

Filipe André Jesus Ribeiro

Efeitos a longo prazo da exposição ao flúor proveniente da fluoretação da água

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa e apresentada
à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Filipe André Jesus Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009301, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Estudante

(Filipe André Jesus Ribeiro)

Coimbra, ____ de _____ 2014

Resumo

O flúor é um elemento altamente reactivo e amplamente distribuído no meio ambiente, sendo geralmente encontrado no solo, ar, rochas, alimentos e na água sob a forma de fluoretos. Apresenta efeitos benéficos na prevenção das cáries dentárias quando em concentrações baixas na água, mas uma exposição excessiva ou em combinação com outras fontes de exposição, poderá provocar toxicidade. A fluoretação das águas foi inicialmente instituída nos EUA, tendo sido aceite por parte da OMS, que estabeleceu um limite de 1,5 mg/l de fluoretos na água de consumo. Contudo, para além da fluorose óssea e dentária, foi descoberto ao longo do tempo um número de potenciais efeitos adversos relacionados com este elemento, incluindo défices cognitivos, citotoxicidade, hipotiroidismo, deslipidémias, alterações enzimáticas e electrolíticas e cancro. A presente monografia procura reunir e abordar esses efeitos, com base na informação científica e nos estudos realizados nos últimos anos.

Palavras-chave: fluor, fluoretos, água, fluoretação, fluorose, citotoxicidade, tiróide, deslipidémias

Abstract

Fluorine is a highly reactive element widely distributed in the environment and is found in soil, air, food and water as fluorides. When in low water concentrations, it has benefic effects on the prevention of dental caries, although in high doses could be toxic. The United States were the first country instituting artificial water fluoridation, and the OMS guidelines defined a water limit concentration of 1,5 mg/l. However, in addition to dental and skeletal fluorosis, scientists have discovered many potential adverse effects related to fluorine, which includes cognitive impairment, cytotoxicity, dyslipidemia, enzyme and electrolyte derangement and cancer. This monograph intends to develop those effects through the analysis of recent studies and scientific discoveries.

Keywords: fluorine, fluorides, water, fluoridation, fluorosis, cytotoxicity, thyroid, dyslipidemia

Índice

Lista de abreviaturas	2
I. Introdução	3
II. Características e ocorrência do flúor	4
III. Aplicações na saúde	6
IV. Exposição total diária	6
V. Metabolismo do flúor	7
1. Absorção.....	7
2. Distribuição.....	7
3. Excreção.....	8
VI. Efeitos agudos	8
VII. Efeitos do flúor na prevenção de cáries	9
1. Formação de Fluorapatite.....	9
2. Inibição bacteriana.....	10
VIII. Fluoretação da água	10
IX. Determinação do flúor	11
X. Desfluoretação	12
XI. Efeitos adversos da ingestão de flúor a longo prazo	12
1. Fluorose.....	12
1.1 Fluorose dentária.....	12
1.2. Fluorose esquelética.....	13
2. Interação com enzimas.....	14
3. Citotoxicidade.....	14
4. Alterações electrolíticas.....	15
5. Efeitos na tiróide.....	15
6. Alterações histopatológicas a nível testicular.....	17
7. Efeitos no sistema nervoso central.....	18
8. Deslipidémias.....	19
9. Osteossarcoma.....	21
XII. Conclusão	22
XIII. Anexos	24
XIV. Bibliografia	25

Lista de abreviaturas

($\cdot\text{O}_2^-$): anião superóxido

($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$): fluorapatite

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: hidroxiapatite

CaF_2 : fluoreto de cálcio

FT3: tri-iodotironina livre

FT4: tiroxina livre

H_2SiF_6 : ácido hexafluorosilícico

HF: ácido fluorídrico

IL-2: interleucina 2

IL-6: interleucina 6

MDA: malondialdeído/dialdeído malónico

Na_2SiF_6 : hexafluorosilicato de sódio:

NaF: fluoreto de sódio

PON: paraoxonase plasmática

ppm: parte por milhão (1 ppm = 1 mg/l)

