



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação de Investigação

Artigo de Revisão Bibliográfica no âmbito das ciências básicas do
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

“Mecanismos anticárie do ião fluoreto”

Edna Carolina Faria Pereira

Porto 2014



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação de Investigação

Artigo de Revisão Bibliográfica no âmbito das ciências básicas do
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

“MECANISMOS ANTICÁRIE DO IÃO FLUORETO”

Autor:

Edna Carolina Faria Pereira

Aluna do 5ºAno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Contato institucional: Mimd09051@fmd.up.pt

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Orientador:

Professor Doutor João Miguel Silva e Costa Rodrigues

Título profissional: Professor Auxiliar Convidado

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Contato institucional: jrodrigues@fmd.up.pt

Coorientadora:

Professora Doutora Maria Helena Raposo Fernandes

Título profissional: Professora Catedrática

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Contato institucional: mhfernades@fmd.up.pt

Porto 2014

Agradecimentos

Ao *Professor Doutor João Rodrigues*, pela grande ajuda prestada ao longo deste trabalho, mostrando sempre interesse e motivação. Muito obrigado pela sua simpatia e paciência para comigo.

À *Professora Doutora Maria Helena Fernandes*, por toda a disponibilidade em ajudar na execução deste trabalho.

Ao *meu pai* e a *minha mãe* por todo o amor, rigor e educação, por sempre me terem apoiado ao longo de toda a minha vida, especialmente nestes 5 anos de distância física. Ao *meu Irmão* por estar sempre presente, pelo carinho e por todo o incentivo que me deu.

Ao *Nuno*, por estar sempre ao meu lado, por me ouvir, acreditar em mim e me encorajar em todos os momentos mais complicados que passei. Obrigado pela tua paciência.

Aos meus amigos, *Fábio e Cris*, por me apoiarem e ajudarem ao longo destes 5 anos.

Índice

Resumo	1
Abstract.....	2
1. Introdução	3
2. Materiais e Métodos.....	5
3. Desenvolvimento.....	6
3.1 Estrutura e Composição Dentária.....	6
3.2 Cárie Dentária	8
3.3 Flúor e sua forma iónica- o ião fluoreto.....	9
3.4 Flúor orgânico e inorgânico.....	12
3.5 Mecanismo anticárie do ião fluoreto	14
3.5.1 Inibição do processo de desmineralização.....	14
3.5.2 Potenciação do processo de remineralização.....	16
3.5.3 Ação do fluoreto no equilíbrio desmineralização/remineralização.....	18
3.5.4 Inibição da ação da placa bacteriana.....	20
3.6 Efeitos adversos	22
3.6.1 Toxicidade aguda	22
3.6.2 Toxicidade Crónica.....	23
4. Conclusão.....	26
5. Bibliografia	27
6. Anexos.....	31

Resumo

A cárie dentária tem sido uma crescente preocupação por parte da população ao longo dos tempos, pelo facto de esta ser uma doença tão prevalente na comunidade em que vivemos. Trata-se então de uma doença infecciosa e transmissível, que resulta da conjugação de três fatores em simultâneo: bactérias cariogénicas, o tempo e a suscetibilidade do hospedeiro.

No entanto, a relação entre a cárie dentária e os efeitos benéficos dos fluoretos já são conhecidos desde o início do século XX. Inicialmente, pensava-se que o efeito dos fluoretos estava apenas relacionado com o mecanismo preventivo da cárie dentária na fase pré-eruptiva, através do flúor incorporado na fase de maturação. No entanto, este mecanismo preventivo vai para além dessa ação, inibindo a desmineralização dos tecidos dentários, promovendo a remineralização e inibindo a atividade bacteriana. Estes mecanismos de ação já são designados de pós-eruptivos, e são conseguidos através do efeito tópico do fluoreto.

O ião fluoreto tem diversos modos de ação cariostática que atuam simultaneamente e é o fornecimento contínuo do ião fluoreto à cavidade oral em baixas concentrações que poderá constituir o aspeto mais importante na prevenção da cárie dentária. Portanto, torna-se imprescindível equilibrar os riscos/benefícios do uso do ião fluoreto, pelo que os profissionais de saúde oral não podem ignorar os diversos aspetos relacionados com a toxicologia associada ao mesmo, a fim de poderem usá-lo racionalmente na profilaxia da cárie dentária, de forma a garantirem aos seus pacientes eficácia e segurança.

O objetivo deste artigo de revisão é a análise dos processos pelos quais os dentes sofrem a desmineralização, bem como os mecanismos possíveis para reverter ou minimizar esses processos através do ião fluoreto.

Para a elaboração da revisão bibliográfica foi realizada uma pesquisa na base de dados da National library of Medicine PUBMed-Medline, B-on, Elsevier, onde foram usadas as seguintes associações de palavras: mechanisms of fluoride, fluoride + excess + neurotoxicity, fluoride + desmineralization, fluoride + remineralization, fluoride + plaque, fluoride + action, fluoride +toxicity.

Palavras-chave: “Ião fluoreto”, “mecanismos de ação”, “prevenção”, “cárie dentária”.

Abstract

Throughout the years, dental cavities have become a growing concern because this is such a prevalent disease in our community. Dental caries are an infectious, transmissible disease which results from the simultaneous combination of three factors: cariogenic bacteria, time and host susceptibility.

The relationship between dental cavities and the beneficial effects of fluorides have been known since the beginning of the 20th century. At first, it was believed that the effect of fluorides was merely related to the preventive mechanism of dental cavities in the pre-eruptive phase through fluor combined in the maturation phase. However, this preventive mechanism goes beyond this function, it supresses mineral deficiency in dental tissue, promotes remineralization and supresses bacterial activity. These mechanisms are designated as post-eruptive and are obtained through the topical effect of fluorides.

Fluoride ion has various methods of cariostatic action that operate simultaneously. The continuous supply of small amounts of fluoride ion to the oral cavity might be the most important factor in the prevention of dental caries. Therefore, it is crucial to balance the risk/benefit ratio of the use of fluoride ion, whereupon oral health professionals can not ignore various aspects related to toxicology, in order to rationally use it in the prophylaxis of caries and give patients effectiveness and security.

The purpose of this review article is to analyze the processes by which teeth suffer demineralization as well as to identify the possible mechanisms that reverse or minimize demineralization through fluoride ion.

For the development of this literature review a research was performed in the National Library of Medicine PubMed-Medline, B-on, Elsevier where the following word associations were used: mechanisms of fluoride, fluoride + excess + neurotoxicity, fluoride + desmineralization, fluoride + remineralization, plaque + fluoride, fluoride + action, fluoride + toxicity.

Keywords: “fluoride ion”, “mechanisms of action”, “prevention”, “dental caries”.

1. Introdução

Apesar de várias décadas de pesquisa sobre o ião fluoreto (F⁻) e do reconhecimento do seu papel como a pedra angular da redução da cárie dentária nos últimos cinquenta anos, ainda surgem diversas dúvidas sobre a sua utilização na comunidade (3, 4). Aliar a prevenção e o tratamento da doença de cárie dentária continuam a ser um dos maiores desafios da medicina dentária (5). Cada vez mais pacientes com idades precoces têm vindo a ser atingidos por esta doença, podendo esta situação ser devida a fatores como a transmissibilidade de bactérias cariogénicas da mãe para o filho, dieta inadequada e higiene deficiente (6, 7).

A cárie dentária é principalmente causada pelos ácidos produzidos por bactérias no biofilme dentário, que lentamente e progressivamente desmineralizam o esmalte (5, 8). De entre várias estratégias de saúde oral, a utilização de fluoretos provou ser clinicamente a mais eficaz de acordo com um grande número de ensaios clínicos, artigos científicos e revisões de literatura (3, 6, 9). A capacidade do ião fluoreto retardar ou prevenir o desenvolvimento da cárie dentária parece envolver vários mecanismos, incluindo a redução da solubilidade do esmalte aos ácidos, a promoção da remineralização do esmalte, a inibição da captação de glicose por parte dos microrganismos, bem como a sua utilização por bactérias acidogéneas e, eventualmente, aparenta também apresentar efeitos bacteriostáticos e bactericidas (3, 10, 11). O flúor, disponível na forma iónica na cavidade oral, é capaz de controlar a perda mineral causada pela produção de ácido no biofilme, ao induzir a precipitação de um mineral menos solúvel, a fluorapatite (3, 9, 11).

O fluoreto tem desempenhado um papel importante no controle da cárie dentária e tem sido adicionado a vários produtos para o uso pessoal e profissional (12). As diferentes formas de utilização/aplicação do ião fluoreto devem ser classificadas de acordo com a estratégia usada para entregar o ião fluoreto à cavidade oral (4, 13). No entanto, de todos os métodos testados até agora para a entrega de flúor de acordo com uma abordagem baseada na comunidade, a água fluoretada é, significativamente, o mais bem-sucedido (14, 15).

No que diz respeito aos métodos individuais de transporte do fluoreto (dentífricos, colutórios), o uso de dentífricos com fluoreto é de longe o mais importante, pois combina a utilização do flúor à mecânica para a remoção do biofilme (3, 13, 16). No entanto, estudos relatam que o uso de dentífricos fluoretados à noite são mais eficazes para remineralizar perdas minerais diárias do que de manhã para inibir episódios de desmineralização do dia (17).

