

**MECANISMOS BIOLÓGICOS E INFLUÊNCIA
DE FATORES AMBIENTAIS NA FLUROSE
DENTÁRIA E A PARTICIPAÇÃO DO FLÚOR
NA PREVENÇÃO DA CÁRIE.
REVISÃO DE LITERATURA**

**BIOLOGICAL MECHANISMS AND INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL
FACTORS IN THE DENTAL FLUOROSIS. THE ROLE OF FLUORIDE IN THE
CARIES PREVENTION. A LITERATURE REVIEW**

Gerson Francisco de ASSIS
Marília Afonso Rabelo BUZALAF
Flávio Augusto Cardoso de FARIA
José Mauro GRANJEIRO
Sérgio Aparecido TORRES

Professores Doutores do Departamento de Ciências Biológicas da FOB - USP.

Vanessa Soares LARA
Denise Tostes OLIVEIRA

Professoras Doutoradas do Departamento de Estomatologia - Área Patologia da FOB - USP.

O flúor tem uma importante participação na prevenção da cárie dentária, estando disponível principalmente na água de abastecimento. Este íon tem sido associado com a inibição da desmineralização e a aceleração da remineralização durante o processo cariioso. A presença constante do flúor nos fluidos bucais constitui o principal fator na prevenção da cárie. Além disso, tem-se demonstrado que o flúor na placa bacteriana pode inibir a produção de ácidos pelas bactérias cariogênicas. Entretanto, fluorose dentária pode ocorrer se as concentrações de flúor forem excessivas no interior ou nas proximidades do esmalte em formação, durante sua fase de desenvolvimento pré-eruptiva. A fluorose caracteriza-se pelo aumento da porosidade na superfície e subsuperfície do esmalte, resultando em esmalte com aparência opaca. Os efeitos tóxicos do flúor sobre o esmalte em desenvolvimento estão associados com sua influência tanto sobre os ameloblastos, como sobre o estágio de maturação da formação do esmalte. No momento da prescrição de terapia com flúor, os profissionais devem ter conhecimento da exposição total do paciente ao flúor, bem como dos fatores ambientais que podem influenciar a sua absorção e aumentar a incidência e gravidade da fluorose dentária. O objetivo desta revisão é discutir os mecanismos biológicos e a influência dos fatores ambientais na fluorose dentária. A participação do flúor na prevenção da cárie também será discutida, abordando a desmineralização e remineralização dentária e seu efeito inibitório sobre a placa bacteriana.

UNITERMOS: Flúor; Fluorose dentária; Fatores ambientais; Desmineralização; Remineralização.

INTRODUÇÃO

Há mais de cinco décadas o flúor tem sido utilizado na prevenção da cárie dentária, resultando em uma melhora significativa na saúde bucal da população. Levando-se em consideração sua efetividade, custo e frequência de consumo, a fluoretação da água de abastecimento tem sido considerada o melhor método de exposição ao flúor; entretanto outras fontes estão disponíveis como dentifrícios, géis, soluções para bochecho, suplementos na dieta, bem como sucos de frutas, bebidas carbonatadas e leite em pó formulados para amamentação.

Esta maior disponibilidade do flúor tem contribuído para a diminuição significativa da cárie. Entretanto, mesmo em áreas não fluoretadas, tem havido um aumento nos índices de fluorose dentária, que consiste em um distúrbio da formação do esmalte dentário, devido à concentração excessiva de flúor no interior ou nas proximidades deste tecido na sua fase de desenvolvimento pré-eruptiva³⁹.

Após a absorção sistêmica, o flúor se deposita nos tecidos mineralizados do organismo, como ossos e dentes. A concentração de flúor no sangue, durante a ingestão contínua, pode atingir um estado de equilíbrio “aparente”. Este equilíbrio “aparente” decorre da impossibilidade de manter constante a concentração de flúor no sangue quando for interrompida sua ingestão sistêmica⁹.

A intensidade da fluorose dentária depende da concentração de flúor no plasma, a qual está linearmente relacionada à dose absorvida e reflete a diferença entre a ingestão e a excreção. Se o flúor for administrado dentro do padrão considerado ótimo (0,7 ppm no Brasil), em torno de 10% da população desenvolverá a fluorose dentária em um nível clinicamente aceitável. Por outro lado, se a concentração de flúor for superior ao “ótimo”, a intensidade da fluorose aumenta atingindo níveis que afetam a estética e/ou a função dos dentes⁹.

As características clínicas do esmalte dentário afetado pela fluorose variam desde a presença de linhas brancas e finas (periquimácias mais acentuadas) até a presença de dentes completamente brancos e opacos com maior susceptibilidade a fraturas após a erupção. As lesões são bilaterais, simétricas e podem ocorrer tanto na dentição decídua quanto na permanente de forma semelhante. Nos casos mais graves, podem ocorrer alterações pós-eruptivas como depressões devido a perda focal do esmalte externo e/ou manchas castanhas resultantes da adsorção de pigmentos alimentares nas superfícies dentárias comprometidas¹⁴.

