

# O poder antimicrobiano do flúor

## Fluoride antimicrobial power

Mariane CARDOSO\*

Claudina REIS\*\*

Ana Claudina SERRATINE\*\*\*

\*Doutoranda em Odontologia, área de concentração Odontopediatria, pela Univ. Federal de Santa Catarina

\*\*Graduação na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina

\*\*\*Doutora em Odontologia, área de concentração Odontopediatria pela Univ. Federal de Santa Catarina

### RELEVÂNCIA CLÍNICA

O uso de fluoreto de sódio na concentração de 1,23% é bastante comum na clínica diária. A principal indicação do seu uso é no processo DESXRE, mesmo sabendo-se que o fluoreto de sódio em altas concentrações também pode apresentar ação antimicrobiana.

### RESUMO

O objetivo deste trabalho foi, através de uma revisão de literatura, explicar como se processa a ação antimicrobiana do flúor fosfato acidulado a 1,23% sobre os *Streptococcus mutans* além de justificar o seu uso na forma acidulada. O produto do metabolismo da glicose (via glicolítica) é ATP e ácido láctico e, este último, é transportado para o meio externo para manter a homeostase do pH citoplasmático da bactéria. A presença do flúor em grandes concentrações inibe a enzima enolase (metabolismo da glicose) e reduz a produção de ácido láctico. O uso do flúor fosfato acidulado é justificado pelo seu maior potencial tóxico sobre a bactéria devido ao pH baixo proporcionado no meio extracelular. Em conclusão, o flúor fosfato acidulado reduz a capacidade acidúrica da bactéria além de apresentar maior potencial tóxico para a mesma.

### PALAVRAS-CHAVE

Flúor; *Streptococcus mutans*; metabolismo

### INTRODUÇÃO

Cada vez mais a prevenção faz parte do cotidiano do cirurgião-dentista, não só do odontopediatra, mas também do clínico geral. Dentre os procedimentos executados em consultas de retorno ou controle, a aplicação tópica de flúor fosfato acidulado a 1,23% em crianças, adolescentes e adultos é freqüente.

Apesar de corriqueiro, poucos cirurgiões-dentistas conhecem o mecanismo de ação deste flúor o qual, além de agir na DESXRE, também apresenta poder antimicrobiano sobre os *Streptococcus mutans*.

A literatura apresenta poucos relatos a respeito do mecanismo antimicrobiano que, quando é relatado, é de forma complexa e confusa para a maioria dos clínicos. Portanto, este trabalho tem por objetivo, por meio de uma revisão de literatura, explicar de maneira simples e científica, como se processa a ação antimicrobiana do flúor fosfato acidulado a 1,23% sobre os *Streptococcus mutans* além de justificar seu uso na forma acidulada.

### REVISÃO DE LITERATURA

#### Mecanismo da cárie

O flúor tem sua eficácia mais do que comprovada na ação DESXRE na remineralização do esmalte prevenindo e, muitas vezes, tratando a doença cárie. A cárie ocorre devido à presença de ácido láctico no meio bucal que é excretado por bactérias, como produto do metabolismo de carboidratos. Dentre os diversos tipos de carboidratos, a sacarose tem sido implicada, significativamente, com o desenvolvimento da doença cárie. Estudos mostram que a sacarose causa 5 a 8 vezes mais destruição dental que outros carboidratos (Loesche<sup>8</sup>, 1993).

O que faz um alimento ser mais ou menos cariogênico é a biodisponibilidade, isto é, para que o carboidrato seja indutor de cárie, têm que ser fermentado pelos microrganismos da placa dentária durante o tempo de trânsito na boca.

As enzimas necessárias para o metabolismo da sacarose são produzidas por espécies de bactérias acidúricas e acidogênicas, dentre as quais o *Streptococcus mutans*. Além de usar a sacarose para obter sua energia, a bactéria (*S. mutans*) ainda utiliza-a para predominar na placa supra gengival, empregando os sistemas enzimáticos da glicosiltransferase, fructosiltransferase, invertase e fosfotransferase (Loesche<sup>8</sup>, 1993; Loesche<sup>9</sup>, 1986).