Alguns produtos de flúor são de uso restrito pelo profissional dentário, pois possuem uma maior concentração de flúor, como por exemplo os vernizes e os géis (3, 18).

O importante papel dos dentífricos fluoretados em crianças pequenas tem sido questionado, em virtude de um aumento na prevalência de fluorose dentária (19). A fluorose dentária é um distúrbio do desenvolvimento do esmalte dentário causada por sucessivas exposições a elevadas concentrações de flúor, durante o período do desenvolvimento dentário, o que provoca uma redução do seu conteúdo mineral e um aumento da porosidade (20). Esta anomalia pode ter vários graus de severidade que dependem da altura e duração da exposição(20). A aparência clínica desta patologia pode surgir numa forma mais ténue, como estrias bilaterais opacas e brancas, ou então numa forma mais grave, onde todo o esmalte apresenta descoloração (20, 24).

Portanto, torna-se imprescindível equilibrar os riscos/benefícios do uso do ião fluoreto, o que tem sido um desafio contínuo (3, 22). A presente monografia tem por objetivo fazer uma revisão dos processos pelos quais os dentes sofrem desmineralização e, também, os mecanismos possíveis para reverter ou minimizar esses mesmos processos com o auxílio do ião fluoreto.

2. Materiais e Métodos

Para a elaboração desta revisão bibliográfica foi realizada uma pesquisa na base de dados da National library of Medicine PUBMed-Medline, B-on, Elsevier, onde foram usadas as seguintes associações de palavras: mechanisms of fluoride, fluoride + excess + neurotoxicity, fluoride + desmineralization, fluoride + remineralization, fluoride + plaque, fluoride + action, fluoride + toxicity.

Os títulos e abstracts foram analisados e incluídos quando demonstravam ser relevantes nesta revisão. A análise de texto integral foi efetuada quando o artigo demonstrou interesse no ponto de vista desta temática.

3. Desenvolvimento

3.1 Estrutura e Composição dentária

A estrutura dentária divide-se em quatro partes distintas: esmalte, dentina, polpa e cemento (5). O esmalte dentário é um tecido acelular com cerca de 2 mm de profundidade, sendo a camada mais externa do dente, seguido pela dentina e polpa (5). O esmalte dentário é composto quimicamente por cerca de 96% de minerais, dos quais se destacam os iões de cálcio e fosfato, geralmente sob a forma de hidroxiapatite (HA) (25). O esmalte calcificado tem aproximadamente cerca de 85% em volume mineral, 3% em material orgânico e 12% de volume de água (10). Histologicamente, o esmalte é composto pelos chamados prismas ou hastes, sendo que cada um deles é composto por agregados de pequenos cristais (25). Os espaços que ficam entre os prismas e os cristais são preenchidos por água e matéria orgânica, proteínas e lípidos, e formam vias de difusão de ácidos, componentes minerais e iões fluoreto (25, 26). Quanto à fase sólida do esmalte, esta consiste principalmente em fosfato de cálcio cristalizado, o qual persiste em diferentes formas, principalmente como hidroxiapatite e algumas formas menos estáveis como o fosfato dicálcico di-hidratado (DCPD) ou octacálcio fosfato (OCP) (10, 27).

O componente mineral do esmalte dentário é basicamente a hidroxiapatite de cálcio impuro, cuja maior impureza é o carbonato (27). A hidroxiapatite de cálcio carbonatada é mais solúvel do que a hidroxiapatite só com cálcio, particularmente em meios ácidos (10, 27). A hidroxiapatite pura $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, permite a incorporação de iões na estrutura do cristalito, partículas esféricas e aglomeradas com cerca de 30 μm , que afetam a sua solubilidade (10).

A substituição dos grupos hidroxilo (OH) pelos iões de flúor resulta numa estrutura apatítica mais estável (10). Se o ião OH^- na hidroxiapatite pura for completamente substituído por fluoreto, o mineral resultante designa-se por fluorapatite (FA) $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2]$ (3, 10, 27). No entanto, mesmo em casos de fluorose dentária, esta substituição completa nunca é alcançada (10, 27). Apenas 10% dos grupos hidroxilos podem ser substituídos por fluoreto, formando a hidroxifluorapatite (10, 27). A sua organização e elevada mineralização fazem com que o esmalte seja considerado o tecido mais duro dos vertebrados (3, 25). No entanto, dependendo das impurezas que possam estar presentes, a solubilidade do esmalte pode ser alterada, podendo ocorrer imperfeições na integridade dos minerais (28). Algumas das impurezas encontradas são carbonatos, sódio, potássio e magnésio (10). A formação do esmalte dentário é controlada por fatores genéticos, pois existem algumas mal formações do esmalte associados a algumas doenças

genéticas, podendo estas levar apenas a malformações localizadas nos dentes ou então à sua ausência por completo, fenómeno esse designado por agenesia (5, 25).

A dentina, que é a camada seguinte ao esmalte, possui uma estrutura semelhante ao osso (28). A fase mineral da dentina é também composta maioritariamente por hidroxiapatite (10). A dentina contém em volume 47% de apatite, 33% de componente orgânico e 20% de água (10). Os cristalitos têm dimensões muito menores do que aquelas encontradas no esmalte dentário, o que faz com que a dentina seja mais suscetível ao ataque pelos ácidos (10). É formada principalmente por produtos secretados pelos odontoblastos, enquanto o esmalte é pelos ameloblastos (28). O componente orgânico principal da matriz extracelular dentinária é o colagénio (29). Existem dois tipos de dentina, a peritubular e a intertubular, sendo que a primeira é hipermineralizada e com menor teor de colagénio na sua matriz orgânica (29). A dentina apresenta uma elevada quantidade de túbulos dentinários que são formados pela deposição de uma matriz mineralizada de pré-dentina à volta dos odontoblastos, durante a dentinogénese, a qual confere permeabilidade a este tecido (25). O número e o diâmetro dos túbulos aumentam perto da câmara pulpar (25, 28). Apesar de menos dura, a dentina é mais resistente do que o esmalte, uma vez que é capaz de absorver o choque e a tensão que poderiam provocar fraturas no esmalte, contribuindo para a integridade do dente em si (25, 28, 29).

O cemento é uma camada mineralizada que envolve a raiz do dente e que tem uma função de ligação do dente ao osso, através do ligamento periodontal (5, 28).

Por fim, a polpa dentária é um tecido vivo, constituída por terminações nervosas, vasos, fibroblastos e linfócitos (28). Tem uma função de proteção mas o seu papel principal é regular e manter a homeostasia dentária (5, 28).

3.2 Cárie Dentária

A cárie dentária é uma doença multifatorial, onde muitos fatores estão em jogo, o que faz com que o equilíbrio entre os processos de desmineralização e remineralização seja bastante complexo (30). Esses fatores incluem a presença de bactérias cariogênicas, pH da cavidade oral/pH crítico, disponibilidade de hidratos de carbono fermentáveis, as características do fluxo salivar (capacidade tampão e sua composição), higiene oral, estrutura do esmalte e sua diversidade, tipo de esmalte e presença/estrutura da hidroxiapatite, fluorapatite e outros minerais presentes na cavidade oral (5, 31, 32). Alterações nestes fatores provocam alterações no equilíbrio o que pode desencadear o processo de cárie (32).

A fase aquosa que se encontra em contato com a superfície do esmalte, placa bacteriana e saliva, sofre alterações no seu pH como consequência da fermentação dos hidratos de carbono da dieta realizada pelos microrganismos da placa (9). Quando o pH se encontra em valores baixos, o fenómeno de desmineralização, descalcificação e destruturação das moléculas de hidroxiapatite e fluorapatite da superfície do esmalte inicia-se (9, 31, 33).

Nesse contexto, existem algumas bactérias da placa bacteriana como o *Streptococcus mutans*, *S.sobrinus* e os *lactobacilos* que são acidogênicas, ou seja, no processo de fermentação dos hidratos de carbono, tais como glucose, sacarose, frutose ou amido cozido, vai haver a formação de ácidos como o ácido acético, propiônico e fórmico, podendo estes levarem à dissolução do fosfato de cálcio do esmalte e da dentina (9, 31). De forma a prevenir o aparecimento e desenvolvimento de cáries, nesta etapa o objetivo passa por tentar travar este processo e impedir a eventual formação de uma cavidade. Os ácidos difundem-se através da placa bacteriana e do esmalte, ou dentina quando esta já está exposta, dissociando-se e libertando iões hidrogénio que dissolvem o mineral e por sua vez levam à libertação de cálcio e fosfato pelo mesmo (9).