Em condições clínicas normais, o esmalte dentário apresenta-se translúcido, devido ao padrão altamente organizado dos cristais de hidroxiapatita dispostos na forma de prismas. Na fluorose dentária, os dentes opacos refletem o grau de porosidade do esmalte dentário (hipomineralização) em virtude do aumento do espaço entre os cristais de hidroxiapatita, preenchido por água e proteínas²⁷.

Em uma dentição completa, excluindo os terceiros molares, o padrão de distribuição da fluorose dentária

demonstra que os primeiros dentes a irromperem, incisivos e primeiros molares permanentes, são menos afetados. Por outro lado, os pré-molares e os segundos molares constituem os grupos dentários mais comprometidos¹⁴.

Embora os estudos clínicos, epidemiológicos e experimentais tenham contribuído para a utilização mais racional do flúor como agente de prevenção de cáries na clínica odontológica, os mecanismos biológicos envolvidos na fluorose dentária ainda não foram completamente estabelecidos.

O objetivo desta revisão é destacar as hipóteses mais recentes relativas aos mecanismos biológicos da fluorose dentária, os fatores ambientais que afetam sua incidência e gravidade, bem como o papel do flúor nos processos de desmineralização e remineralização e prevenção da cárie.

Mecanismos Biológicos da Fluorose Dentária

Formação do esmalte dentário

O esmalte dentário é um tecido altamente mineralizado, cujo produto de secreção é sintetizado por uma célula especializada chamada ameloblasto. Durante sua vida, esta célula de origem epitelial passa por modulações morfológicas e funcionais, definidas em duas principais etapas da formação do esmalte. Na primeira etapa, o ameloblasto apresenta-se colunar alto e, através de sua porção apical designada de processo de Tomes, secreta toda a matriz orgânica programada geneticamente para um determinado dente e comanda o processo inicial de mineralização. Nessa etapa, fica definido o local de deposição dos cristais de hidroxiapatita da matriz prismática e interprismática. Na segunda etapa, o ameloblasto perde o processo de Tomes, diminui em altura e modula-se, ciclicamente, em dois tipos morfológicos diferentes, exercendo a função de maturação do esmalte. O ameloblasto de borda lisa que apresenta a porção apical repleta de microvesículas relacionadas com a reabsorção de água e material orgânico e o ameloblasto de borda em escova que mostra muitas invaginações no plasmalema apical entremeadas por mitocôndrias e associadas à introdução de material inorgânico na matriz^{31,36}.

Ao contrário de outros tecidos mineralizados como o osso, a dentina e o cimento, cujo principal componente orgânico é o colágeno I, na matriz orgânica recém-secretada do esmalte as principais proteínas são as amelogeninas, ricas em prolinas, com pesos moleculares entre 5 e 30 kDa, pouca solubilidade em água e tendência de se agregarem em nível molecular^{30,33}. Outras proteínas estruturais ditas não amelogeninas, como as tuftelinas, as ameloblastinas ou amelinas^{26,31} e as enamelinas representam menos de 10% do produto de secreção³⁷. Além destas, as metaloproteinases e as serina proteinases são algumas das proteínas enzimáticas identificadas na matriz orgânica do esmalte^{29,31}.

Na fase secretora da amelogênese, o ameloblasto ao mesmo tempo que secreta, inicia lentamente o processo de reabsorção, principalmente das amelogeninas, permitindo o início do crescimento dos cristais de hidroxiapatita. Depois

que toda a espessura do esmalte foi sintetizada, inicia-se o processo de sua maturação, onde todas as amelogeninas são enzimaticamente degradadas e seus subprodutos reabsorvidos pelo ameloblasto, permitindo uma gradual expansão lateral e longitudinal dos cristais³¹.

Influência do flúor na formação do esmalte dentário

Várias teorias foram propostas para explicar a fluorose dentária, baseadas principalmente na influência do flúor nas diferentes etapas de formação do esmalte. A maioria dos trabalhos utilizou o incisivo do rato como modelo experimental, pois sendo de crescimento contínuo, mostra num mesmo dente, em qualquer época, todas as fases da vida do ameloblasto³². Embora tenha sido demonstrado *in vitro* que doses tóxicas de flúor promoveram a inibição da proliferação e da diferenciação celulares¹⁸, ainda faltam estudos mais detalhados e específicos a esse respeito. A administração de flúor, em ratos, durante a formação da matriz provoca, no ameloblasto, atrofia da porção distal, dilatação das mitocôndrias, retenção de material de secreção no retículo endoplasmático granular¹⁹, maior acúmulo de vacúolos claros^{19,25,38}, fragmentação do processo de Tomes e desorganização do aspecto morfológico colunar³⁸. Embora algumas dessas alterações também sejam verificadas durante a maturação do esmalte, as principais modificações induzidas pela intoxicação por flúor ocorrem na matriz, como a diminuição do índice de reabsorção extracelular das proteínas¹⁰ e hipomineralização do esmalte²⁷. Provavelmente, o flúor interfere na atividade extracelular das proteinases, necessárias para degradar as amelogeninas, inibindo competitivamente estas enzimas ou formando um composto menos solúvel². Também, o flúor pode alterar o balanço iônico do cálcio, dificultando o crescimento dos cristais do esmalte^{2,27}. A maior dificuldade para a reabsorção da matriz pode ainda estar relacionada com a redução do número de ameloblastos de porção apical lisa, quando expostos a dosagens crônicas de flúor. Somente altas doses de flúor promovem as alterações verificadas na fase de secreção da matriz do esmalte; contudo, na fase de maturação, mesmo as doses baixas podem causá-las. O esmalte secretado é susceptível ao efeito do flúor depois de uma exposição aguda, entretanto, estudos em animais e em humanos tem mostrado que o estágio de transição/início da maturação da formação do esmalte é mais susceptível ao efeito crônico da ingestão do flúor acima de um nível ótimo, principalmente em água de abastecimento¹¹.

