

Série Ensino, Aprendizagem e Tecnologias

Tópicos em Bioquímica e Microbiologia Bucais

Sandra Liana Henz
Lina Naomi Hashizume
Rodrigo Alex Arthur

2ª edição



Série Ensino, Aprendizagem e Tecnologias

Tópicos em Bioquímica e Microbiologia Bucais

Sandra Liana Henz
Lina Naomi Hashizume
Rodrigo Alex Arthur

2ª edição



© dos autores
1.ª edição: 1995

Direitos reservados desta edição:
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Coordenação da Série:
Cíntia Kulpa, Tanara Forte Furtado e Marcello Ferreira

Coordenação da Editoração: Cíntia Kulpa e Ely Petry
Revisão: Equipe de Revisão da SEAD
Capa: Bruno Assis, Jéssica dos Santos e Tábata Costa
Editoração eletrônica: Jéssica dos Santos e Tábata Costa

A grafia desta obra foi atualizada conforme o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, de 1990, que entrou em vigor no Brasil em 1º de janeiro de 2009.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.



H528t Henz, Sandra Liana

Tópicos em bioquímica e microbiologia bucais [recurso eletrônico]
/ Sandra Liana Henz, Lina Naomi Hashizume [e] Rodrigo Alex Arthur ;
coordenado pela SEAD/UFRGS. – 2. ed. – Porto Alegre: Editora da UFRGS,
2021.

321 p. : pdf

(Série Ensino, Aprendizagem e Tecnologias)

1. Odontologia. 2. Bioquímica bucal. 3. Microbiologia bucal. 4. Ecologia bucal. 5. Biofilme dental. 6. Cárie. 7. Erosão dentária. 8. Saliva. 9. Flúor. 10. Infecções odontogênicas. I. Hashizume, Lina Naomi. II. Arthur, Rodrigo Alex. III. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Secretaria de Educação a Distância. IV. Título. V. Série

CDU 579.61:616.314-002

CIP-Brasil. Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.
(Jaqueline Trombin – Bibliotecária responsável CRB10/979)

ISBN 978-65-5725-038-9

12

Mecanismo de Ação do Flúor

Rodrigo Alex Arthur
Lina Naomi Hashizume
Sandra Liana Henz

Atualmente, sabe-se que um dos principais responsáveis pela queda na prevalência e na velocidade de progressão de cárie dental é o amplo uso do flúor. Esse efeito anticariogênico foi observado em estudos realizados no início do séc. XX, nos quais foi verificado que indivíduos residentes em regiões cuja água de abastecimento continha flúor apresentavam menor prevalência de cárie dental quando comparados aos indivíduos de outras localidades nas quais o flúor estava presente em menores quantidades ou mesmo ausente, como relatam os trabalhos de Dean, McKay e Black. Dessa forma, foi estabelecida uma relação entre uso de flúor e redução na prevalência de cárie.

O primeiro conceito importante é: o mecanismo de ação do íon flúor é sempre o mesmo, independente do meio de utilização. Água fluoretada, dentifrícios, bochechos, produtos para aplicação profissional, materiais odontológicos que liberam fluoreto, todos agem da mesma forma: fornecem íons flúor para a cavidade bucal. Para entender este mecanismo de ação, é necessário mais do que o simples conceito de que o mineral fluorapatita (FA) é menos solúvel do que a hidroxiapatita (HA) da estrutura dental. Quando as primeiras observações de que populações que consumiam água naturalmente fluoretada apresentavam uma menor experiência de cárie foram feitas, acreditou-se que o mineral FA incorporado ao dente seria importante para diminuir a sua solubilidade. Essa idéia perdurou por mais de meio século, e ainda hoje vemos tal descrição em divulgações sobre o mecanismo de ação do flúor. No entanto, mesmo que o dente seja enriquecido com uma grande quantidade de flúor, sabemos que essa concentração não é suficiente para formação de FA (onde 100% das hidroxilas estão substituídas por íons flúor), mas sim

de um mineral do tipo fluorhidroxiapatita (FHA), cuja substituição das hidroxilas por flúor é incompleta. Apesar disso, sabemos que a solubilidade da FHA é menor quando comparada à HA.