Quando a desmineralização se prolonga no tempo e de forma repetida, devido à ocorrência de fatores de risco, acumulação de placa e ingestão frequente de hidratos de carbono, ou por falha dos mecanismos de defesa, capacidade tampão da saliva e da placa, acaba por apresentar-se a primeira manifestação clínica de cárie: a mancha branca, onde há uma perda de cerca de 50% do conteúdo mineral original (5, 30). Aparece branca porque o índice de refração muda em comparação com o translúcido do esmalte circundante (5). Com o pH baixo, o fosfato é convertido em formas incompatíveis com a formação de apatite (31). Por outro lado, os iões

hidroxilo combinam-se com os iões ácidos para formar água (3, 10). Na altura em que pH começa a baixar a um ponto em que os cristais de apatite começam a dissolver-se, pode dizer-se que se atingiu o pH crítico (3, 10). Este pH vai depender das concentrações de cálcio e fosfato na saliva, sendo que em termos gerais para a hidroxiapatite o pH crítico situa-se entre 5.2-5.5, enquanto para a fluorapatite ronda as 4.5 unidades (3, 5, 10, 31).

Quando o ácido presente na interface é neutralizado por sistemas tampão, cálcio, fosfato e proteínas existentes na placa e saliva, ocorre uma acumulação de cálcio e fosfato disponíveis para a remineralização, procedendo-se então à formação de novas moléculas de apatite ou fluorapatite através dos iões que se foram libertando durante a descalcificação, como nomeadamente fosfatos, cálcio, hidroxilos e fluoreto. (30).

Tenuda *et al.* (3), estudaram o efeito da placa e da saliva na desmineralização do esmalte. Segundo esse trabalho, 3 a 4 dias de exposição aos açúcares foram suficientes para alterar o biofilme num tipo cariogénico (3). Após 10 dias de exposição contínua, manchas brancas visíveis começaram a surgir. Concluíram que são vários os fatores que podem contribuir para o aparecimento de cárie, como descrito acima (3).

3.3 Flúor e a sua forma química iónica – O ião fluoreto

Numa perspetiva mais histórica, o interesse pelo flúor surgiu de forma peculiar, pois foi necessário relacioná-lo com o aparecimento de efeitos indesejáveis no esmalte dentário, a fluorose dentária, para que se promovesse o interesse e as investigações dos seus benefícios anticárie (34). Desde o século XIX, que se começaram a usar preparações fluoretadas para combater a doença da cárie dentária, apesar das bases científicas serem escassas na altura (34).

Denninger foi um dos primeiros condutores de ensaios clínicos sobre o flúor na segunda metade do século XIX. Ele prescreveu fluoreto de cálcio para as crianças e as gestantes, onde observou efeitos benéficos nos seus dentes (34).

Frederick MacKay, em 1901, introduziu o ião fluoreto nos produtos usados para a higiene oral (34). MacKay observou os habitantes de Colorado Springs, EUA, que tinham os dentes muito escuros (acastanhados) mas sem cáries, devido aos níveis elevados de flúor que se observavam naquela região (14). Esta situação despertou o interesse de MacKay, que pediu ajuda ao Dr. Greene Vardiman Black, um especialista americano em esmalte dentário. Tornou-se

evidente que esta era uma situação localizada, e ocorria em crianças nascidas em determinadas zonas (14). Foi disponibilizado um reservatório alternativo de água, e quando Mackay foi lá examinar novamente o problema, em 1933, este tinha desaparecido (14). Dean, através das suas observações, sugeriu que níveis superiores a 1 ppm de flúor, tinham um efeito significativo na saúde pública, desenvolvendo um índice para as classificar (14, 35).

Os fluoretos fazem parte do grupo dos halógenos, como o fluoreto de sódio (NaF), o monofluorfosfato de sódio (forma ionizável), o fluoreto de estanho e o dinamino fluoreto de prata (36). Em relação ao mecanismo anticárie do fluoreto de sódio, este começa com a libertação de flúor imediatamente durante a escovagem (36, 37). Também é usado para os bochechos, sendo que a sua concentração diária não deve ultrapassar 0.05% (37). Ao contrário, o monofluorfosfato de sódio apenas liberta flúor quando a temperatura aumenta ou então devido a queda do pH (12).

Também o fluoreto de estanho é extremamente eficaz pelas suas capacidades anticárie, e de todos os fluoretos conhecidos é com certeza aquele que apresenta uma semi-vida mais curta (16). Este é muito usado sob a forma de um gel e a concentração que permite uma maior eficácia é de 0.4% (19). Clinicamente não é muito usado devido ao seu sabor metálico, bem como por causa da pigmentação negra que provoca nos dentes (7,19).

Segundo Mei *et al.*, o dinamino fluoreto de prata a 38%, torna o esmalte mais resistente, inibindo a formação de placa e a produção de ácidos dos microrganismos cariogénicos, bem como reduz a população de *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus sp.* (38). O dinamino fluoreto de prata para além de obliterar os canalículos dentinários, também impede a aglutinação de dextranos reduzindo a sua colonização na superfície dos dentes (38). Esta substância também contribui para a obstrução dos túbulos dentinários, dificultando desta forma a difusão dos ácidos e a invasão bacteriana (3). Sabe-se que os tratamentos com fluoretos aumentam a resistência da dentina peritubular e intertubular à desmineralização, impedido desta forma infiltração para zonas mais profundas (38). O dinamino fluoreto de prata penetra a cerca de 100 µm de profundidade, sendo a fluorapatite tão estável que resiste a descalcificação a agentes ácidos ou quelantes (10,38). Um outro mecanismo pelo qual este fluoreto é caracterizado como um cariostático, é devido a ação anti-enzimática da reação entre o dinamino fluoreto de prata e o componente orgânico, onde a proteína dentinária tem a sua resistência aumentada à colagenase e a tripsina (38). Este produto passou a ser um auxiliar na clínica infantil, permitindo o uso de medidas práticas e efetivas no controlo da cárie dentária (38). Também é usado quando estamos

na presença de cáries rompantes, e quando não é possível o tratamento restaurador (3). Segundo alguns autores, este também tem as suas desvantagens, como por exemplo o escurecimento dos dentes, devido ao poder de pigmentação alto pela precipitação da prata que em concentrações altas podem causar irritação pulpar (38) .

Quimicamente, o flúor, F, é o elemento mais eletronegativo, sendo que a sua afinidade eletrónica tem um valor de +328 KJ /mol (36). Quanto mais positiva for a afinidade eletrónica de um elemento, maior é a afinidade de um átomo desse elemento para aceitar um eletrão, ou seja, o anião é muito estável (36). O flúor, como adquire carga negativa, tem maior afinidade para se ligar a iões positivos como o cálcio e o sódio para formar compostos mais estáveis (36). Este encontra-se nos humanos principalmente em tecidos mineralizados como ossos e dentes (10). O paradigma de como é que o flúor previne a cárie dentária advém da linha de pensamento baseado no facto do flúor ter uma elevada afinidade para trocar com o ião hidroxilo na hidroxiapatite, a atração eletrostática é superior entre o Ca^{2+} (ião cálcio) e o F^- do que entre o Ca^{2+} e o OH^- , formando fluorapatite, que é mais estável em meio ácido (39, 36).

A reatividade e toxicidade dos halogéneos em geral diminuem do flúor para o iodo. A ligação F_2 é uma ligação relativamente fraca (36). Tal deve-se ao facto do tamanho pequeno dos átomos de flúor permitir uma grande aproximação dos pares de eletrões não compartilhados em cada um dos átomos de flúor, resultando numa maior repulsão (36). O flúor é um agente oxidante forte, tendo de ser preparado por eletrólise e não por oxidação química dos iões fluoreto (36). O flúor obtém-se através da eletrólise do fluoreto de hidrogénio líquido contendo fluoreto de potássio para aumentar a condutividade (36).

As aplicações dos halógenos e dos seus compostos são muito variadas na indústria, medicina e outras áreas (15). Uma delas é a fluoretação, que consiste em adicionar pequenas quantidades de fluoretos, cerca de 1 ppm em massa, como o fluoreto de sódio à água potável de forma a reduzir a cárie dentária (15, 39).

Existem duas formas de administração de flúor: o sistémico e o tópico (7). O termo sistémico é atribuído pelo facto de este, após ser ingerido, poder atingir os dentes em formação atuando pré-eruptivamente (7). As formas mais comuns de administração sistémica são os comprimidos, fluoretação do sal, leite e açúcar e fluoretação das águas de consumo (3, 14, 40).

No caso do flúor tópico, este não necessita de ser ingerido para ter efeitos na cavidade oral (3, 39). Este tipo de administração é conseguido através das pastas dentífricas e bochechos

sem necessidade de supervisão médica, géis com concentrações a rondar os 970 a 19400 ppm, e vernizes tópicos com necessidade de supervisão médica (35). Mais recentemente, surgiram as pastilhas fluoretadas e dispositivos intraorais que libertam flúor (39). Com estes, atingem-se baixas concentrações durante longos períodos de tempo, que é tanto ou mais importante na sua ação cariostática do que as altas concentrações por curtos períodos de tempo (35). O flúor tópico resulta numa redução adicional da experiência de cárie dentária para além da que é obtida com as fontes sistémicas (3, 19).