**Fosfotransferase**

A fosfotransferase é o principal sistema de transporte ativo de açúcar pela membrana citoplasmática de importantes bactérias orais acidogênicas tais como *Streptococcus*, *Actinomyces* e *Lactobacillus*. A glicose bem como a frutose e a sacarose, unem-se a enzima do sistema fosfotransferase (sistema enzimático utilizado por todas as bactérias fermentadoras de açúcares) e assim são transportados para o meio intracelular. O transporte ocorre pela associação da enzima 1 (Enz I) com uma proteína (HPr), ambas presentes no meio intracelular, ao mesmo tempo em que há a associação de outra enzima (Enz II) com a glicose no meio extracelular, o que pode ser observado na figura 1 (Loesche<sup>8</sup>, 1993; Loesche<sup>9</sup>, 1986; Jenkins<sup>4</sup>, 1999).

A Enz I interage com a Enz II, responsável pelo transporte da glicose, formando assim, o açúcar fosforilado que é liberado no interior da bactéria. Tanto a HPr como a enzima ligada à membrana, são recompostas de modo que entram numa nova cadeia de reação cíclica (Loesche<sup>8</sup>, 1993; Loesche<sup>9</sup>, 1986; Jenkins<sup>4</sup>, 1999).

**Via glicolítica**

A via glicolítica (Figura 2) é o metabolismo da molécula de glicose transportada para o interior da célula. Uma vez no interior da bactéria, a glicose é transformada em glicogênio (reserva de energia) ou fosfoglicerato. O fosfoglicerato sob ação da enzima **enolase**, é transformado em fosfoenolpiruvato o qual resultará em ácido pirúvico (piruvato) e 4 ATP (Loesche<sup>8</sup>, 1993; Loesche<sup>9</sup>, 1986; Jenkins<sup>4</sup>, 1999). Este mecanismo é idêntico para todas as bactérias fermentadoras de açúcares.

Dos 4 ATPs formados dois são utilizados na própria via glicolítica. Os outros 2 ATPs têm suas moléculas quebradas, formando ADP e fósforo. O ADP tem sua energia utilizada tanto pelo sistema fosfotransferase quanto para o transporte de prótons (H<sup>+</sup>) para o meio extracelular pela chamada **força motriz do próton** (Figura 4). Quando o produto final for o **piruvato**, a via glicolítica continua até a formação de ácido láctico, o qual é transportado para o meio extracelular (Figura 3) junto com prótons (H<sup>+</sup>), em um processo denominado de **efluxo do produto final** (Loesche<sup>8</sup>, 1993; Loesche<sup>9</sup>, 1986; Tortora et al.<sup>20</sup>, 2000).

Algumas bactérias incluindo os *Streptococcus mutans*, apresentam 2 vias de fermentação, o que dependerá da quantidade de glicose disponível no meio externo.

O **efluxo do produto final** e a **força motriz do próton** são processos importantes para bactérias como *Streptococcus mutans* que não tem o sistema de transporte de elétrons em sua membrana. Estas reações contribuem significativamente para a conservação de energia metabólica da bactéria e, para a manutenção da homeostase do pH citoplasmático. Quando o pH do meio externo da bactéria reduz, o meio intracelular se mantém neutro através do bombardeamento de prótons para o meio extracelular, através do **efluxo do produto final** (H<sup>+</sup>/ácido láctico) e da **força motriz do próton** (H<sup>+</sup>/ADP; Figuras 3 e 4), caracterizando a propriedade acidúrica da bactéria, isto é, capacidade de sobreviver e multiplicar em meio ácido (Loesche<sup>9</sup>, 1986; Marquis<sup>11</sup>, 1995; Thylstrup & Fejerskov<sup>18</sup>, 1995; Jenkins<sup>4</sup>, 1999).