Fatores que afetam a incidência e a gravidade da fluorose dentária

A ocorrência e a gravidade da fluorose dentária podem variar entre os diferentes indivíduos e populações, devido à existência de fatores ambientais, fisiológicos, bem como à maior exposição e disponibilidade a diferentes fontes de flúor. Tais fatores, mesmo em comunidades com água não fluoretada, podem resultar em concentrações aumentadas de flúor no fluido corporal, alterando a manifestação individual em resposta aos efeitos tóxicos do flúor em tecidos

mineralizados.

O maior fator ambiental a ser considerado na determinação da concentração ideal de flúor na água de abastecimento de uma comunidade é a média anual das temperaturas máximas diárias, pois o consumo de água está diretamente relacionado com a temperatura. Assim, em países tropicais, a concentração ideal recomendada para a água de abastecimento é de 0,7 ppm de flúor. Hoje, a maioria das residências, escolas e locais públicos nos países desenvolvidos têm dispositivos para o controle da temperatura, o que tem diminuído o consumo de água nos últimos anos. A preferência existe para o consumo de outros tipos de bebidas que podem ou não conter flúor em quantidades variáveis^{1,14}.

Estudos *in vivo* demonstraram que estados sistêmicos de acidose eram acompanhados de fluorose dentária mais grave, quando comparados com estados de alcalose. Os ácidos da dieta, ou de certas drogas (diuréticos), ou decorrentes de certas doenças metabólicas (diabetes *mellitus*, acidose tubular renal) ou respiratórias (doença pulmonar crônica) influenciam o metabolismo do flúor, ou seja, resultam em elevação dos seus níveis nos tecidos duros e moles (retenção de flúor). O flúor é significativamente absorvido quando convertido ao ácido semi-forte não dissociado, ácido fluorídrico (HF), o qual pode atravessar o plasmalema das células epiteliais estomacais e tubulares renais. Assim, conforme o pH urinário torna-se mais ácido, mais flúor é convertido a HF e, dessa maneira, maior é a reabsorção tubular de flúor e menor é a excreção¹.

Um novo fator tem sido associado à maior incidência e gravidade de fluorose dentária em áreas com níveis muito baixos de flúor na água. Indivíduos que moram em altitudes elevadas, de 1500 a 2000m acima do nível do mar, apresentam-se mais susceptíveis aos efeitos tóxicos do flúor no esmalte dentário em desenvolvimento, como observado no leste da África. A razão exata deste fenômeno não está totalmente esclarecida^{1,14,23}.

O hematócrito desses indivíduos é de aproximadamente 74% (o normal é 25 a 35%), o que aumenta, de forma significativa, a viscosidade sanguínea. Provavelmente, isto favorece a diminuição do fluxo sanguíneo e da filtração glomerular, o que poderia explicar, pelo menos em parte, os altos níveis de flúor tecidual e fluorose dentária de moderada a grave¹. Além disso, estes indivíduos apresentam uma alcalose incompletamente compensada e crônica causada por um aumento na velocidade de respiração, induzido pela hipóxia. Antes de prosseguirmos, é importante lembrar que o sistema carbonato(H_2CO_3)/bicarbonato(HCO_3^-) é o principal responsável pela manutenção do pH fisiológico do sangue, segundo a seguinte equação: $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$.

Naqueles indivíduos, o aumento na velocidade de respiração leva a um aumento na concentração de O_2 no sangue e uma concomitante redução na concentração de CO_2 , uma vez que o mesmo é exalado. A fim de manter o equilíbrio, há um favorecimento da conversão de bicarbonato para carbonato e CO_2 , o que diminui a

concentração de H^+ no sangue e eleva seu pH (alcalose). Após várias horas, persistindo a hipóxia, a concentração de HCO_3^- no sangue também diminui, o que leva à redução do bicarbonato filtrado para a urina, resultando em sua acidificação e, conseqüentemente, uma maior retenção de flúor³⁹.