QI: quociente de inteligência

ROS: espécies reactivas de oxigénio

T3: tri-iodotironina ou liotironina

T4: tiroxina ou tetra-iodotironina

TNF- α : factor de necrose tumoral alfa

TSH: hormona estimulante da tiróide

I. Introdução

O flúor (${}_{9}\text{F}$) é o 13º elemento mais abundante, constitui 0,08% da crosta terrestre e é o elemento mais electronegativo da tabela periódica ^[1]. Foi isolado em 1886 por Henri Moissan (Prémio Nobel da Química em 1906) ^[2]. Em condições normais de pressão e temperatura é um gás amarelo-pálido corrosivo e altamente reactivo, participando em reacções com praticamente todas as substâncias orgânicas e inorgânicas. Está amplamente distribuído no meio ambiente, sendo geralmente encontrado no solo, ar, rochas, alimentos e na água sob a forma de fluoretos. Manteve-se como uma curiosidade de laboratório até 1940, quando as necessidades da energia nuclear estimularam a sua produção comercial ^[1].

Industrialmente, o flúor e os seus compostos são usados na produção de urânio, plásticos, vidro, cerâmicas, pesticidas, Teflon® (politetrafluoretileno) e produtos farmacêuticos. Os clorofluorocarbonetos são usados em equipamentos de refrigeração e propelentes de aerossóis. O flúor é geralmente um subproduto indesejado da produção de alumínio, fertilizantes e ferro.

O impacto do flúor nos dentes foi reconhecido em 1909 no Colorado, Estados Unidos, quando dois dentistas, Frederick McKay e Grant Black iniciaram uma investigação sobre as causas das manchas castanhas no esmalte na sua área de actividade (“Colorado Brown Stain”, mais tarde conhecido por fluorose dentária). Estudos posteriores de McKay, Grover Kempf e Churchill, em amostras de água de Idaho e Arkansas em 1931, confirmaram a relação entre manchas no esmalte e elevadas concentrações de fluoreto na água. A partir de 1931, o Dr. Henry Trendley Dean, director da Unidade de Higiene Dentária do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH), estudou a epidemiologia da fluorose. Dean e sua equipa descobriram que a água contendo fluoreto numa concentração de uma parte por milhão (1ppm) ou 1mg/l, mostrou oferecer alguma protecção contra as cáries, minimizando a extensão da fluorose dentária ^[1].

Outros estudos iniciados em 1945 para determinar o impacto da fluoretação da água na prevenção das cáries também pareceram demonstrar um efeito positivo, com redução das cáries acima de 60% entre os quase 30 000 alunos em Grand Rapids, Michigan. Contudo, estes resultados foram criticados devido a grandes falhas metodológicas e viés de selecção. Não obstante isto, o Serviço Público de Saúde dos EUA adoptou a dose de 1ppm e apoiou a introdução generalizada de sistemas de fluoretação das águas em 1950 ^[1].

Aceite pela OMS como uma intervenção efectiva na saúde oral, a fluoretação das águas foi instituída em pelo menos 30 países. Contudo, esta foi interrompida em alguns deles, incluindo a Suécia, a Holanda, a Alemanha e a Suíça, devido a questões de segurança e

efectividade. Actualmente, apenas 5% da população mundial (350 milhões de pessoas), incluindo aproximadamente 200 milhões de americanos, consome água artificialmente fluoretada. Apenas em alguns países (Malásia, Austrália, EUA, Nova Zelândia, Singapura e Irlanda) mais de 50% do fornecimento de água tem flúor artificial ^[anexo 1]. Nas duas últimas décadas muitas comunidades no Canadá, EUA, Austrália e Nova Zelândia cessaram a fluoretação da água de consumo e em Israel o ministro da saúde anunciou em Abril de 2013 o fim da fluoretação obrigatória. Contudo, as autoridades de saúde pública continuam a desenvolver novos sistemas de fluoretação das águas ^[1].

O fluoreto é um dos poucos químicos que mostrou efeitos significativos nas pessoas através da água de consumo. Tem efeitos benéficos nos dentes em concentrações baixas na água, mas uma exposição excessiva ou em combinação com exposição proveniente de outras fontes pode levar a alguns efeitos adversos, como é o caso da fluorose óssea ^[3].

O flúor poderá ser um elemento essencial ao ser humano, contudo, essa necessidade não foi inequivocamente demonstrada. Enquanto isso, há evidências de que o flúor seja um elemento benéfico na prevenção de cáries dentárias ^[4].