**Ação antimicrobiana do flúor**

O flúor interfere no metabolismo em múltiplas áreas no interior da célula (Riep et al.<sup>13</sup>, 1999; Marquis<sup>11</sup>, 1995), sendo a principal delas sobre a enzima **enolase**. Ao inibir a ação da

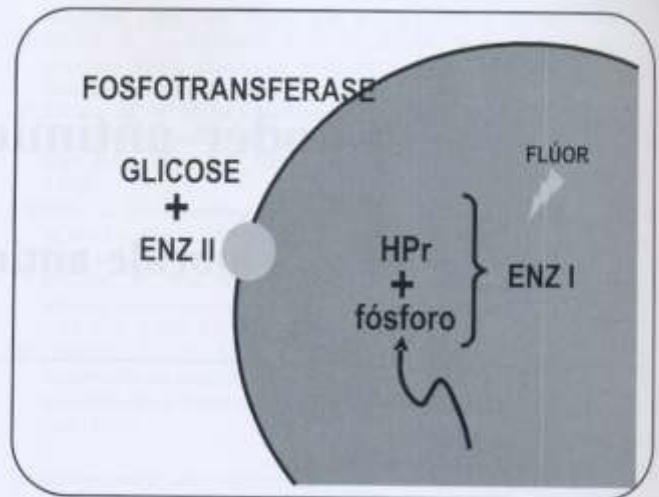


Figura 1 - Esquema do sistema da fosfotransferase (transporte de glicose para o interior do microorganismo)

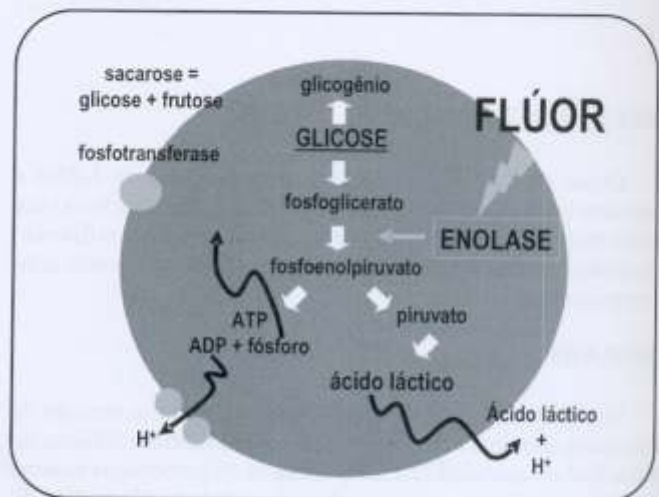


Figura 2 - Esquema da via glicolítica e da ação do flúor sobre a enzima enolase.