A quantidade e a composição do alimento presente no estômago no momento da ingestão do flúor determinarão a quantidade de absorção. Se o estômago estiver preenchido com alimentos nos quais o flúor possa ser ou já esteja complexado, parte do íon será excretada nas fezes. Ao contrário, a ingestão do flúor no estômago vazio poderá resultar em completa absorção. Outro fator importante, mas pouco estudado, é a presença de quantidades significativas de cálcio na dieta. Este cátion, assim como outros bivalentes ou trivalentes, podem reagir com o flúor formando compostos insolúveis e portanto pobremente absorvíveis. A dieta rica em cálcio ou magnésio está associada com uma menor absorção de flúor¹⁴.

A criança que se alimenta de leite materno (em regiões com água fluoretada ou não) ou leite de vaca recebe doses muito pequenas de flúor, enquanto que aquela amamentada com leite em pó dissolvido na água pode receber doses relativamente altas de flúor desde o nascimento. As fórmulas do leite em pó preparado com água fluoretada podem atingir níveis de flúor, em média, 50 vezes mais altos quando comparados com o leite humano. Outras bebidas e alimentos preparados com água fluoretada têm sido amplamente distribuídos para comunidades fluoretadas e não fluoretadas (efeito halo)¹⁴. Após a ebulição, a água naturalmente fluoretada tem demonstrado níveis até duas vezes maiores de flúor, o que pode aumentar o risco de fluorose dentária entre as populações que utilizam a água fervida para dissolver o leite em pó utilizado na amamentação das crianças, bem como em sopas, arroz e feijão¹⁵.

Em um estudo realizado em 1993, numa região do sul da China, cujo flúor na água de abastecimento estava presente em níveis adequados, foi detectada 46,96% de incidência de fluorose dentária. O índice da fluorose era muito maior entre os indivíduos residentes em áreas, cujo solo é rico em carvão e o mesmo é utilizado como combustível para ser queimado nos fornos durante o cozimento dos alimentos. Nas áreas onde a madeira era usada como combustível, o índice de fluorose era bem menor, sugerindo que a fluorose endêmica nesta região estava relacionada ao conteúdo excessivo de flúor no ar, originado da queima do carvão. Nesse processo de combustão, o flúor insolúvel é convertido a flúor solúvel que permanece como poluente no ar podendo contaminar a água e os alimentos^{7,20}.

Algumas marcas de chá (as folhas propriamente ditas), sucos de uva, (devido ao uso de inseticidas contendo flúor sobre as cascas da fruta) e alguns peixes (em especial o salmão e a sardinha conservados em lata), possuem alto conteúdo de flúor. Em algumas regiões esses alimentos são consumidos diariamente por crianças^{14,24}. A utilização de um artifício culinário (“magadi”) rico em flúor tem sido associada com prevalência aumentada de fluorose dentária

em comunidades africanas. O “magadi” é utilizado para amolecer os alimentos, como certos vegetais e o feijão, diminuindo o tempo necessário para o seu cozimento²¹.

Baseando-se nos diversos fatores que influenciam na incidência da fluorose dentária, os níveis de flúor na água de abastecimento devem ser revistos, não ficando apenas na dependência da temperatura, como proposto há 38 anos atrás, devendo-se considerar outros fatores como a utilização de ar condicionado em grande parte dos locais e residências, a substituição da água por bebidas preparadas (que podem ou não conter flúor), a altitude, a acidose em decorrência de doenças renais e a variedade de fontes de flúor disponíveis. Dessa maneira, os profissionais, ao prescreverem terapia com flúor, devem fazê-lo baseados no conhecimento da exposição total de cada paciente ao flúor e da necessidade ou não de suplementação.

Participação do flúor na desmineralização e na remineralização do esmalte dentário

O conteúdo mineral do esmalte dentário é constituído por cristais de hidroxiapatita, que se acham distribuídos de modo a formar os prismas de esmalte. Entre estes prismas, encontram-se lacunas chamadas espaços interprismáticos, por onde circula o fluido do esmalte. Desta maneira, existem verdadeiras vias de circulação deste fluido, estabelecendo-se uma pressão de difusão do esmalte para a saliva e vice-versa. Toda vez que houver a produção de ácidos, em especial o ácido láctico, decorrente do metabolismo bacteriano, ocorrerá a saída de íons cálcio (Ca^{2+}) e fosfato (PO_4^{3-}) dos cristais de hidroxiapatita. Assim, teremos um aumento das concentrações destes íons no fluido do esmalte e, por difusão, haverá a tendência destes íons deixarem o esmalte e se difundirem para a saliva. Estamos diante de uma **desmineralização**. Por outro lado, quando cessa o desafio cariogênico, no momento em que a concentração de Ca^{2+} e PO_4^{3-} na saliva for maior que a do fluido do esmalte, o fluxo de íons dá-se no sentido contrário, ou seja, da saliva para o esmalte. Neste caso, teremos uma **remineralização**. Quando existe uma concentração de flúor em torno de 1 ppm no ambiente, o mesmo atua como catalisador do processo, e teremos a remineralização acelerada em aproximadamente 5 vezes⁶.

