Effect of TiF₄ Varnish on the Progression of Dentin Erosive Loss - PubMed (nih.gov)>. Aesso em 24 de Jun. 2022
- BUYUKYILMAZ, T. et al. The effect of titanium tetrafluoride application around orthodontic brackets. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, v. 105, p. 293-296, 1994. Disponível em: <The effect of titanium tetrafluoride (TiF₄) application around orthodontic brackets - PubMed (nih.gov)>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- BUYUKYILMAZ, T.; SEN, B.H.; OGAARD, B. Retention of titanium tetrafluoride (TiF₄), used as fissure sealant on human deciduous molars. *Acta odontologica Scandinavica*, Estocolmo, V. 55(2), p. 73-78, 1997. Disponível em: <Retenção de tetrafluoreto de titânio (TiF₄), utilizado como selante de fissura em molares decíduos humanos - PubMed (nih.gov)>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- WIEGAND, A. et al. Comparison of the effects of TiF₄ and NaF solutions at pH 1.2 and 3.5 on enamel erosion in vitro. *Caries Research*, New York, v. 43(4), p. 269-277, 2009. Disponível em: <Comparison of the effects of TiF₄ and NaF solutions at pH 1.2 and 3.5 on enamel erosion in vitro - PubMed (nih.gov)>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- TVEIT, A.B. et al. Long-term retention of TiF₄ and SnF₂ after topical application to dentin in dogs. *Scandinavian journal of dental research*, Copenhagen, v.96 (6), p. 536-540, 1988. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3206199/>>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- CARDOSO, M.G.; Lage-Marque, J.L. Influence of 4% titanium tetrafluoride in the dentin permeability of intraradicular. *Journal of dental research*, New York, v.4, (2), p. 61-65, 2001. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/245023864_Influence_of_4_titanium_tetrafluoride_in_the_dentin_permeability_of_intra-radicular>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- MORAIS, A.P. et al. Avaliação de esmalte/composto de ligação com nova solução TiF₄ mais antiga. *Journal of Dental Research*, New York, v. 77, p. 817, 1998.
- SEN, B.H.; KAZEMI, R.B.; SPANGBERG, L.S. Morphologic effects on L929 fibroblasts of titanium tetrafluoride application. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, St. Louis, v. 86 (3), p. 341-346, 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9768426/>>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- SHRESTHA, B. Effect of systemic titanium tetrafluoride during tooth formation on titanium and fluoride uptake by rat enamel. *Journal of Dental Research*, New York, v. 60, p. 401, 1980. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6573968/>>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- PEDRO, R.L. et al. Adverse effects associated with the clinical use of 4% TiF₄ on teeth enamel: case report. *Compendium of continuing education in dentistry*, Jamesburg, v. 32 (4), p. 66-68, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23738893/>>. Acesso em 24 de Jun. 2022
- MOSQUIM, V. et al. Can TiF₄ varnish or TiF₄/NaF solution stain eroded and sound enamel? *Journal of Dentistry*, Guildford, v. 85, p.11-17, 2019. Disponível em: <Can TiF₄ varnish or TiF₄/NaF solution stain eroded and sound enamel? - ScienceDirect>. Acesso em 24 de Jun. 2022