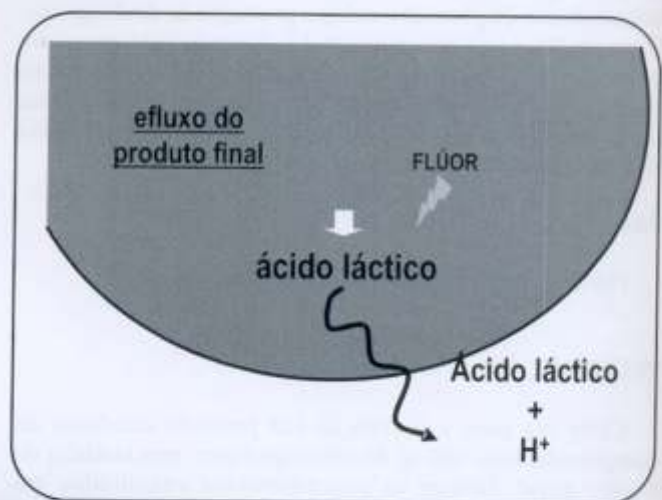


Figura 3 - Esquema do efluxo do produto final da bactéria



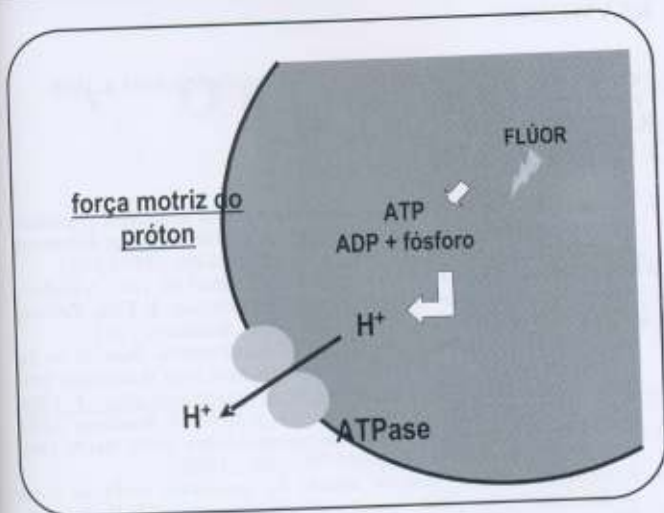


Figura 4 - Esquema da força motriz do próton da bactéria

enzima, não haverá a formação do fosfoenolpiruvato a partir do fosfoglicerato no interior da bactéria. Com a ausência do fosfoenolpiruvato, a via glicolítica é encerrada, não havendo mais formação de ácido láctico e, conseqüentemente, não ocorrerá o *efluxo do produto final* (Figura 3). Sem o fosfoenolpiruvato, também não haverá a formação de ATP (ADP + fósforo) e, conseqüentemente, o transporte de glicose para o meio intracelular pela fosfotransferase bem como a *força motriz do próton* (Figura 4), serão prejudicados (Marquis<sup>11</sup>, 1995; Jenkins<sup>4</sup>, 1999).

Sobre a fosfotransferase (Figura 1), o flúor age inibindo a enzima I (Enz I) responsável pela combinação do fosfato com a proteína citoplasmática (HPr), impedindo o transporte da glicose do meio extracelular para o meio intracelular da bactéria (Marquis<sup>11</sup>, 1995; Jenkins<sup>4</sup>, 1999).

Quando funções do tipo *efluxo do produto final e força motriz do próton* deixam de ser executadas, a capacidade de homeostase da bactéria é prejudicada. Isso porque não é mais possível a expulsão de prótons para o meio extracelular para manter o pH interno da bactéria neutro. Assim, a característica acidúrica da bactéria (capacidade da membrana citoplasmática de manter o meio intracelular básico) deixa de existir, havendo, então, a morte bacteriana quando o meio interno torna-se ácido (Tseng et al.<sup>21</sup>, 1992; Marquis<sup>11</sup>, 1995; Jenkins<sup>4</sup>, 1999).

### Por que flúor fosfato acidulado?

O flúor apresenta-se de duas diferentes formas: HF ou F<sup>-</sup> (forma ionizada). A primeira forma (HF) ocorre quando o pH do meio está ácido, o que torna o flúor mais permeável à membrana citoplasmática, e a segunda, a forma ionizada (F<sup>-</sup>) está presente quando o pH do externo meio está neutro.

Em um pH extracelular de 7, a maior parte do flúor se apresenta sob a forma ionizada (F<sup>-</sup>), o qual é menos permeável à membrana da bactéria. As pequenas quantidades de HF que existem no meio extracelular, penetram pela membrana, alcançando o interior da célula. No meio intracelular onde o pH é neutro, o HF é dissociado em H<sup>+</sup> e F<sup>-</sup>, e o flúor ionizado (F<sup>-</sup>) atua sobre a enzima enolase (Figura 5). Como a quantidade que penetra na célula é muito pequena, a ação também se torna reduzida (Loesche<sup>8</sup>, 1993; Loesche<sup>9</sup>, 1986; Jenkins<sup>4</sup>, 1999).

Em um pH extracelular de 5 (proporcionado pelo flúor fosfato acidulado), a quantidade de flúor que está na forma de HF (permeável à membrana) é muito maior. Quando no interior da bactéria, este HF facilmente se dissocia em H<sup>+</sup> e F<sup>-</sup> devido ao pH interno de 7 (Figura 6). Como o F<sup>-</sup> está em grande quantidade, a ação sobre a enzima enolase é grande, reduzindo, desta maneira, o metabolismo bacteriano (Loesche<sup>8</sup>, 1993; Loesche<sup>9</sup>, 1986; Jenkins<sup>4</sup>, 1999).