ARENDS; CHRISTOFFERSEN³ (1990) estabeleceram a seguinte nomenclatura para o flúor presente em diferentes locais da estrutura dentária e/ou fluidos circundantes (Figura 1):

- **Fa**: íon flúor adsorvido aos cristalitos do esmalte, também chamado de fracamente ligado.
- **Fl**: íon flúor presente em solução no interior do esmalte.
- **Fs**: íon flúor presente no interior dos cristalitos do esmalte, ou seja, na fase sólida, também chamado de fortemente ligado.
- **Fo**: íon flúor presente externamente, nas soluções que circundam o esmalte (saliva ou fluido da placa)³.

A presença de **Fs** na fase sólida do esmalte, mesmo em níveis muito elevados, não é diretamente responsável pelo

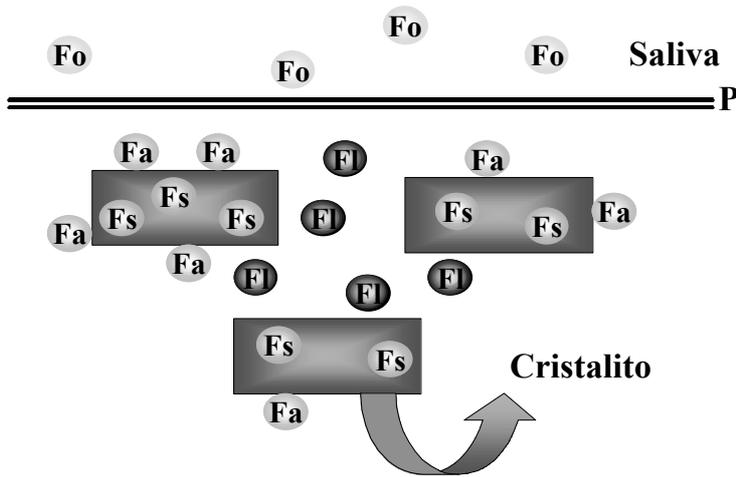


FIGURA 1 - Indicação esquemática do íon flúor no interior e ao redor dos cristalitos do esmalte, bem como na saliva (Adaptado de Arends e Christoffersen³, 1990)

seu efeito preventivo, ficando latente até que exposto devido à dissolução do cristalito. Acredita-se que o **Fa** seja o principal responsável pela prevenção de cáries no esmalte. Durante o processo de remineralização, a presença de **FI** é importante para que sejam mantidos valores elevados de **Fa** nos cristalitos em crescimento. Porém, se o **Fa** está no nível máximo, um aumento no **FI** não leva a mais adsorção. Aplicações freqüentes de pequenas doses são mais efetivas que aplicações de altas doses mais espaçadas, porque os níveis de **FI** e **Fa** são mantidos elevados com aplicações freqüentes³.

Se no momento de desafio cariogênico houver **FI**, o mesmo vai catalisar a redeposição dos íons recém-liberados dos cristalitos, antes mesmo que eles deixem o esmalte. Por

isto, é importante a presença constante de **FI**, ainda que em baixos níveis, para inibir a desmineralização e acelerar a remineralização³.

A adsorção resulta de um equilíbrio dinâmico entre o **FI** e a superfície do cristal. Isto implica que quando os íons flúor não estão adsorvidos a uma dada região da superfície do cristal, pode haver uma dissolução local (Figura 2). Ocorre inibição total da dissolução somente quando a solução se torna saturada com respeito à fluorapatita (FAP) e a composição superficial do cristal é próxima de FAP (100% de adsorção). O **Fa** em uma única camada circundando o cristalito do esmalte inibe a dissolução, pois transforma parcialmente a superfície do esmalte em FAP. Se ocorre uma adsorção parcial, com a solução subsaturada com relação à FAP, os cristalitos ainda podem se dissolver durante um ataque da cárie, dependendo do grau de subsaturação⁸.

Sabe-se que a inibição da desmineralização da HAP *in vitro* é uma função logarítmica da concentração de flúor em solução. As implicações clínicas disto são que o simples aumento das concentrações de flúor não necessariamente irá aumentar os benefícios cariostáticos, ou seja, um aumento da concentração de flúor na solução de tratamento não significa um efeito maior diretamente proporcional¹³.

Efeito do Flúor sobre as bactérias

A concentração total de flúor na placa está em torno de 5-10 mg/kg (ppm) de peso úmido³⁴, sendo 95% presente intracelularmente na forma ligada^{17,35}, que poderia ser liberado com a queda do pH da placa, atingindo concentrações que inibiriam a fermentação^{4,12}. Entretanto, mesmo se todo o flúor presente na placa fosse liberado durante a fermentação, sua concentração no fluido da placa dificilmente excederia 1 mM (23ppm) e diminuiria rapidamente, levando a uma inibição bacteriana por um período muito curto³⁴.