No entanto, existe um número de potenciais efeitos adversos, incluindo défices cognitivos, hipotireoidismo, fluorose esquelética e dentária, alterações enzimáticas e electrolíticas e cancro ^[1]. Torna-se assim necessário estudar a relação entre o flúor e esses potenciais efeitos, assim como as concentrações em que eles ocorrem, não só em regiões fluoretadas, mas também naquelas onde não há adição artificial, pois a ocorrência natural do flúor faz com que este elemento esteja sempre presente na água, mesmo em pequenas doses. Sendo o farmacêutico um agente de saúde, com responsabilidade para com a saúde e bem-estar do cidadão em geral, deve manter-se actualizado no que diz respeito às novas descobertas científicas relacionadas com áreas ligadas à saúde pública incluídas na sua formação, tais como a hidrologia e a toxicologia. É, assim, neste âmbito que se enquadra o tema da presente Monografia.

II. Características e ocorrência do flúor

Pertencendo ao grupo dos halogéneos (grupo 17 da tabela periódica), o flúor é um dos elementos mais reactivos, não sendo, por conseguinte, encontrado na forma molecular (F_2) na atmosfera. Por ser o elemento mais electronegativo, tem uma forte tendência para adquirir uma carga negativa e em solução forma iões fluoreto (F^-). Não são encontrados outros estados de oxidação em sistemas naturais, embora possam existir complexos sem carga. Os iões fluoreto têm a mesma carga e aproximadamente o mesmo raio que os iões

hidróxido, podendo substituir-se entre si em estruturas minerais. O fluoreto forma minerais complexos com vários cátions e algumas espécies minerais comuns de baixa solubilidade contêm fluoretos ^[3]. A abundância do flúor na crosta terrestre (na forma de fluoretos) é de 300 mg/kg ^[4].

Os fluoretos estão presentes em minerais como fluorite, criolite (aluminofluoreto de sódio - $\text{Na}_3(\text{AlF}_6)$) e fluorapatite ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$) ^[4,5,6]. A fluorite, composta por fluoreto de cálcio, (CaF_2) é um mineral de baixa solubilidade presente em rochas ígneas e sedimentares. O fluoreto está associado a actividade vulcânica e gases provenientes de fumarolas. Águas termais, sobretudo de pH elevado são ricas em fluoretos. O mineral criolite é usado na produção de alumínio e como pesticida. A fosforite, que contém fluorapatite, é convertida em fosfatos fertilizantes através da remoção de até 4,2% de fluoreto. Este, após removido e purificado, na forma de fluorossilicatos, é adicionado à água em alguns países, com o objectivo de prevenir as cáries ^[3].

Há vestígios de fluoretos em muitas águas, estando as concentrações superiores geralmente associadas a águas subterrâneas ^[4]. A água do mar contém tipicamente 1mg/l, enquanto rios e lagos geralmente têm concentrações inferiores a 0,5mg/l ^[3]. A concentração natural mais alta alguma vez registada foi de 2800 mg/l ^[4].

Em águas subterrâneas, no entanto, podem ocorrer baixas ou altas concentrações, dependendo da natureza das rochas e da ocorrência de minerais portadores de fluoretos. A ausência de cálcio em solução permite que concentrações mais elevadas possam ser estáveis ^[3]. Em algumas regiões ricas em minerais contendo flúor, as águas podem ter até 10 mg de fluoretos por litro, podendo ser encontradas concentrações mais elevadas, como por exemplo na China, na Índia, na África Central e na América do Sul, associadas a casos de fluorose ^[4, Anexo 2]. A fluorose é um efeito cosmético que consiste em manchas, geralmente esbranquiçadas, que surgem nos dentes, relacionadas com elevados níveis de flúor aquando da formação do esmalte.

Praticamente todos os alimentos contêm, pelo menos, vestígios de flúor. Todas as plantas contêm algum fluoreto, que é absorvido no solo e na água. O chá, por exemplo, pode conter elevadas concentrações de fluoreto, na ordem de 100mg/kg ^[4].