De fato, quando o flúor está presente no ambiente bucal (devido por exemplo ao consumo de água fluoretada) ocorre formação de mineral do tipo FHA ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OHF}$), que se dissolve sob as mesmas condições já descritas para os minerais do tipo hidroxiapatita. Quando o pH está abaixo de 5,5 (pH crítico para o esmalte dental), a saliva torna-se subsaturada em relação à hidroxiapatita. Porém, ainda está supersaturada em relação à FHA. Nessa condição, ocorre dissolução do mineral do tipo hidroxiapatita. Entretanto, íons cálcio e fosfato, que foram perdidos devido a dissolução da hidroxiapatita, são depositados sobre a camada superficial do dente na forma de minerais do tipo FHA (TEN CATE *et al.*, 2003), reduzindo, dessa forma, a perda líquida de minerais durante o desafio cariogênico. Essa supersaturação em relação aos minerais do tipo FHA é um dos responsáveis pela manutenção da integridade da camada superficial do esmalte. Assim, ocorre dissolução da hidroxiapatita, que se encontra abaixo da superfície, e deposição de FHA na superfície dental, o que previne a dissolução adicional do corpo da lesão de cárie. Esse evento ocorre até que o pH não seja inferior a 4,5, quando, então, a saliva torna-se subsaturada em relação à FHA, havendo dissolução tanto de mineral do tipo hidroxiapatita, quanto do tipo FHA, causando erosão dental. Além disso, quando o pH estiver maior que o pH crítico para esmalte ou dentina, além de deposição de hidroxiapatita na superfície dental, o meio torna-se altamente supersaturado em relação à FHA, acelerando o processo de preci-

pitação de minerais na superfície dental. Dessa forma, o flúor apresenta papel de **reduzir a desmineralização** e de **ativar a remineralização** dental (CURY, 2001).

O fato de haver deposição de FHA na camada superficial durante os eventos de desmineralização e remineralização é responsável pela manutenção da integridade da camada superficial do esmalte. Essa formação de FHA às custas da HA dissolvida faz com que haja um aumento no conteúdo de apatita fluoretada nas camadas mais externas da lesão cariosa. Quanto maior a supersaturação em relação à FHA, mais grossa e menos desmineralizada a camada superficial permanecerá. Há perda de minerais no corpo da lesão, havendo apenas desmineralização subsuperficial.

Além disso, na presença de flúor há **redução do pH crítico** para desmineralização do esmalte e da dentina. Na presença de flúor, o pH crítico cai de 5,5 para 4,5 para o esmalte, e de 6,5 para 5,5 para a dentina.

Formação de fluoreto de cálcio na superfície dental

Após o uso de produtos contendo elevadas concentrações de flúor (acima de 100 ppm F), como dentifrícios, enxaguatórios, géis e vernizes fluoretados, grande quantidade de flúor se torna disponível na saliva, permitindo a formação de cristais do tipo FHA (como descrito anteriormente) e de glóbulos de fluoreto de cálcio (CaF_2) na superfície dental. Inevitavelmente, esses cristais de fluoreto de cálcio se dissolveriam no meio bucal já que a saliva é subsaturada em relação à solubilidade do fluoreto de cálcio. Porém, esses cristais são cobertos por uma camada de fosfatos provenientes da saliva, retardando a sua dissolução.

Quando há redução no pH da cavidade bucal, essa camada de fosfatos é solubilizada e os cristais de fluoreto de cálcio são dissolvidos, disponibilizando íons flúor para reduzir a desmineralização e ativar a remineralização (CHRISTOFFERSEN *et al.*, 1988; TEN CATE, 1997). Na ocasião do aumento no pH, os cristais remanescentes são novamente recobertos pela camada de fosfato, protegendo esses cristais de fluoreto de cálcio até um próximo evento de queda de pH. Dessa forma, esses cristais de fluoreto de cálcio atuam como um reservatório temporário e de liberação lenta de flúor para o meio bucal, disponibilizando flúor durante as quedas de pH (OGAARD, 2001).