As doses de flúor necessárias para matar estreptococos bucais *in vitro* estão entre 3680 e 7130 ppm²². Em concentrações relativamente altas, o flúor pode reduzir populações de microorganismos *in vivo*, incluindo *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces viscosus* e *Actinomyces naeslundii*^{28,40}. Entretanto, quando o flúor é aplicado em baixas concentrações, não elimina populações, mas reduz o metabolismo de carboidratos e, conseqüentemente, a capacidade dos microorganismos da placa produzirem ácidos, o que, junto com seus efeitos sobre a estrutura dentária, leva a uma redução de cáries⁵.

Esta redução na produção de ácidos induzida pelo flúor é multifatorial. O flúor, inicialmente, penetra na bactéria na forma de HF devido a uma diferença de pH transmembrana (gradiente de pH),

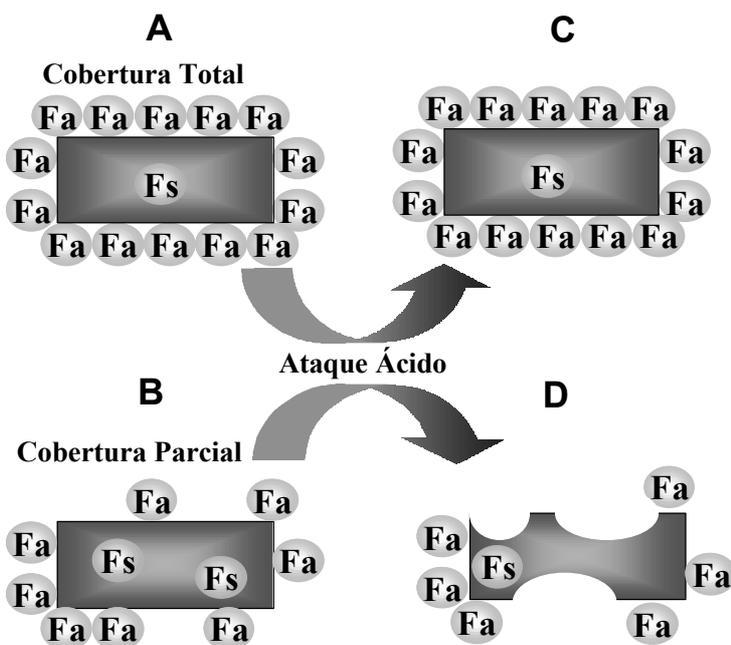


FIGURA 2 - Representação esquemática do efeito do Fa. A, cobertura total; B, cobertura parcial; C, cobertura total após ataque ácido e D, cobertura parcial após ataque ácido (Adaptado de Arends e Christoffersen³, 1990)

gerado apenas por células metabolicamente ativas. No citoplasma da bactéria, mais alcalino, o HF se dissocia em íons hidrogênio (H^+) e flúor (F^-) e, se o processo continuar, o acúmulo de prótons acidifica o citoplasma, reduzindo não só o gradiente de prótons, mas também a atividade enzimática bacteriana como um todo. O colapso no gradiente de prótons transmembrana, por sua vez, reduz a capacidade da célula de transportar solutos, inclusive açúcares, que seriam transportados para o seu interior através de uma proteína carregadora, contra um gradiente de concentração. Especificamente, o flúor inibe a enolase, uma enzima da via glicolítica que converte 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato (PEP). A pequena produção de PEP resulta numa inibição do transporte de açúcares através do sistema fosfotransferase, pelo qual o açúcar recebe o fosfato a partir do PEP, e também na diminuição na síntese de ATP. A diminuição do ATP disponível resulta na inibição da bomba de prótons transmembrana ($H^+/ATPase$), envolvida na geração de gradientes de prótons através da extrusão de prótons da célula às expensas de ATP (Figura 3)¹⁶.

Apesar destes efeitos conhecidos na célula bacteriana, não existe consenso se os efeitos antibacterianos do flúor contribuiriam para os seus efeitos anticariogênicos, uma vez que a concentração de íon flúor na saliva (0,01 a 0,05 ppm) é insuficiente para inibir a atividade enzimática da enolase. A solução desta questão requereria novas informações acerca da natureza e concentração do flúor na placa, dos níveis mínimos de flúor necessários para produzir efeito anticariogênico e influência da integridade celular na incorporação e acúmulo de flúor¹⁶.

ABSTRACT

Fluoride has played a significant role in the caries prevention and water fluoridation is the preferred method of delivery. Fluoride has been shown to inhibit demineralization and enhance remineralization during the carious process. The frequency of fluoride presence in the oral fluids is a strong factor in cariostasis. In addition, fluoride in plaque is also known to inhibit acid production by cariogenic bacteria. However, enamel fluorosis may occur when fluoride concentrations in or in vicinity of the forming enamel are excessive during its pre-eruptive development. Dental fluorosis reflects an increasing porosity of the surface and subsurface enamel, causing the enamel to appear opaque. The toxic effects of fluoride on enamel development are associated with its influence on both the ameloblasts and on the maturation stage of enamel formation. Practitioners should prescribe fluoride therapy based on an understanding of patients' total exposure to fluoride. On the other hand, it is very important to know environmental factors that may influence the fluoride absorption and increase the incidence and severity of dental