Assim, o pH ácido do meio externo determina um fluxo de flúor maior para dentro da bactéria, capaz de transformar o que parecia ser concentrações inócuas do flúor em quantidades letais para as bactérias. Estes dados justificam o uso de flúor fosfato acidulado ao invés do flúor neutro (exceto quando indicado), pois o gel acidulado reduz o pH extracelular, proporcionando maior penetração de HF na bactéria (Jenkins<sup>4</sup>, 1999).

Além disso, quando o HF é ionizado no interior da bactéria, o pH intracelular é reduzido. Assim, as enzimas que funcionam adequadamente em pH próximo de 7, são inibidas. Isso inclui a inibição da enolase que reduzirá a produção de fosfoenolpiruvato a partir do fosfoglicerato, aumentando o acúmulo deste no meio intracelular, o que terá várias conseqüências negativas para a bactéria. Assim, a reação da fosfotransferase e, conseqüentemente o metabolismo da glicose e a formação de ácido láctico também serão reduzidos

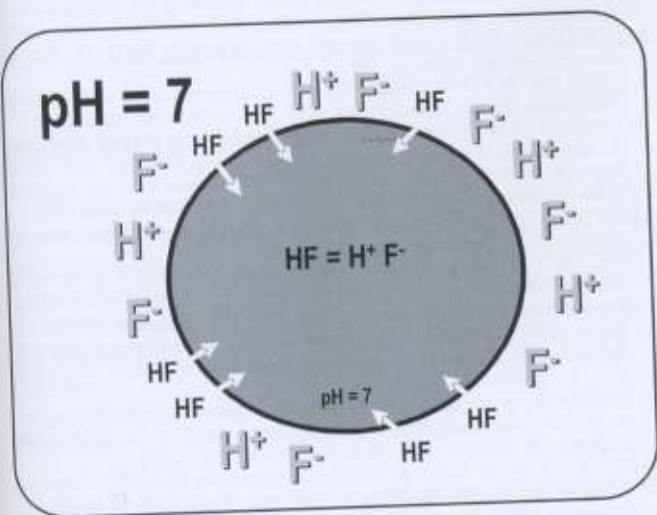


Figura 5 - Esquema de ação do flúor neutro na bactéria

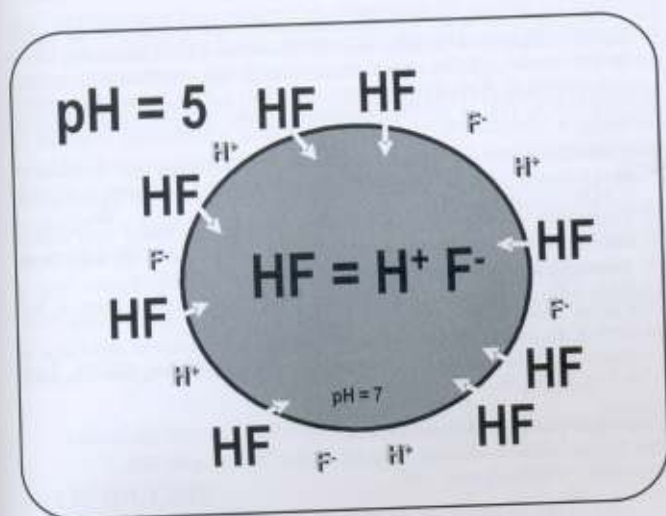


Figura 6 - Esquema de ação do flúor fosfato acidulado na bactéria



(Loesche<sup>8</sup>, 1993; Loesche<sup>9</sup>, 1986; Marquis<sup>11</sup>, 1995; Jenkins<sup>4</sup>, 1999).

A inibição do metabolismo da glicose nessas duas rotas, não somente interfere na produção de ácido, mas também na síntese de glicogênio (polissacarídeo intracelular, polímero de reserva), o carboidrato de reserva de energia que permite que a bactéria continue a produção de ácido mesmo quando não há substrato no ambiente (Jenkins<sup>4</sup>, 1999).