Também foi desenvolvido por Xu *et al.* (41), um nanocompósito de fosfato dicálcico anidro, como um material de restauração que pode libertar lentamente níveis elevados de fosfato de cálcio (CaPO_4), requisito para o processo de remineralização (42). Num trabalho recente, os autores incorporaram novas partículas de fluoreto de cálcio, CaF_2 , para desenvolver uma tensão de suporte e onde o fluoreto irá ser libertado para a cavidade oral (42). Neste contexto, irão existir cerca de 10 semanas com uma taxa de libertação de ião fluoreto maior do que tradicional(42).

Segundo Chen *et al.*, os novos tratamentos do esmalte do dente com o laser de dióxido de carbono ou de outra fonte, provoca o encolhimento do cristal de hidroxiapatite, o que irá exigir menos ião fluoreto para fornecer proteção (42).

3.4. Flúor orgânico e flúor inorgânico

O fluoreto incorporado no mineral do esmalte durante o desenvolvimento dos dentes tem pouco efeito sobre o processo de cárie (39, 43). É o fluoreto que está incorporado pós-eruptivamente durante o desafio de cárie, que desempenha um papel mais importante na prevenção (44). A biodisponibilidade do flúor é um fator importante na prevenção da cárie (13). Isto depende da solubilidade do flúor e da sua aderência a superfície do dente (45). São vários os tipos de fluoretos tópicos usados em medicina dentária, temos como exemplo: o fluoreto de sódio, NaF, fluoreto de amina, o monofluorofosfato de sódio, fluoreto de estanho e flúor fosfato acidulado (44). Num estudo recente, foi demonstrado que o fluoreto de sódio, o mais comumente usado, é mais eficaz na prevenção da cárie do que o monofluorofosfato de sódio (13). Em relação ao flúor fosfato acidulado e ao fluoreto de sódio estes têm uma idêntica redução em

episódios de cárie dentária, apesar de ambos formarem camadas de fluoreto de cálcio com diferentes espessuras e morfologias (46).

Uma categoria especial de aplicação tópica de flúor são os fluoretos orgânicos na forma de fluoretos de aminas (44). Sh *et al.*, através dos seus estudos concluiu que estes fluoretos têm um efeito superior aos fluoretos inorgânicos na melhoria da resistência à cárie do esmalte (44). Foi demonstrado, por Arnold *et al.*, que com a escovagem usando o fluoreto de amina os níveis salivares de flúor permaneciam mais elevados 90 min após a escovagem do que com o fluoreto de sódio (16).

O fluoreto de amina aparenta ter um maior efeito anticariogénico por duas razões: presença de flúor e o componente amina, que tem um efeito antiplaca que inibe a adesão bacteriana e, ao mesmo tempo, tem propriedades tensioativas e antiglicolíticas, que permitem a acumulação de flúor próximo da superfície do dente (44).

A propriedade única da superfície ativa fornece o auto alinhamento da parte hidrofóbica para a cavidade oral e da parte hidrofílica para a superfície do dente, que conduz a uma acumulação de flúor perto da superfície do dente (44). Os compostos alifáticos monoamina oferecem proteção ao esmalte contra a descalcificação ácida (16). O resultado final é o aumento da biodisponibilidade do flúor, que desempenha um papel crucial na prevenção de um “deficit” mineral líquido no esmalte devido a cárie (10, 16).

No caso do fluoreto de sódio, que é de natureza inorgânica, este vai reagir com a hidroxiapatite do esmalte formando uma espessa camada de fluoreto de cálcio (44). Esta camada interfere com a difusão do fluoreto, a partir do fluoreto tópico, proporcionando assim uma biodisponibilidade mais baixa de iões fluoreto (44). Outra limitação, é que o catião de sódio não possui nenhuma propriedade profilática para a cárie dentária (44, 47). Estudos feitos por Arnold *et al.*, relatam que a qualidade da remineralização com fluoretos de amina é superior à causada com fluoreto de sódio, devido à lenta libertação de flúor e ao constante nível salivar (16). Em contraste, num estudo feito por Lippert *et al.* (47), foi concluído que o fluoreto de sódio mostrou ter um potencial anticárie melhor quando comparado aos fluoretos de aminas (47).

Arnold *et al.* (16), usando microscopia de luz polarizada concluíram que a camada de esmalte superficial era mais estável após a aplicação de fluoretos de aminas do que após o tratamento com fluoreto de sódio (16). Outro estudo também revelou que fluoretos de aminas podem ter um efeito significativo sobre a remineralização do esmalte (48).

3.5 Mecanismo anticárie do ião fluoreto

O ião fluoreto pode atuar nos tecidos dentários em duas etapas diferentes do desenvolvimento dentário: antes da erupção dos dentes ou então numa etapa pós-eruptiva (3). No período pré-eruptivo a ação do fluoreto envolve essencialmente a sua incorporação na fase de calcificação dos dentes (49). O fluoreto absorvido difunde-se pelo fluido extracelular que banha o órgão de esmalte em desenvolvimento promovendo a formação de moléculas de hidroxifluorapite ou fluorapatite por substituição de iões hidroxilo (OH⁻) (35). Relativamente à ação pós-eruptiva, este efeito está associado ao uso dos fluoretos tópicos (10, 35).

Globalmente, podem definir-se três mecanismos pelos quais o flúor parece exercer a sua função cariostática e que dependem principalmente do ião fluoreto presente no fluido oral, são eles (1, 45, 50, 51):

- Inibição do processo de desmineralização;
- Potenciação do processo de remineralização;
- Inibição da ação da placa bacteriana.

3.5.1. Inibição do processo de desmineralização

Recentemente, tem-se observado que baixas concentrações de fluoreto em solução, até 1 ppm, podem reduzir ou até mesmo inibir a desmineralização do esmalte (27, 52). Foi demonstrado por Rosin-Grget *et al.*, que a inibição da desmineralização é uma função logarítmica da concentração de flúor em solução (10, 27). As concentrações mais elevadas de fluoretos no esmalte são encontradas à superfície, variando de 1000 a 2000 ppm em áreas não fluoretadas, atingindo cerca de 3000 em áreas fluoretadas (2, 14, 15). Sob a zona

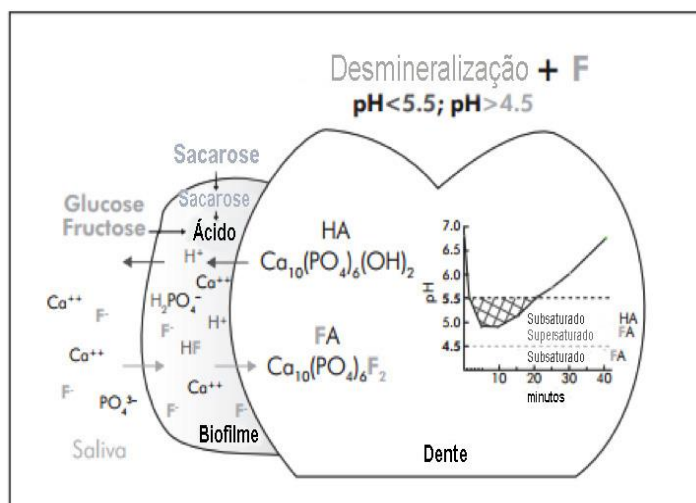


Figura 1-Desmineralização do esmalte na presença de Flúor no biofilme dentário. Açúcares como a glucose, sacarose e frutose, são convertidos em ácidos no biofilme. Quando o pH desce para valores abaixo dos 5.5, há uma subsaturação em relação à HA no biofilme dentário, resultando na dissolução mineral. No entanto, se o pH é superior a 4.5, o fluido do biofilme é supersaturado em FA e há reprecipitação de minerais no esmalte. Adaptado de:(2).

mais superficial do esmalte, os níveis de ião fluoreto variam geralmente entre os 20-100 ppm, dependendo da ingestão de fluoreto durante o desenvolvimento dentário (10, 43, 45). Estes níveis estão muito abaixo daqueles capazes de conferir uma redução expressiva da solubilidade da hidroxiapatite (2, 27). Em termos gerais, para se ter uma proteção significativa do esmalte, ter-se-ia que ter todos os cristais revestidos de fluorapatite (3). Quando o revestimento é apenas parcial as peças não revestidas do cristal vão sofrer dissolução (11).

O ião fluoreto não afeta a acumulação de biofilme, indicado como um fator necessário, nem a produção de ácidos pela exposição aos açúcares, designado como fator determinante, mas irá reduzir quimicamente a perda mineral induzida pela combinação destes dois fatores (3).

O fluoreto presente na superfície do cristal é eficaz contra a dissolução, igualmente, quanto maior for a concentração do ião fluoreto presente no líquido que banha o esmalte, maior é a absorção pelos cristais de apatite carbonatada e maior é a proteção contra a desmineralização (1, 10). Só quando o fluoreto é utilizado no processo de remineralização da apatite carbonatada é que se consegue diminuir a solubilidade dos cristais.(45, 50).

Takagi *et al.*, demonstraram que o fluoreto na solução que circunda os cristais da apatite carbonatada é muito mais eficaz na inibição da desmineralização do que o fluoreto incorporado nos cristais encontrados a nível do esmalte (53). Se o fluoreto estiver presente no fluido da placa no momento em que as bactérias começam a formar ácido, o ião fluoreto irá ser deslocado para o interior da subsuperfície do dente, adsorver-se à superfície do cristal e protegê-lo contra a dissolução ácida (10).