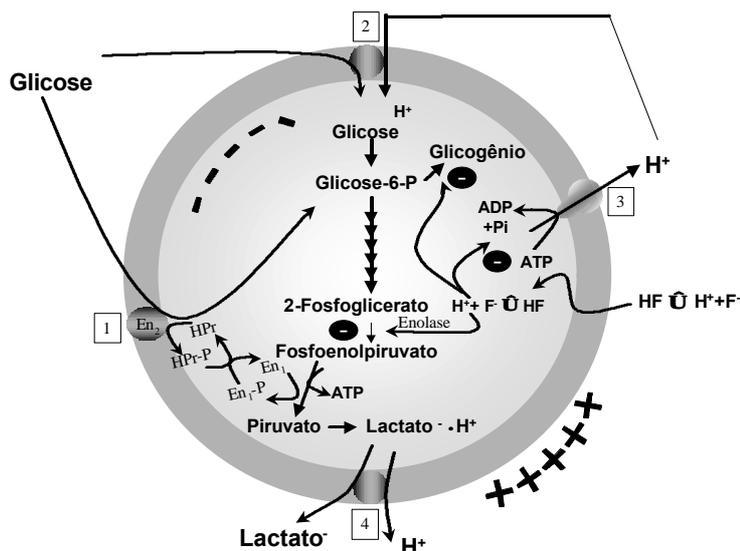


FIGURA 3 - Reações essenciais envolvidas no metabolismo de carboidratos de bactérias sacarolíticas orais. (1) transporte de açúcar via sistema PEP fosfotransferase; (2) entrada de açúcar através do sistema de transporte associado à força próton motriz; (3) saída de H^+ via bomba $H^+/ATPase$; (4) transportador $H^+/Lactato$ para o meio externo. O íon flúor interage diretamente com a enolase e bomba $H^+/ATPase$ (Adaptado de Hamilton¹⁶, 1990)

fluorosis. The purpose of this review is to discuss the biological mechanisms and influence environmental factors in the dental fluorosis. The role of fluoride in the caries prevention is also discussed in special the dental demineralization and remineralization and its inhibitory effect on cariogenic bacteria of the dental plaque.

Uniterms: Fluoride; Dental fluorosis; Environmental factors; Demineralization; Remineralization.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANGMAR-MANSSON, B.; WHITFORD, G.M. Environmental and physiological factors affecting dental fluorosis. *J. dent. Res.*, v.69, p.706-13, 1990. Special Issue
2. AOBA, T. Strategies for improving the assessment of dental fluorosis: focus on chemical and biochemical aspects. *Adv. dent. Res.*, v.8, n.1, p.66-74, 1994.
3. ARENDS, J.; CHRISTOFFERSEN, J. Nature and role of loosely bound fluoride in dental caries. *J. dent. Res.*, v.69, p.601-5, 1990. Special Issue
4. BIRKELAND, J.M.; CHARLTON, G. Effect of pH on the fluoride ion activity of plaque. *Caries Res.*, v.10, p.72-80, 1976.
5. BOWDEN, G.H.W. Effects of fluoride on the microbial ecology of dental plaque. *J. dent. Res.*, v.69, p.653-9, 1990. Special Issue
6. BUZALAF, M.A.R. *Bioquímica do Flúor - manual didático*.