Outro fator sobre o poder antimicrobiano do flúor é que os pH baixos da placa após a exposição a alimentos poderiam solubilizar o fluoreto de cálcio ou, possivelmente, a fluorapatita presente na camada superficial de esmalte. Esta reação potencializa o poder antimicrobiano do flúor liberado sobre as bactérias, pois parte deste flúor penetra nas células de *Streptococcus mutans* e determina a redução da produção de ácido láctico. Então, qualquer sistema de aplicação, seja tópico ou sistêmico, que deposite flúor na camada mais externa do esmalte, estará aumentando a resistência do dente ao ataque ácido das bactérias, pois o flúor presente junto ao dente é ativado pela presença de ácido.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O flúor fosfato acidulado, apesar dos benefícios no processo de remineralização e na ação antimicrobiana, possui indicações e contra-indicações para o seu uso. Nos casos em que os pacientes apresentam restaurações de ionômero de vidro convencionais ou modificados e resina composta, ou ainda fazem uso de próteses de porcelana o flúor acidulado é contra-indicado, pois poderá danificar o material utilizado sendo a forma neutra a mais indicada (Ripa<sup>14</sup>, 1990; Wei & Yiu<sup>23</sup>, 1993; Mandel<sup>10</sup>, 1996; Kula et al.<sup>6</sup>, 1996; Soeno et al.<sup>15</sup>, 2000; Yip et al.<sup>24</sup> 2001; Soeno et al.<sup>16</sup>, 2001)

O uso do flúor fosfato acidulado na clínica não está veiculado ao seu potencial antimicrobiano, mas a sua maior capacidade de remineralização de lesões cáries quando comparado ao flúor neutro (Menaker<sup>12</sup>, 1980; Tomita et al.<sup>19</sup>, 1993; Eronat et al.<sup>2</sup>, 1993; Larsen & Jensen<sup>7</sup>, 1994; Kohli et al.<sup>5</sup>, 1997; Guimarães et al.<sup>3</sup>, 2000). A intenção deste artigo é apresentar para o clínico que a aplicação tópica de flúor fosfato acidulado a 1,23% oferece outra vantagem ao agir diretamente no metabolismo do *S. mutans*, reduzindo assim o número de bactérias presentes na cavidade bucal. Não foi encontrado estudo na literatura que comparasse o potencial antimicrobiano do flúor acidulado e neutro (Tewari et al.<sup>17</sup>, 1983; Bordoni et al.<sup>1</sup>, 1994/1995; Vierrou et al.<sup>22</sup>, 1986).

### ABSTRACT

The goal of the present study is to explain, through a literature review, how the 1.23% acidulated phosphate fluoride antimicrobial action performs on the *Streptococcus mutans*. Moreover justify the use of fluoride in its acidulated form. The result of the glucose metabolism (through glycolysis) is ATP and lactic acid. The latter is transported to external medium through the efflux from bacterial cells, which combined to the motive power of the proton is responsible for the maintenance of the homeostasis of the cytoplasmic pH. The presence of the fluoride in high concentrations inhibit the enolase enzyme (metabolism of the glucose) and reduces the lactic acid. The use of acidulated phosphate fluoride is justified for its high toxic potential on the bacteria, due to the low pH of the extra cellular medium. In conclusion the acidulated phosphate fluoride reduces the acidity of the bacteria and also display a higher toxic potential against it.