Alguns fatores podem interferir diretamente na formação de fluoreto de cálcio sobre a superfície dental. Primeiramente, forma-se mais fluoreto de cálcio quanto maior a concentração de flúor no meio utilizado (SAXEGAARD & RÖLLA, 1988). Dessa forma, na presença de géis fluoretados (com 9.000 a 12.300 ppm de flúor) e vernizes fluoretados (com 22.600 ppm de flúor), há maior formação de minerais do tipo fluoreto de cálcio do que na presença de dentifrício fluoretado (1100 ppm de flúor). Em pH mais ácido, por exemplo, pH 3 a 4, forma-se mais fluoreto de cálcio do que em pH 7,0, já que a reatividade do flúor com o esmalte dental é função inversa do pH do meio (FRIBERGER, 1975; SAXEGAARD & RÖLLA, 1988; DELBEM & CURY, 2002). Nesse caso, maior quantidade de fluoreto de cálcio é formado na presença de gel fluoretado acidulado do que em na presença do gel neutro. Além disso, por possuírem maior concentração de minerais à base de carbonato (do tipo apatita carbonatada), forma-se mais fluoreto de cálcio na dentina e no dente recém-erupcionado quando comparado ao esmalte dental.

Esses minerais à base de carbonato são mais solúveis, e, quando dissolvidos, disponibilizam íons cálcio para reagir com o flúor. Em acréscimo, mais fluoreto de cálcio é formado no esmalte com lesão de cárie do que no esmalte hígido, o que poderia reduzir a posterior progressão dessa lesão (CURY, 2001).

Atividade antimicrobiana do flúor

Além de inibir a desmineralização e ativar a remineralização, o flúor também possui **atividade antimicrobiana**. Alguns estudos sugerem que o flúor pode se complexar com íons magnésio, que são cofatores para a atividade da enzima enolase. Essa enzima, localizada no interior das bactérias, atua na via glicolítica, ou seja, está envolvida nos processos bioquímicos intracelulares responsáveis pela produção de ácidos e de energia pelas bactérias. Como o cofator necessário para o correto funcionamento dessa enzima torna-se indisponível devido à ligação com o flúor, a atividade enzimática da enolase é inibida, reduzindo, dessa forma, a capacidade das bactérias em produzirem energia e manterem-se vivas (HAMILTON, 1977, 1990). Além disso, o flúor também pode comprometer a viabilidade celular bacteriana, pois inibe a atividade de um componente da membrana celular bacteriana, denominado de bomba F-ATPase, que é responsável pela manutenção do pH intracelular bacteriano em condições ótimas (SUTTON *et al.*, 1987). Essa bomba transporta íons hidrogênio para fora das bactérias evitando a acidificação do meio intracelular, o que comprometeria a atividade de enzimas ácido-sensíveis, e, conseqüentemente, o metabolismo bacteriano. Ape-

sar desses efeitos, ainda existem dúvidas se os efeitos antimicrobianos do flúor trazem contribuição efetiva para prevenção de cárie (VAN LOVEREN, 2001), uma vez que tais efeitos foram observados somente em estudos laboratoriais e utilizando concentrações de flúor não compatíveis com uma condição clínica.

Didaticamente, os meios de uso de flúor foram classificados como SISTÊMICOS e TÓPICOS.