- Bauru, FOB-USP, 1996.
7. CHEN, Y. *et al.* Air pollution-type fluorosis in the region of Pingxiang, Jiangxi, people of China. **Arch. Environ. Health**, v.48, n.4, p.246-9, 1993.
 8. CHRISTOFFERSEN, M.R.; CHRISTOFFERSEN, J.; ARENDS, J. Kinetics of dissolution of calcium hydroxyapatite. VII. The effect of fluoride ions. **J. Crystal Growth**, v.67, p.107-14, 1984.
 9. CURY, J. Metabolismo e Mecanismos de Ação do Fluoreto. In: BARATIERI, L.N. *et al.* **Dentística: procedimentos preventivos e restauradores**. 2 ed. Rio de Janeiro, Quintessence, 1992.
 10. DenBESTEN, P.K. Effects of fluoride on protein secretion and removal during enamel development in the rat. **J. dent. Res.**, v.65, p.1272-7, 1986.
 11. DenBESTEN, P.K.; CRENSHAW, M.A.; WILSON, M.H. Changes in the fluoride-induced modulation of maturation stage ameloblasts of rats. **J. dent. Res.**, v.64, p.1365-70, 1985.
 12. DODDS, M.W.J.; EDGAR, W.M. The relationship between plaque pH, plaque acid anion profiles, and oral carbohydrate retention after ingestion of several "reference foods" by human subjects. **J. dent. Res.**, v.67, p.861-5, 1988.
 13. FEATHERSTONE, J.D.B. *et al.* Dependence of in vitro demineralization of apatite and remineralization of dental enamel on fluoride concentration. **J. dent. Res.**, v.69, p.620-5, 1990. Special Issue
 14. FEJERSKOV, O. *et al.* **Fluorose dentária – um manual para profissionais da saúde**. São Paulo, Editora Santos, 1994.
 15. GRIMALDO, M. *et al.* Endemic fluorosis in San Luis Potosi, Mexico - I. Identification of risk factors associated with human exposure to fluoride. **Environ. Res.**, v.68, n.1, p.25-30, 1995.
 16. HAMILTON, I.R. Biochemical effects of fluoride on oral bacteria. **J. dent. Res.**, v.69, p.660-7, 1990. Special Issue
 17. KASHKET, S.; BUNICK, F.J. Binding of fluoride in oral streptococci. **Arch. Oral Biol.**, v.23, p.993-6, 1978.
 18. KERLEY, M.A.; KOLLAR, E.J. Regeneration of tooth development *in vitro* following fluoride treatment. **Amer. J. Anat.**, v.149, p.181-96, 1977.
 19. KRUGER, B.J. Ultrastructural changes in ameloblasts from fluoride treated rats. **Arch. oral Biol.**, v.13, p.969-77, 1968.
 20. LIAN-FANG, W.; JIAN-ZHONG, H. Outline of control practice of endemic fluorosis in China. **Soc. Sci. Med.**, v.41, n.8, p.1191-5, 1995.
 21. MABELYA, L.; KONIG, K.G.; HELDERMAN, W.H.V.P. Dental fluorosis, altitude, and associated dietary factors. **Caries Res.**, v.26, p.65-7, 1992.
 22. MALTZ, M.; EMILSON, C.G. Susceptibility of oral bacteria to various fluoride salts. **J. dent. Res.**, v.61, p.786-90, 1982.
 23. MANJI, F.; BAELUM, V.; FEJERSKOV, O. Fluoride, altitude and dental fluorosis. **Caries Res.**, v.20, p.473-80, 1986.
 24. MOLLER, I.J. Fluorides and dental fluorosis. **World Health Organization, Regional Office for Europe**, v.32, n.2, Copenhagen.
 25. OLIVEIRA, D.T. **Efeito crônico do flúor no esmalte e nos ameloblastos secretores de incisivos de ratos**. Piracicaba, 1988. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas.
 26. ROBINSON, C. *et al.* The developing enamel matrix: nature and function. **Eur. J. Oral Sci.**, v.106, p.282-91, 1998. supplement 1.
 27. ROBINSON, C.; KIRKHAM, J. The effect of fluoride on the developing mineralized tissues. **J. dent. Res.**, v.69, p.685-691, 1990. Special Issue
 28. SCHAEKEN, M.J.M. *et al.* Effects of highly concentrated stannous fluoride and chlorhexidine regimens on human dental plaque flora. **J. dent. Res.**, v.65, p.57-61, 1986.
 29. SIMMER, J.P. *et al.* Purification, characterization and cloning of enamel matrix serine proteinase. **J. dent. Res.**, v.77, p.377-86, 1998.
 30. SIMMER, J.P.; FINCHAM, A.G. Molecular mechanisms of dental enamel formation. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, v.6, p.84-108, 1995.
 31. SMITH, C.E. Cellular and chemical events during enamel maturation. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, v.9, n.2, p.128-61, 1998.
 32. SMITH, C.E.; NANJI, A. A method for sampling the stages of amelogenesis on mandibular rat incisors using the molars as a reference for dissection. **Anat. Rec.**, v.225, p.257-66, 1989.
 33. SMITH, C.E.; NANJI, A. Protein dynamics of amelogenesis. **Anat. Rec.**, v.245, p.186-207, 1996.
 34. TATEVOSSIAN, A. Fluoride in dental plaque and its effects. **J. dent. Res.**, v.69, p.645-52, 1990. Special Issue
 35. TATEVOSSIAN, A.; GOULD, O.T. The composition of the aqueous phase in human dental plaque. **Arch. Oral Biol.**, v.21, p.319-23, 1976.
 36. TEN CATE, A.R. **Oral histology - development, structure and function**. 5 ed. Toronto, Mosby, 1998.
 37. TERMINE, J.D. *et al.* Properties of dissociatively extracted fetal tooth matrix proteins. I Principal molecular species in developing bovine enamel. **J. Biol. Chem.**, v.255, p.9760-8, 1980.
 38. WALTON, R.E.; EISENMANN, D.R. Ultrastructural examination of various stages of amelogenesis in the rat following parenteral fluoride administration. **Arch. oral Biol.**, v.19, p.171-82, 1974.
 39. WHITFORD, G.M. Determinants and mechanisms of enamel fluorosis. **Ciba Found Symp.**, v.205, n.205, p.226-41, 1997.
 40. YOON, N.A.; BERRY, C.W. The antimicrobial effect of fluoride

(acidulated phosphate, sodium and stannous) on
Actinomyces viscosus. **J. dent. Res.**, v.58, p.1824-9, 1979.