Sabe-se também, por exemplo, que a grande resistência à cárie que é exibida pelos dentes anteriores inferiores deve-se a quantidade iões fosfato e cálcio da saliva que os banha, com maior abundância (35).

3.5.2. Potenciação do processo de remineralização

Segundo Chow, quando o ião fluoreto está presente no fluido da lesão três mecanismos podem ser desenvolvidos (54):

1. Diminuição da solubilidade pela formação da fluorapatite (54);
2. Diminuição da difusão dos íons minerais da lesão, pois quando se tem grandes quantidades de ácidos e de flúor na placa há uma menor quantidade de cálcio e fosfato no fluido da lesão de cárie, pelo que as forças de difusão destes íons são reduzidas, diminuindo a velocidade de desmineralização (54);
3. Interações entre o flúor circundante e o flúor fortemente ligado, em que este pode ser libertado para inibir a desmineralização, servindo também como fonte de flúor circundante (54).

Quando o ião fluoreto está presente durante a troca de íons, quer seja no tecido dentário, na saliva, ou no fluido da placa bacteriana, contribui para a remineralização, seja pela formação de fluorapatite, ou através do fluoreto de cálcio, flúor que está fracamente ligado (2).

No entanto, quanto maior a profundidade da lesão, maior a necessidade de termos maiores concentrações de íons fluoreto, potenciando assim de forma mais efetiva a remineralização (2).

Na presença de apenas uma pequena quantidade de fluoreto, 0.03 a 0.08 ppm, a remineralização é favorecida face à desmineralização (30). O flúor atua como um catalisador aumentando a taxa de hidroxiapatite e formação de hidroxiapatite fluoretada (30). É apenas necessário um minuto de concentração de ião fluoreto para iniciar e manter o processo de remineralização (30). A saliva durante a desmineralização e na presença de elevadas percentagens de cálcio e fosfato é capaz de promover o processo de remineralização (51). O flúor acelera a remineralização, pois adsorve-se à superfície dos cristais atraindo os íons de

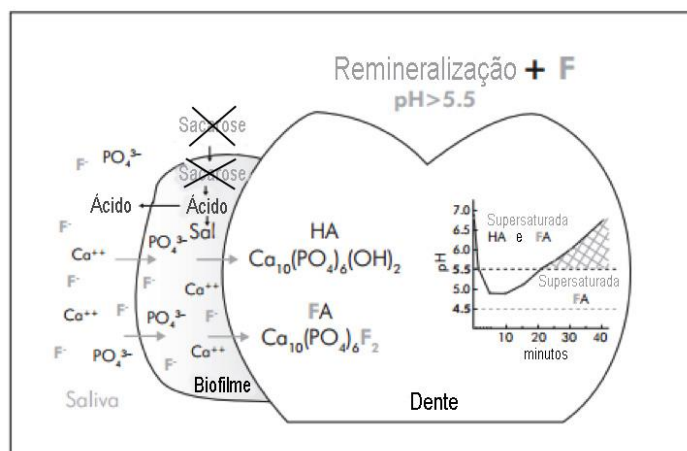


Figura 2 – Remineralização na presença de flúor no biofilme dentário. Após a exposição aos açúcares ter cessado, os ácidos do biofilme são apurados pela saliva e convertidos em sais. Como resultado o pH aumenta, e para valores de 5.5, ou superiores, o biofilme fica supersaturado em HA e FA. Assim o cálcio e o fosfato perdidos são mais eficientemente recuperados se o flúor estiver presente no biofilme. Adaptado de:(2)

cálcio e fosfato, dando origem a um novo mineral com uma composição entre a hidroxiapatite e a fluorapatite (50). Este contém cerca de 30.000 ppm de ião fluoreto e é mais resistente ao ataque dos ácidos, sendo menos solúvel do que, por exemplo, a apatite carbonatada (46).

Uma superfície que já experienciou episódios anteriores de desmineralização/remineralização, só voltará a sofrer novamente desmineralização se os ataques ácidos forem mais fortes e prolongados (1, 11). Segundo alguns autores como Rosin-Grget *et al.*, o teor de flúor no esmalte saudável é geralmente inferior ao que existe, por exemplo, numa lesão inicial de cárie, uma vez que esta segunda já sofreu várias fases de remineralização, tornando-se mais resistente (3, 10, 39). Apesar da quantidade de fluoretos durante as escovagens diárias ser diminuto, isto é compensado pelo número ideal de escovagens necessárias, sendo assim uma vantagem em relação as aplicações tópicas feitas no consultório (12).

Weatherell *et al.* (39), encontraram na superfície de uma lesão branca concentrações de ião fluoreto superiores a 1100 ppm, enquanto na superfície do esmalte saudável foram apenas detetadas 450 ppm (39). Se se prosseguir em direção ao centro da lesão, a concentração de flúor cai para cerca de 150 ppm, tal como em camadas profundas do esmalte, onde a concentração de fluoreto foi de apenas 100 ppm (39).

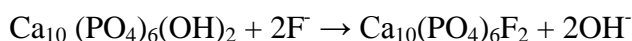
Lussi *et al.*, afirmaram que quando o pH está próximo de 7, baixas concentrações de iões são suficientes para manter o equilíbrio dos tecidos dentários (39, 50) Se o pH cair devido à produção de ácido pela placa, são necessárias maiores concentrações de iões para evitar a dissolução (10). A um pH de cerca de 5,5, a subsaturação começa, ou seja, as concentrações de cálcio e fosfato no fluido da placa não são suficientes para manter o esmalte estável (10). Em contraste, a hidroxifluorapatite e a fluorapatite são capazes de permanecer estáveis em valores de pH mais baixos de cerca de 4,7 (2, 3).

Se o flúor estiver presente no fluido do biofilme, e o pH não for inferior a 4,5, a hidroxiapatite dissolve-se ao mesmo tempo que a fluorapatite (2). O resultado é uma redução na dissolução do esmalte, uma vez que uma certa quantidade de cálcio e fosfato que foi perdido como hidroxiapatite é recuperado sob a forma de fluorapatite (2). Este ganho mineral como fluorapatite durante a descida dos valores de pH não tem sido considerado como uma remineralização, mas sim como uma diminuição na desmineralização, uma vez que o mineral depositado é diferente do perdido (3, 31). Além disso, a fluorapatite é depositada sobre a camada de superfície do esmalte enquanto a hidroxiapatite é dissolvida a partir da subsuperfície (3, 39).

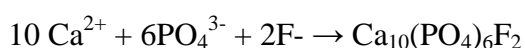
3.5.3. Ação do fluoreto no equilíbrio desmineralização/remineralização

Existem três formas principais da reação dos iões fluoreto com a apatite, são elas (10, 27):

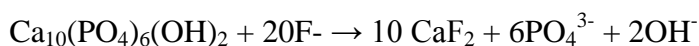
- 1) Troca Iso-iônica de F^- por OH^- da apatite:



- 2) Crescimento de cristais de fluorapatite de soluções supersaturadas:



- 3) Dissolução de apatite com formação de CaF_2 :



As primeiras duas reações referem-se a períodos longos e com concentrações baixas de níveis de fluoreto em solução, entre 0.01 e 10 ppm (27). Pode dizer-se que nestas duas reações o fluoreto está fortemente ligado, uma vez que faz parte da estrutura da apatite (27). Este fluoreto na fase sólida também é conhecido como hidroxifluorapatite (10, 11). Com a consequente adição de mais ião fluoreto, irá haver uma formação significativa de fluoreto de cálcio, processo que requer concentrações que oscilam entre os 100 e os 10.000 ppm de fluoreto (27). Estas concentrações estão presentes em géis, vernizes de uso profissional ou através de pastas e colutórios (1, 27).

Em relação ao fluoreto de cálcio (CaF_2), este atua como um potencial reservatório de flúor, aumentando a remineralização e retardando a desmineralização (27, 46). Segundo Rosin-Grget *et al.*, o fluoreto de cálcio é bastante insolúvel na saliva em pH neutro e pode persistir na superfície do dente por semanas ou meses após a aplicação tópica de flúor (27). A resistência do fluoreto de cálcio é devida muito provavelmente à adsorção de fosfato secundário (HPO_4^{2-}) ao cálcio na superfície dos cristais de fluoreto de cálcio e a proteínas que atuam a pH neutro (11). Quando o pH é inferior, como por exemplo durante um processo de cárie, o fosfato primário dominante será o ião dihidrogeniofosfato ($H_2PO_4^-$) que é incapaz de inibir a dissolução do fluoreto de cálcio (11).

Assim, os iões fluoreto que são libertados durante os desafios cariogénicos são devidos à reduzida concentração de iões fosfato secundário ao pH ácido (11). Este fluoreto é

subsequentemente incorporado em hidroxiapatite através de reações de dissolução/reprecipitação (11). Depois de um ataque de cárie, os glóbulos de fluoreto de cálcio são novamente estabilizados por adsorção de proteínas e fosfato secundário (46).