Meios sistêmicos x meios tópicos

Meio Sistêmico

Durante muito tempo, preconizou-se que o flúor seria importante apenas no período pré-eruptivo e que, para desempenhar o seu papel, o flúor deveria ser ingerido. Isso justificava o termo “sistêmico” atribuído a alguns métodos. Naquela época, preconizava-se ainda ingestão de suplementos e comprimidos contendo flúor para crianças e gestantes. Essa crença baseava-se no fato de que o produto de solubilidade da FA é menor do que da HA, e por isso pensava-se que se houvesse flúor na estrutura mineral do dente este teria menor solubilidade e seria mais resistente aos ácidos bacterianos. Acreditava-se, que, uma vez incorporada ao dente em formação, a FA garantiria “proteção” anti-cárie durante toda a vida do indivíduo. Esse conceito perdurou por mais de meio século. Entretanto, hoje sabe-se que o mineral formado não é FA, mas

sim FHA (como discutido acima). Por isso, a necessidade de ingerir flúor (por meio de suplementos ou comprimidos fluoretados) não é uma medida racional de uso de flúor.

Meio Tópico

Nos meios tópicos, por sua vez, o flúor estaria prontamente disponível e exerceria seu efeito anticárie atuando diretamente sobre a superfície dental. Por isso, faziam parte desse grupo os enxaguatórios, os vernizes, os géis e os dentifrícios fluoretados considerando os glóbulos de fluoreto de cálcio formados na superfície dental.

Porém, o conhecimento que hoje se tem sobre o mecanismo de ação do flúor nos diz que independente do método utilizado (água fluoretada, dentifrícios, enxaguatórios, géis ou vernizes fluoretados), o efeito será sempre tópico. Por isso, não é necessário incorporar flúor no dente em formação para que ele tenha efeito anti-cárie, mas sim garantir sua presença em níveis baixos constantemente na cavidade bucal. Dessa forma, o principal efeito do fluoreto na prevenção da cárie dental deve ser atribuído à sua ação no meio bucal, durante os processos de desmineralização e de remineralização que o esmalte e dentina estão sujeitos. Por isso, o efeito preventivo do flúor independe da idade do indivíduo e do meio de usar flúor. Ele deve estar presente no local correto (cavidade bucal) no momento correto (exposição a carboidratos fermentáveis) para interferir com os eventos de desmineralização e de remineralização.

Dessa forma, o que diferencia os meios sistêmicos dos meios tópicos é a forma como o flúor é distribuído na saliva e mantido constantemente no meio bucal. Nos meios sistêmicos, após a ingestão do flúor (por exemplo, água fluoretada), esse é absorvido no trato gastrointestinal, distribuído pelo sangue aos tecidos e, então, uma parte será excretada na saliva pelas glândulas salivares, sendo que os níveis de flúor na saliva são mantidos pelo equilíbrio em relação ao flúor presente no osso lábil. Nos meios “tópicos”, o flúor já está prontamente disponível na cavidade bucal no momento do uso desses meios, permitindo a formação de glóbulos de fluoreto de cálcio. Além disso, os depósitos de fluoreto de cálcio se dissolvem fornecendo flúor para o meio bucal. Por isso, o efeito anti-cárie desses meios depende da capacidade de “armazenamento” de flúor nesses reservatórios. Independente do meio utilizado (sistêmico ou tópico), as concentrações de flúor na cavidade bucal são mantidas devido à frequência de uso desses métodos, uma vez que não existe homeostasia na concentração de flúor na cavidade bucal.

Para evitar, então, uma interpretação errônea que os termos “sistêmicos” e “tópicos” poderiam dar, uma nova classificação foi proposta para os meios de uso de flúor. Sendo assim, a nova classificação (TENUTA & CURY, 2005; 2010) divide os meios de uso de flúor de acordo com sua abrangência e modo de aplicação em: comunitários (água fluoretada), individuais de auto-uso (dentifrícios, enxaguardos) e individuais de uso profissional (géis e vernizes).