### KEYWORDS

Fluoride, *Streptococcus mutans*, antimicrobial action

### REFERÊNCIAS

- BORDONI, N. et al. Effect of self-brushing with acidulated phosphate fluoride (pH 5.6) on dental caries in children. *Acta Odontol. Latinoam.*, Argentina, v.8, n.2, p.17-25, jan./dez. 1994-1995.
- ERONAT, C. et al. Fluoride uptake by enamel in vitro following application of various topical fluoride preparations. *J. Clin. Pediatr. Dent.*, Birmingham, v.17, n.4, p.227-230, Summer, 1993.
- GUIMARÃES, A.R. et al. Formation of alkali-soluble fluoride on the surface of human dental enamel after treatment with fluoridated gels: influence of the pH variation and of the treatment time. *J. Clin. Pediatr. Dent.*, Birmingham, v.24, n.4, p.303-307, Summer, 2000.
- JENKINS, G.N. Review of fluoride research since 1959. *Arch. Oral Biol.*, Oxford, v.44, n.12, p.985-992, dec. 1999.
- KOHLI, K. et al. Fluoride uptake by proximal surfaces from professionally applied fluoride: an in vitro study. *J. Dent. Res.*, Washington, v.64, n.1, p.28-31, jan./feb. 1997.
- KULA, K. et al. Effect of 1- and 4-minute treatments of topical fluorides on a composite resin. *Pediatr. Dent.*, Chicago, v.18, n.1, p. 24-8, jan./feb. 1996.
- LARSEN, M.J.; JENSEN, S.J. Experiments on the initiation of calcium fluoride formation with reference to the solubility for dental enamel and brushite. *Arch. Oral Biol.*, Oxford, v. 39, n.1, p. 2-7, jan.1994.
- LOESCHE, W. J. *Cárie dental: uma infecção tratável*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1993.
- LOESCHE, W.J. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol. Rev.*, United States, v.50, n.4, p.353-380, dec. 1986.
- MANDEL, I.D. Caries prevention-current strategies, new directions. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v.127, n.10, p.1477-88, oct. 1996.
- MARQUIS, R.E. Antimicrobial actions of fluoride for oral bacteria. *Can. J. Microbiol.*, Ottawa, v.41, n.11, p.955-964, nov. 1995.
- MENAKER, L. *Cáries dentárias: bases biológicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980.
- RIEP, B.G. et al. Comparative antiplaque effectiveness of an essential oil and amine fluoride/stannous fluoride mouthrinse. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.26, n.3, p.164-168, mar. 1999.
- RIPA, L.W. An evaluation of the use of professional (operator-applied) topical fluorides. *J. Dent. Res.*, Washington, v. 69 (Spec. Iss.), p.786-96, feb. 1990.
- SOENO, K. et al. Influence of acidulated phosphate fluoride agents on surface characteristics of composite restorative materials. *Am. J. Dent.*, S Antonio, v.13, n.6, p.297-300, dec. 2000.
- SOENO, K. et al. Effect of acidulated phosphate fluoride solution on veneering particulate filler composite. *Int. J. Prosthodont.*, Lambert, v.14, n.2, p.127-132, apr. 2001.
- TEWARI, A. et al. Efficacy of acidulated phosphate fluoride in the prevention of dental caries-a 2 1/2 years study. *J. Indian. Soc. Pedod. Prev. Dent.*, Índia, v.1, n.1, p.20-27, mar. 1983.
- THYLSTRUP, A.; FEJERSKOV, O. *Cariologia clínica*. São Paulo: Santos, 1995.
- TOMITA, N.E. et al. Remineralização de lesões iniciais de carie: estudo comparativo de dois veículos fluoretados com diferentes níveis de pH e utilização de uma técnica simplificada em relação à técnica convencional. *Rev. FOB, Bauru*, v.1, n.4, p.41-47, jan./dez., 1993.
- TORTORA, G.J. et al. *Microbiologia*. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000.
- TSENG, C.C. et al. Effect of gels containing stannous fluoride on oral bacteria - an in vitro study. *Aust. Dent. J.*, Sidney, v.37, n.5, p.368-373, oct. 1992.
- VIERROU, A.M. et al. Control of *Streptococcus mutans* with topical fluoride in patients undergoing orthodontic treatment. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v.113, n.4, p.644-646, oct. 1986.
- WEI, S.H., YIU, C.K. Evaluation of the use of topical fluoride gel. *Caries Res.*, v.27 (Suppl. 1), p. 29-34, 1993.
- YIP, K.H. et al. Effects of APF gel on the physical structure of compomers and glass ionomer cements. *Oper. Dent.*, Seattle, v.26, n.3, p.231-238, may/jun. 2001.

### Endereço para correspondência

Rua Pastor Willian Richard Schisler Filho, 980 - apto 204  
Itacorubi - Florianópolis - SC  
88034-100  
Fone/fax: (48) 3342236 ou 91133362