Devido a poeiras, produção industrial de fosfatos fertilizantes, cinzas provenientes da queima de carvão e actividade vulcânica, os fluoretos estão amplamente distribuídos na atmosfera. No entanto, o ar é normalmente responsável por apenas uma pequena fracção da exposição total ao fluoreto. Em regiões não industrializadas as concentrações no ar são

baixas (0,05-1,90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Em zonas de produção de fosfatos fertilizantes ou de queima de carvão contendo fluoreto, as concentrações podem ir de 16 a 46 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Mais de 10 milhões de pessoas na China apresentam fluorose devido em parte à queima de carvão rico em fluoreto ^[3].

III. Aplicações na saúde

O flúor é amplamente utilizado em produtos para combater as cáries dentárias, particularmente em regiões de grande consumo de açúcar ^[4]. Estes produtos incluem pasta de dentes (1,0 a 1,5 g de fluoreto por kg), soluções fluoretadas e géis de aplicação tópica (0,25 a 24,0 g de fluoreto por kg) e comprimidos de flúor (0,25, 0,50 ou 1,00 mg de fluoreto por unidade). Estima-se que a ingestão de pasta de dentes por crianças possa contribuir em 0,50 ou 0,75 mg de fluoreto por dia ^[3].

Em alguns países, para além da água, o fluoreto pode também ser adicionado ao sal de cozinha como complemento, sendo a concentração recomendada de 200mg de fluoreto por kg ^[4,7]. Na administração de suplementos de flúor sob a forma de comprimidos ou solução, é necessário ponderar as contribuições de outras fontes de flúor. Estes não devem ser administrados quando o teor em fluoretos na água de consumo for superior a 0,7 ppm ^[7]. Segundo o Plano Nacional de Promoção da Saúde Oral (PNPSO) incluído no Plano Nacional de Saúde 2004-2010, os suplementos sistémicos de flúor não são recomendados a grávidas e crianças com menos de 3 anos. Excepcionalmente, as crianças com mais de 3 anos e elevado risco de cárie dentária (lesões activas de cáries, ingestão frequente de alimentos açucarados, não utilização de dentífrico fluoretado) podem tomar diariamente um comprimido de fluoreto de sódio a 0,25mg ^[8]. A água ingerida constitui normalmente o maior contribuinte individual para a dose diária de flúor, dependendo esta da concentração de fluoretos na água e da quantidade consumida ^[4]. As quantidades adicionadas à água levam a concentrações finais entre 0,5 e 1 mg/l ^[3]. O fluoreto de cálcio (CaF_2) é encontrado naturalmente na água, enquanto que o fluoreto de sódio (NaF), o ácido hexafluorosilícico (H_2SiF_6) e o fluorossilicato de sódio (Na_2SiF_6) são artificialmente adicionados ^[3]. O fluoreto de sódio tem também sido usado para aumentar a densidade óssea em casos de osteoporose (40mg/dia) ^[7].

IV. Exposição total diária

A exposição total diária ao flúor pode variar consideravelmente de região para região, dependendo da concentração de flúor na água e da quantidade ingerida, dos níveis

existentes nos alimentos e no uso de preparações dentárias fluoretadas. Em algumas regiões a exposição ao flúor pode ser consideravelmente superior devido ao tipo de práticas, como por exemplo o consumo de chá ^[4]. Em climas quentes, o maior consumo de água pode também aumentar a ingestão de flúor, o que é significativo. Estima-se que a exposição diária ao fluoreto num clima temperado seja de aproximadamente 0,6 mg por adulto por dia, numa região em que o flúor não é adicionado à água, e de 2 mg por adulto por dia numa região fluoretada ^[3].

Nas regiões cuja água de consumo contém concentrações de fluoretos inferiores a 0,3 mg/l, como é o caso de Portugal Continental, a dose benéfica adequada, considerando a soma de todas as fontes de fluoretos, é de 0,05mg/kg/dia ^[8].

V. Metabolismo do flúor

I. Absorção

Aproximadamente cerca de 75 a 90% do fluoreto ingerido é absorvido, sendo a mucosa bucal responsável pela absorção de menos de 1% ^[3, 8]. No meio ácido do estômago, o fluoreto é convertido em ácido fluorídrico (HF) e até 40% do fluoreto ingerido é absorvido no estômago como HF. Se o pH do estômago aumentar, diminui a absorção gástrica através da diminuição da formação de HF ^[3]. O coeficiente de permeabilidade do HF é um milhão de vezes superior ao da forma iónica do flúor ^[9]. O fluoreto não absorvido no estômago é absorvido no intestino e neste local não é afectado pelo pH. Grandes concentrações de catiões que formam complexos insolúveis com o fluoreto (e.g. cálcio, magnésio e alumínio) podem diminuir a sua absorção gastrointestinal ^[3,7].