O fluoreto de cálcio está contaminado com fosfato, não só na sua superfície, mas também dentro do cristal (46). Este fosfato contaminado faz com que o fluoreto de cálcio seja mais solúvel que o fluoreto de cálcio puro, podendo assim libertar flúor a uma taxa maior que o fluoreto de cálcio puro (27). O CaF_2 formado a um pH baixo contém menos quantidade de fosfato interno e tem sido demonstrado que é menos solúvel (46).

Rosin-Grget *et al.*, afirmam que o aumento do tempo de exposição e concentração de fluoreto, a um pH baixo, e cálcio no pré-tratamento provaram ser um meio eficaz de aumentar a deposição de fluoreto de cálcio no esmalte *in vitro* (10).

O fluoreto de cálcio tem uma solubilidade superior à hidroxiapatite e também à fluorapatite, por isso dependendo do fluido da placa e do pH salivar, o fluoreto de cálcio pode ser dissolvido, libertando flúor que irá reagir com o cálcio e o fosfato para formar fluorapatite ou fluoreto de cálcio novamente formado (46). Este forma-se a partir do cálcio libertado da estrutura do dente e com o flúor do produto utilizado (2). O fluoreto de cálcio então formando é considerando um reservatório de iões fluoreto que podem contribuir para a inibição da desmineralização e potenciação da remineralização (39). Este poderá ser formado na superfície do esmalte mas também a uma profundidade que ronda os 30 μm (46). Quanto maior a concentração de flúor do produto e o tempo de exposição e quanto menor for o pH do produto, maior será a formação de fluoreto de cálcio (10, 46).

Ogaard *et al.*, descreveu que a formação do fluoreto de cálcio sobre os tecidos duros dentários depende da: solubilidade do dente, superfície hígida ou desmineralizada, extensão da desmineralização e do tempo de exposição ao flúor, da sua concentração e do pH dos agentes tópicos que transportam o flúor (46). Uma forma de aumentar o potencial anticárie do ião fluoreto passa pelo aumento da concentração de cálcio na placa bacteriana, uma vez que este tem um papel fundamental na retenção do flúor na placa (46).

O CaF_2 pode ser formado na superfície do esmalte intato, em esmalte desmineralizado ou na placa dentária (46). Segundo Tenuda *et al.*, a reatividade do fluoreto em esmalte hígido e em esmalte cariado difere significativamente (55). O esmalte cariado é mais reativo com o fluoreto, ou seja adquire-o mais rapidamente, pois há uma maior porosidade que faz com que haja uma

maior penetração dos íons fluoreto e existe uma maior área para a troca iônica, comparando com o esmalte são (27). É curioso observar que uma camada contínua de partículas de CaF_2 cobrindo o esmalte completamente, protege-o mais eficazmente do que a fluorapatite, porque a solubilidade do fluoreto de cálcio é menos dependente do pH (27). A fluorapatite fornece mais fluoreto sob condições de pH baixo, enquanto o CaF_2 fornece íons fluoreto com pH mais próximo da neutralidade (55).

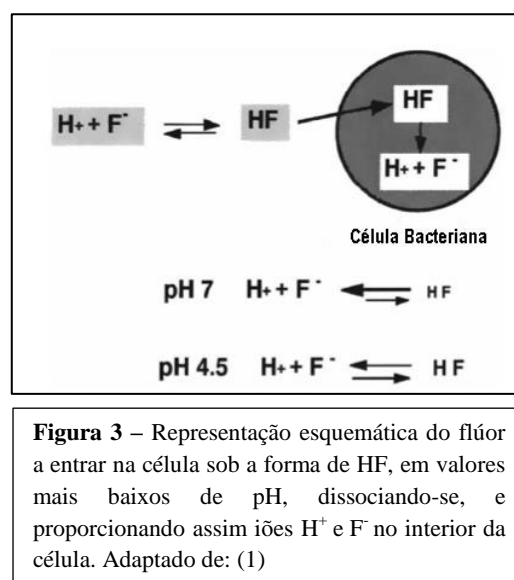
3.5.4. Inibição da ação da placa bacteriana

O flúor exerce o seu efeito sobre as bactérias orais alterando a sua colonização e crescimento e inibindo diretamente enzimas celulares ou aumentando a permeabilidade das membranas celulares a prótons em forma de HF, ácido fluorídrico, que é a solução aquosa do fluoreto de hidrogénio (45, 56). O flúor não consegue atravessar a parede celular nem a membrana na sua forma ionizada, mas pode deslocar-se rapidamente através da parede celular e para dentro das bactérias cariogénicas, sob a forma de HF (57). Uma vez dentro da célula, o HF dissocia-se

em H^+ e F^- devido ao pH interno mais elevado das células (3, 11). Esta difusão continuada e subsequente dissociação leva a uma acumulação de íon fluoreto na célula e à acidificação, ou seja, acumulação de H^+ , do citoplasma (1). Dentro das bactérias, liberta flúor que interfere com a atividade enzimática das mesmas (50).

As evidências atuais indicam que o íon fluoreto tem uma infinidade de efeitos diretos ou indiretos sobre as células bacterianas, podendo mesmo ter uma influência significativa no equilíbrio da produção de ácidos pelos microrganismos da placa dentária (27).

Muitos investigadores tentaram descartar o papel do flúor na atividade metabólica das bactérias, com o fundamento de que somente as grandes concentrações são eficazes e que existem diferenças na população de *Streptococcus mutans* de pessoas que residem em áreas fluoretadas e não fluoretadas. Além disso, o uso de pastas fluoretadas contribuiu em muito para



uma redução da cárie dentária mas não para uma redução do número de *Streptococcus mutans*(10, 58).

Lynch *et al.*(8), concluíram que baixos níveis de placa e flúor salivar, resultante da utilização de 1.500 ppm de flúor nas pastas de dentes, não são suficientes para ter um efeito significativo antimicrobiano nas bactérias da placa (27). Este efeito está dependente de fatores como a concentração de fluoreto e componentes antibacterianos associados, como a amina e estanho, conservantes, tensoativos ou agentes antimicrobianos adicionados para esse fim, tomando como exemplo, os sais de zinco, triclosan, extratos de óleos essenciais (8). É importante realçar que os fluoretos de aminas são bacteriostáticas inibindo o crescimento da placa bacteriana, tendo também um efeito antiglicolítico havendo uma redução na produção dos ácidos (35, 39).

Considerando os efeitos intracelulares do fluoreto, no interior da célula este ião inibe a enolase, que por sua vez irá inibir a glicólise, diminuindo a produção de ácido láctico (10, 39, 51). Embora estes mecanismos tenham sido comprovados de forma fiável em culturas celulares simples, não existe nenhuma prova de que este efeito antimicrobiano do fluoreto contribua para a prevenção das cáries, uma vez que está na cavidade oral em níveis muito baixos para exercer um efeito profilático (45).

O flúor também influencia a extrusão de prótons adenosina trifosfatase ($H^+/ATPase$), o que vai inibir o transporte de iões de flúor (3, 10, 59). A inibição da glicólise não só interfere com a produção de ácidos, bem como com a síntese de glicogénio, o “armazém” de hidratos de carbono que permite à bactéria continuar a produzir ácidos em quantidades reduzidas, após os açúcares serem deglutidos e removidos da cavidade oral por intermédio da saliva (51).

Assim, pode dizer-se que tem uma ação direta sobre as bactérias cariogénicas, atuando como um antimicrobiano, e uma ação indireta pois previne o desenvolvimento de um pH baixo que é favorável às bactérias da placa bacteriana. No entanto, isto só se verifica para concentrações elevadas de flúor (3, 59).

Existem estudos que apoiam a ideia de que o facto de se fazerem pré-tratamentos com compostos fluoretados pode ajudar ou não a adesão microbiana (60). Nesse sentido, verificou-se que alguns catiões de compostos de flúor, estanhoso ou componentes de amina podem prejudicar a colonização bacteriana (60).

Este é um processo que não se verifica muito no ponto de vista clínico, pois exigem concentrações de fluoretos que não estão disponíveis na cavidade oral, sendo que os efeitos do fluoreto na desmineralização/remineralização são mais relevantes (35)

3.6.Efeitos adversos

Uma vez que a exposição aos fluoretos acarreta efeitos indesejáveis, torna-se imprescindível equilibrar os riscos/benefícios do uso do ião fluoreto, pelo que os profissionais de saúde oral não podem ignorar os diversos aspetos relacionados com a toxicologia associada ao mesmo, a fim de poderem usá-lo racionalmente na profilaxia da cárie dentária (21, 24).

3.6.1. Toxicidade aguda

Este tipo de toxicidade ocorre quando são ingeridas grandes quantidades de fluoreto de uma só vez (35). As consequências deste ato podem ser uma irritação gástrica ou levar à morte. Sabe-se que a ingestão de 250 mg de fluoreto provoca o vômito (35). A quantidade de fluoretos considerados letais quando tomados por via oral varia de 35-70 mg de F⁻ por kg de peso corporal. Isto é equivalente a 5-10 g de fluoreto de sódio para um adulto de 70 kg e 1-2 g de fluoreto de sódio para uma criança de 15 kg (22, 39). Existem estudos que apontam que os suplementos de fluoreto poderão estar associados a esta toxicidade aguda. No entanto, esta consequência aparenta depender de muitos fatores, tais como a taxa de absorção do fluoreto e o equilíbrio ácido-base endógeno (22, 39).