Como sugerido nos parágrafos anteriores, um dos principais fatores responsáveis pelo desequilíbrio iônico entre dente e o meio bucal é o acúmulo de bactérias sobre os dentes na forma de biofilme, e também

frequente ingestão de carboidratos fermentáveis. Dessa forma, o flúor exerce o seu papel de reduzir a desmineralização e de ativar a remineralização. Porém, ele não interfere nas causas da doença cárie. Apesar de seu uso estar relacionado à redução na prevalência de cárie e na progressão da lesão. Seu efeito é apenas parcial quando na presença de biofilme e dieta cariogênica. Por isso, os pacientes devem ser educados para a saúde. Esses pacientes devem ser motivados para manterem uma adequada higienização bucal, removendo a placa dental de forma eficiente e em níveis compatíveis com saúde. Além disso, o profissional deve alertar o paciente em relação ao consumo frequente de carboidratos fermentáveis e, juntamente com o paciente, propor mudanças para uma dieta mais saudável e compatível com saúde bucal. Essa abordagem é necessária para que o flúor desempenhe seu máximo efeito protetor. Dentifrício fluoretado (contendo de 1100 a 1500 ppmF) deve ser utilizado diariamente por todos os indivíduos (independente da idade). Enxaguatórios, géis e vernizes fluoretados devem ser indicados apenas para pacientes que apresentem atividade de cárie (lesões ativas de cárie).

REFERÊNCIAS

CHRISTOFFERSEN, J.; CHRISTOFFERSEN, M. R.; KIBALCZYC, W.; PERDOK, W. G. Kinetics of dissolution and growth of calcium fluoride and effects of phosphate. *Acta Odontol Scand*, 46, p. 325-336, 1988.

CURY, J. A. Uso do flúor e controle da cárie como doença, *In*: BARATIERI, L. N. *et al. Odontologia restauradora: fundamentos e possibilidades*. São Paulo: Santos, 2001.

DAWES, D. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? *J Can Dent Assoc*, 69(11), p. 722-724, 2003.

- DELBEM, A. C. B.; CURY, J. A. Effect of application of APF and NaF gels on microhardness and fluoride uptake of in vitro enamel caries. **Am J Dent**, 15(3), p. 169-172, 2002.
- FRIBERGER, P. The effect of pH upon fluoride uptake in intact enamel. **Scand J Dent Res**, 83(6), p. 339-344, 1975.
- HAMILTON, I. R. Biochemical effects of fluoride on oral bacteria. **J Dent Res**, 69, p. 660-667, 1990.
- HAMILTON, I. R. Effects of fluoride on enzymatic regulation of bacterial carbohydrate metabolism. **Caries Res**, 11, p. 262-291, 1977.
- OGAARD, B. CaF₂ formation: cariostatic properties and factors of enhancing the effect. **Caries Res**, 35(suplemento 1), p. 40-44, 2001.
- SAXEGAARD, E. & RÖLLA, G. Fluoride acquisition on and in human enamel during topical applications in vitro. **Scand J Dent Res**, 96(6), p. 523-535, 1988.
- SUTTON, S. V. W.; BENDER, G. R.; MARQUIS, R. E. Fluoride inhibition of proton-translocating ATPases of oral bacteria. **Infect Immun**, 55, p. 2597-2603, 1987.
- TEN CATE, J. M.; LARSEN, M. J.; PEARCE, E. I. F.; FEJERSKOV, O. Chemical interactions between the tooth and oral fluids. In: FEJERSKOV, O. & KIDD, E. A. M. **Dental caries: the disease and its clinical management**. Copenhagen: Blackwell Munksgaard, 2003. p. 49-69.
- TEN CATE, J. M. Review on fluoride, with special emphasis on calcium fluoride mechanisms in caries prevention. **Eur J Oral Sci**, 105, p. 461-465, 1997.
- TENUTA, L. M. A. & CURY, J. A. Fluoreto: da ciência à prática clínica. In: ASSED, S. **Bases científicas para a prática clínica**. São Paulo: Artes Médicas, 2005. Cap 4. p. 113-152.
- VAN LOVEREN, C. Antimicrobial activity of fluoride and its in vivo importance: identification of research questions. **Caries Res**, 35, p. 65-70, 2001.