Não existe diferença na absorção entre fluoreto natural e adicionado à água. O fluoreto nas partículas inaladas do carvão rico em flúor, por exemplo, é também absorvido, dependendo do tamanho de partícula e da solubilidade dos compostos de flúor presentes ^[4].

2. Distribuição

O fluoreto absorvido é rapidamente distribuído através do organismo, com praticamente nenhuma acumulação nos tecidos moles, sendo retido em locais ricos em cálcio, como ossos e dentes (dentina e esmalte), onde é incorporado na rede cristalina ^[4].

Nas crianças, cerca de 80/90% do fluoreto absorvido é retido, enquanto que nos adultos a percentagem é de 60%. O fluoreto atravessa a placenta e é encontrado no leite materno em níveis iguais aos do sangue. O fluoreto ósseo pode espelhar uma exposição

prolongada ao flúor ^[3]. A quantidade retida nos dentes e ossos pode ser mobilizada após a exposição ter cessado ou sido reduzida ^[4].

3. Excreção

O fluoreto é excretado primariamente através da urina e ainda pelas fezes e suor. A clearance urinária do fluoreto aumenta com o pH da urina devido à diminuição da concentração de HF. Vários factores como a alimentação e medicamentos podem afectar o pH da urina e consequentemente a clearance e retenção do flúor ^[3].

Os rins têm um papel importante na eliminação dos fluoretos do organismo, com eficiência e rapidez. Contudo, pode haver diminuição da eliminação de fluoretos em indivíduos com insuficiência renal. Não há casos registados de fluorose dentária ou esquelética em indivíduos com função renal alterada. A redução da excreção de fluoretos é incerta e deve ser seguida em crianças com insuficiência renal ^[10].

VI. Efeitos agudos

A ingestão de uma dose letal de flúor é muito rara. A concentração de fluoretos considerada letal por via oral num adulto é de 35 a 70 mg/kg de peso corporal, mas para uma criança bastam 15 mg/kg de peso corporal ^[8,10].

Nas situações registadas de intoxicação aguda por flúor na água, os níveis de fluoretos eram de 30 a 1000 mg/l. Para haver sinais de intoxicação aguda por flúor, estima-se que as doses orais mínimas sejam de pelo menos 1mg de fluoretos por kg de massa corporal. Estas doses podem ser atingidas a partir de águas contendo cerca de 30mg/l de fluoretos ^[3]. As crianças apresentam um risco acrescido de ingerir acidentalmente doses de fluoretos, através do consumo de produtos de higiene oral, nomeadamente durante a escovagem dos dentes ^[8].

Os sintomas de toxicidade aguda aparecem rapidamente e podem tratar-se de dor abdominal difusa, diarreia, vômitos, arritmias, tremores, excesso de saliva e sede. Para diminuir a absorção devem ser tomadas medidas rápidas, como indução do vômito e administração de grandes quantidades de cálcio. Como a alcalinização da urina diminui a reabsorção dos fluoretos, deve-se manipular o pH urinário através de agentes alcalinizantes. Devido à rápida eliminação dos fluoretos na urina, se um doente sobreviver às primeiras 24 horas, terá um bom prognóstico ^[10].

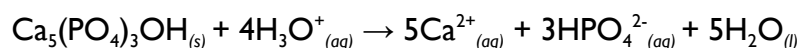
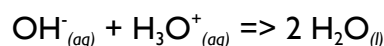
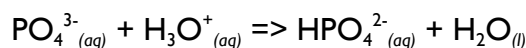
VII. Efeitos do flúor na prevenção de cáries