A toxicidade aguda provocada pelo ião fluoreto parece resultar numa ação inibitória de alguns sistemas enzimáticos, bem como de uma ação irritativa das mucosas, podendo provocar uma gastroenterite hemorrágica, uma nefrite tóxica aguda e alterações hepáticas (21, 22).

Caso estes fenómenos ocorram deverá ser administrada uma dose endovenosa de glicose, de forma a manter os níveis de glicemia e desta forma evitar o choque. Quando se verifica uma situação de choque deve ser imediatamente administrada uma dose endovenosa de gluconato de cálcio (21).

O doente também deve ser aconselhado a ingerir grandes quantidades de água ou de leite, e deve fazer uma lavagem gástrica, bem como limpar todos os vômitos ou excreções para evitar queimaduras externas (21).

A indução do vômito também pode ser uma medida a ser tomada até 30 minutos após a ingestão do fluoreto, pois passados 30-45 minutos a maior quantidade de fluoreto (cerca de 90%) já se encontra na circulação sanguínea (22).

3.6.2. Toxicidade crónica

Este tipo de toxicidade é causado pela ingestão continuada de pequenas quantidades de fluoreto por longos períodos de tempo (62). A ingestão de água de consumo com mais de 8 ppm de ião fluoreto pode conduzir a um quadro clínico de fluorose esquelética (24). Podem ocorrer alterações ósseas associadas à fluorose esquelética, como a osteosclerose, osteomalacia, osteoporose e formação de exostoses, hipertiroidismo secundário, entre outras alterações patológicas (35). Em concentrações muito elevadas de fluoretos, os estágios 2 e 3 de fluorose esquelética podem surgir, e revelam-se como dor crónica nas articulações, relacionada com a calcificação dos ligamentos, osteosclerose, possível osteoporose dos ossos longos e em casos graves a perda da massa muscular e defeitos neurológicos (21).

Este tipo de toxicidade pode-se apresentar de diversas formas, no entanto a mais comum é o aparecimento da fluorose dentária (63). Atualmente, com os diferentes recursos de fluoreto que estão disponíveis, verifica-se uma maior incidência de casos de fluorose dentária (63). Isto ocorre quando há sobredosagens de suplementos de fluoreto ou então em zonas em que os níveis de fluoreto nas águas de consumo excedem substancialmente 1ppm (15). Neste contexto, deve ter-se em consideração que o limite máximo de níveis de fluoreto na água deverá ser de 0,7 ppm (20).

A fluorose dentária é uma doença endémica em que ocorre um bloqueio da função dos ameloblastos e que se caracteriza por uma hipomineralização do esmalte dentário, que passa a apresentar uma maior porosidade, e que ocorre devido a uma elevada ingestão de flúor no período de formação do dente (63). A escala de Dean e Arnold permite classificar os diversos graus de gravidade da fluorose dentária (35). Num grau mais leve ocorrem pequenas manchas brancas opacas e discretas (35). Em graus mais avançados já se pode observar um esmalte

manchado e/ou estriado (35). Num grau grave, surgem áreas opacas manchadas de amarelo ou castanho escuro (24).

O facto da fluorose dentária ocorrer pode também ser devido a um atraso na hidrólise da amelogenina, que vai conseqüentemente reduzir a velocidade de crescimento dos cristais do esmalte, resultando num esmalte menos mineralizado (21, 24).

O ião fluoreto também poderá aumentar a interação das proteínas com o mineral, sendo então responsável pela retenção das proteínas e pela redução da proteólise do tecido fluoretado (20). A retenção de proteínas induzidas pelo fluoreto pode explicar o crescimento incompleto dos cristais, uma vez que já foi demonstrado que a remoção da matriz é um pré-requisito necessário para o crescimento dos cristais (20). O fenómeno de fluorose dentária parece ocorrer durante o início da fase de maturação da amelogénese, no entanto as altas concentrações de fluoreto que podem acumular-se antes desta fase também contribuem para a gravidade da fluorose (49). Nas formas mais graves de fluorose dentária, a ação cariostática do ião fluoreto desaparece, pois existe uma alteração muito marcada na estrutura do esmalte, não oferecendo resistência à dissolução pelos ácidos (24).

O período crítico de desenvolvimento de fluorose dentária vai desde o nascimento até aos 8 anos de idade. Para os dentes que são considerados mais estéticos, incisivos centrais e laterais, o período mais crítico é desde o nascimento até aos 6 anos de idade (20, 24). Na dentição definitiva, os dentes mais afetados pela fluorose dentária são os pré-molares e os dentes superiores anteriores. Os menos afetados são os incisivos mandibulares (20).

As manifestações de fluorose dentária são muito menos intensas na dentição temporária, pois a mineralização destes dentes dá-se na vida intrauterina e o ião fluoreto nesta fase está presente em quantidades muito pequenas, pois só quantidades pequenas é que conseguem atravessar a placenta (20, 21).

Um estudo recente do National Research Council, concluiu que o ião fluoreto em altas concentrações na água potável pode causar alguma preocupação e por isso mesmo necessita de algum cuidado adicional (15). O fluoreto pode causar neurotoxicidade em animais de laboratório, com implicações em efeitos na aprendizagem e memória. Um estudo experimental recente, onde os neurónios do hipocampo de um rato foram incubados com várias concentrações de fluoreto de sódio, *in vitro*, mostraram a neurotoxicidade associada ao fluoreto (61). No entanto, existe falta de estudos nesta área para os humanos (61).

Num cérebro em desenvolvimento os danos causados pelo fluoreto são muito mais graves e permanentes do que comparando com um cérebro maduro (21, 61). Em 27 estudos publicados ao longo de 22 anos sugerem uma associação inversa entre a associação à alta quantidade de fluoreto e a inteligência infantil (21, 61).

4. Conclusão

A importância de compreender o modo de ação do ião fluoreto tem um papel fundamental para o desenvolvimento de novos produtos e programas de promoção da saúde oral, com o objetivo de prevenir a doença da cárie dentária. O flúor é o agente remineralizante mais comumente usado. O efeito cariostático do ião fluoreto deve-se principalmente à sua capacidade para diminuir a taxa de desmineralização, formando hidroxifluorapatite, e à promoção da remineralização de cáries incipientes. No passado, o efeito cariostático do fluoreto foi atribuído à incorporação de flúor na rede cristalina da hidroxiapatite e à solubilidade reduzida da hidroxiapatite fluoretada. Atualmente, e ao contrário do que se pensava antigamente, o principal meio de prevenção da cárie é através da ação tópica dos fluoretos. A formação intraoral de reservatórios que são capazes de fornecer iões por um período prolongado é crucial para o sucesso dos tratamentos tópicos. O flúor, que é mantido sobre os dentes depois de uma breve exposição tópica, é preservado à custa do fluoreto de cálcio, que liberta flúor quando exposto a um pH mais baixo, que é quando os fluoretos são mais necessários.

Na verdade, o que aparenta ser mais importante para reduzir a solubilidade do esmalte é a atividade do flúor no fluido oral. Sendo assim, os fluoretos devem estar presentes durante toda a vida, mas particularmente no período da erupção dentária. No entanto, ainda não existe consenso entre os investigadores quanto à dose nem ao meio de aporte ideal dos fluoretos. Perante isto, cabe ao médico dentista selecionar e adequar qual o melhor método de flúor a utilizar em cada paciente individualmente, tendo em conta os seus riscos/benefícios, por forma a garantir aos seus pacientes eficácia e segurança nos procedimentos efetuados.

Podemos concluir, reforçando a ideia de que não basta apenas focarmo-nos em medidas preventivas no uso isolado do ião fluoreto, pois isso por si só não é suficiente. Devemos ter um controle dos demais fatores que são necessários para o desenvolvimento da doença de cárie dentária, e ter sempre presente que a efetividade do ião fluoreto não se verifica apenas na prevenção das lesões cariosas mas também no controle daquelas lesões que já estão estabelecidas.

5. Bibliografia

1. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1999;27(1):31-40.
2. Cury JA, Tenuta LM. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Brazilian oral research*. 2009;23 Suppl 1:23-30.
3. Tenuta LM, Cury JA. Fluoride: its role in dentistry. *Brazilian oral research*. 2010;24 Suppl 1:9-17.
4. Cury JA, Tenuta LM, Ribeiro CC, Paes Leme AF. The importance of fluoride dentifrices to the current dental caries prevalence in Brazil. *Brazilian dental journal*. 2004;15(3):167-74.
5. Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, Strafford S, Wood SR, Kirkham J. The chemistry of enamel caries. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2000;11(4):481-95.
6. Christian B, Blinkhorn AS. A review of dental caries in Australian Aboriginal children: the health inequalities perspective. *Rural and remote health*. 2012;12(4):2032.
7. Winter GB. Fluorides in the prevention of caries. *Archives of disease in childhood*. 1983;58(7):485-7.
8. Lynch RJ, Navada R, Walia R. Low-levels of fluoride in plaque and saliva and their effects on the demineralisation and remineralisation of enamel; role of fluoride toothpastes. *International dental journal*. 2004;54(5 Suppl 1):304-9.
9. Featherstone JD, Domejean S. The role of remineralizing and anticaries agents in caries management. *Advances in dental research*. 2012;24(2):28-31.
10. Rosin-Grget K, Peros K, Sutej I, Basic K. The cariostatic mechanisms of fluoride. *Acta medica academica*. 2013;42(2):179-88.
11. Buzalaf MA, Pessan JP, Honorio HM, ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monographs in oral science*. 2011;22:97-114.
12. Moi GP, Tenuta LM, Cury JA. Anticaries potential of a fluoride mouthrinse evaluated in vitro by validated protocols. *Brazilian dental journal*. 2008;19(2):91-6.
13. Ijaz S, Croucher RE, Marinho VC. Systematic reviews of topical fluorides for dental caries: a review of reporting practice. *Caries research*. 2010;44(6):579-92.
14. McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM, Sutton AJ, Chestnutt I, Cooper J, et al. Systematic review of water fluoridation. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;321(7265):855-9.
15. Frazao P, Peres MA, Cury JA. Drinking water quality and fluoride concentration. *Revista de saude publica*. 2011;45(5):964-73.
16. Arnold WH, Dorow A, Langenhorst S, Gintner Z, Banoczy J, Gaengler P. Effect of fluoride toothpastes on enamel demineralization. *BMC oral health*. 2006;6:8.

17. Kusano SC, Tenuta LM, Cury AA, Cury JA. Timing of fluoride toothpaste use and enamel-dentin demineralization. *Brazilian oral research*. 2011;25(5):383-7.
18. Azarpazhooh A, Main PA. Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review. *Journal (Canadian Dental Association)*. 2008;74(1):73-9.
19. Ismail AI, Hasson H. Fluoride supplements, dental caries and fluorosis: a systematic review. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2008;139(11):1457-68.
20. Abanto Alvarez J, Rezende KM, Marocho SM, Alves FB, Celiberti P, Ciamponi AL. Dental fluorosis: exposure, prevention and management. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2009;14(2):E103-7.
21. Dhar V, Bhatnagar M. Physiology and toxicity of fluoride. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*. 2009;20(3):350-5.
22. Whitford GM. Acute toxicity of ingested fluoride. *Monographs in oral science*. 2011;22:66-80.
23. Mehta DN, Shah J. Reversal of dental fluorosis: A clinical study. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2013;4(1):138-44.
24. Denbesten P, Li W. Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. *Monographs in oral science*. 2011;22:81-96.
25. Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *Journal of dental education*. 2001;65(9):896-905.
26. Bronckers AL, Lyaruu DM, DenBesten PK. The impact of fluoride on ameloblasts and the mechanisms of enamel fluorosis. *Journal of dental research*. 2009;88(10):877-93.
27. Rosin-Grget K, Lincir I. Current concept on the anticaries fluoride mechanism of the action. *Collegium antropologicum*. 2001;25(2):703-12.
28. Palmer LC, Newcomb CJ, Kaltz SR, Spoerke ED, Stupp SI. Biomimetic systems for hydroxyapatite mineralization inspired by bone and enamel. *Chemical reviews*. 2008;108(11):4754-83.
29. Chng HK, Ramli HN, Yap AU, Lim CT. Effect of hydrogen peroxide on intertubular dentine. *Journal of dentistry*. 2005;33(5):363-9.
30. Garcia-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2008;139 Suppl:25s-34s.
31. Wang LJ, Tang R, Bonstein T, Bush P, Nancollas GH. Enamel demineralization in primary and permanent teeth. *Journal of dental research*. 2006;85(4):359-63.
32. He J, Eckert R, Pharm T, Simanian MD, Hu C, Yarbrough DK, et al. Novel synthetic antimicrobial peptides against *Streptococcus mutans*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(4):1351-8.

33. Dawes C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? *Journal (Canadian Dental Association)*. 2003;69(11):722-4.
34. Kidd OFE. *Dental Caries - The Disease and Clinical Management*. 1ª ed: Livraria Santos Editora Ltda; 2005 2007.
35. Pereira A. *Cáries Dentárias. Etiologia, Epidemiologia e Prevenção*. 1ª ed. Porto1993.
36. Chang R. *Química 8ª ed*2005 2005.
37. Liu J, Ling JQ, Zhang K, Huo LJ, Ning Y. Effect of sodium fluoride, ampicillin, and chlorhexidine on *Streptococcus mutans* biofilm detachment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(8):4532-5.
38. Mei ML, Li QL, Chu CH, Lo EC, Samaranayake LP. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2013;12:4.
39. Lussi A, Hellwig E, Klimek J. Fluorides - mode of action and recommendations for use. *Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin = Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie = Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia / SSO*. 2012;122(11):1030-42.
40. Banoczy J, Rugg-Gunn A, Woodward M. Milk fluoridation for the prevention of dental caries. *Acta medica academica*. 2013;42(2):156-67.
41. Ling L, Xu X, Choi GY, Billodeaux D, Guo G, Diwan RM. Novel F-releasing composite with improved mechanical properties. *Journal of dental research*. 2009;88(1):83-8.
42. Chen F, Wang D. Novel technologies for the prevention and treatment of dental caries: a patent survey. *Expert opinion on therapeutic patents*. 2010;20(5):681-94.
43. Rugg-Gunn A. Dental caries: strategies to control this preventable disease. *Acta medica academica*. 2013;42(2):117-30.
44. Sh P, Raghu R, Shetty A, Gautham P, Reddy S, Srinivasan R. Effect of organic versus inorganic fluoride on enamel microhardness: An in vitro study. *Journal of conservative dentistry : JCD*. 2013;16(3):203-7.
45. ten Cate JM. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta odontologica Scandinavica*. 1999;57(6):325-9.
46. Ogaard B. CaF₂ formation: cariostatic properties and factors of enhancing the effect. *Caries research*. 2001;35 Suppl 1:40-4.
47. Lippert F, Newby EE, Lynch RJ, Chauhan VK, Schemehorn BR. Laboratory assessment of the anticaries potential of a new dentifrice. *The Journal of clinical dentistry*. 2009;20(2):45-9.
48. Arnold WH, Haase A, Hacklaender J, Gintner Z, Banoczy J, Gaengler P. Effect of pH of amine fluoride containing toothpastes on enamel remineralization in vitro. *BMC oral health*. 2007;7:14.

49. Den Besten PK. Mechanism and timing of fluoride effects on developing enamel. *Journal of public health dentistry*. 1999;59(4):247-51.
50. Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2000;131(7):887-99.
51. Jenkins GN. Review of fluoride research since 1959. *Archives of oral biology*. 1999;44(12):985-92.
52. Brighenti FL, Takeshita EM, Sant'ana Cde O, Buzalaf MA, Delbem AC. Effect of low fluoride acidic dentifrices on dental remineralization. *Brazilian dental journal*. 2013;24(1):35-9.
53. Takagi S, Liao H, Chow LC. Effect of tooth-bound fluoride on enamel demineralization/remineralization in vitro. *Caries research*. 2000;34(4):281-8.
54. Chow LC. Tooth-bound fluoride and dental caries. *Journal of dental research*. 1990;69 Spec No:595-600; discussion 34-6.
55. Tenuta LM, Cerezetti RV, Del Bel Cury AA, Tabchoury CP, Cury JA. Fluoride release from CaF₂ and enamel demineralization. *Journal of dental research*. 2008;87(11):1032-6.
56. Cox SD, Lassiter MO, Miller BS, Doyle RJ. A new mechanism of action of fluoride on streptococci. *Biochimica et biophysica acta*. 1999;1428(2-3):415-23.
57. Breaker RR. New insight on the response of bacteria to fluoride. *Caries research*. 2012;46(1):78-81.
58. Koo H. Strategies to enhance the biological effects of fluoride on dental biofilms. *Advances in dental research*. 2008;20(1):17-21.
59. Davis BA, Raubertas RF, Pearson SK, Bowen WH. The effects of benzoate and fluoride on dental caries in intact and desalivated rats. *Caries research*. 2001;35(5):331-7.
60. Stoodley P, Wefel J, Gieseke A, Debeer D, von Ohle C. Biofilm plaque and hydrodynamic effects on mass transfer, fluoride delivery and caries. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2008;139(9):1182-90.
61. Choi AL, Sun G, Zhang Y, Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Environmental health perspectives*. 2012;120(10):1362-8.
62. Basha MP, Sujitha NS. Chronic fluoride toxicity and myocardial damage: antioxidant offered protection in second generation rats. *Toxicology international*. 2011;18(2):99-104.
63. Levy SM. An update on fluorides and fluorosis. *Journal (Canadian Dental Association)*. 2003;69(5):286-91.

Anexos

A

DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

29/05/2014

Edna Carolina Faria Pereira
O/A Investigador(a)

PARECER
(Entrega do trabalho final de Monografia)



Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pelo(a)
Estudante Edna Cecília Faria PEREIRA
com o título: Mecanismos anticárie do ião fluoreto
está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e
encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

29/05/2014

O(A) Orientador(a)

Mrs. Liduga