I. Formação de Fluorapatite

O único efeito positivo do flúor demonstrado na saúde humana está na sua contribuição para a prevenção das cáries ^[1], doença que afecta quase 90 por cento da população. É provocada pela acção de determinadas bactérias que podem originar a destruição parcial ou total do dente. A presença dessas bactérias (chamadas cariogénicas, como *Streptococcus mutans* e lactobacilos), na boca, associada a uma alimentação inadequada e a uma higiene oral deficiente, facilita o aparecimento de cáries. A decomposição, por essas bactérias, dos hidratos de carbono ingeridos na alimentação, origina os ácidos que provocam a dissolução do conteúdo mineral dos dentes. Os ácidos produzidos incluem ácido láctico, acético, fórmico e propiónico. Em situações extremas, a cárie dentária pode originar infecções de extensão variável e que podem ter graves repercussões na saúde geral do indivíduo ^[11,12]. Este processo inicia-se com a desmineralização do esmalte, prossegue para a dentina e finalmente para a polpa. As estruturas de suporte também podem estar envolvidas se a raiz do dente ficar exposta ao ambiente oral ^[13].

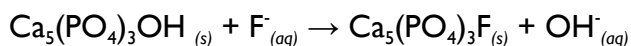
O esmalte é um tecido acelular composto por 80 a 90% de cristais de hidroxiapatite, estequiometricamente $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Outros iões como carbonato, fluoreto, sódio e magnésio são frequentemente encontrados na estrutura cristalina ^[13]. Estas inclusões de outros iões podem tornar o esmalte e dentina mais solúvel do que a hidroxiapatite ou fluorapatite. Um dos exemplos é a substituição do fosfato pelo carbonato ^[12].

Na hidroxiapatite, o ião hidroxilo encontra-se rodeado por um triângulo de iões cálcio, por sua vez rodeado por um triângulo de iões fosfato. Estes triângulos estão ainda rodeados por um hexágono de iões cálcio ^[13]. A hidroxiapatite é susceptível ao desgaste induzido por bactérias produtoras de ácido, uma vez que os dois aniões presentes na hidroxiapatite são bases e reagem em meio ácido ^[1]:



O fluoreto interage com a hidroxiapatite formando fluorapatite, menos susceptível à erosão ácida ^[1]. Pensa-se que a incorporação do fluoreto ocorre ocupando espaços vazios dos iões hidroxilo ou substituindo-os na estrutura cristalina. A elevada densidade de carga

no íon fluoreto, juntamente com a sua simetria, leva a um maior ajuste do fluoreto no triângulo central de Ca^{2+} , o que diminui a energia da rede e estabiliza a estrutura. A constante de solubilidade (Ksp) do mineral fluoretado é menor, tornando mais difícil a dissolução destes cristais. Este comportamento é importante no papel do flúor na prevenção das cáries [13].



A remineralização é o processo natural do organismo de reverter lesões no esmalte ainda sem cavidades, na qual contribuem o cálcio e o fosfato provenientes da saliva, que se difundem nos dentes e com a ajuda do flúor formam a fluorapatite [12].

2. Inibição bacteriana

A maioria dos fluoretos ingeridos chega aos dentes através da saliva, cuja concentração é de 0,01 a 0,05 mg/l. O flúor mostrou também inibir as bactérias cariogénicas, através da inibição de enzimas intervenientes na glicólise em microorganismos como *Streptococcus mutans*. Afecta o metabolismo dos polissacarídeos nas células bacterianas, reduz a sua capacidade de manter a homeostase do pH e inibe a enolase, enzima que catalisa a conversão de 2-fosfoglicerato em fosfoenolpiruvato [1;14]. O fluoreto também inibe a bomba de protões (H^+/ATPase), levando à diminuição da capacidade da célula bacteriana em transportar solutos através de mecanismos envolvendo gradientes de protões [14].

Concentrações elevadas de flúor de 10mg/l foram associadas a fluorose dentária, enquanto níveis inferiores a 0,1mg/l foram associados a decaimento dentário, embora uma nutrição pobre possa também contribuir. Concentrações na água de 1mg/l estão associadas a menor incidência de cáries, particularmente em crianças [3].

Recentemente, tem-se demonstrado que as diferenças na concentração de flúor à superfície do esmalte entre regiões com baixos níveis de flúor e zonas fluoretadas são mínimas e suportam o facto de que os benefícios dos fluoretos são sobretudo tópicos e de que a sua acção sistémica é menos importante [1;8].

VIII. Fluoretação da água

A utilização dos fluoretos como estratégia de melhoria da saúde oral das populações iniciou-se nos anos 40 do século passado, com a adição controlada de compostos de flúor na água para consumo humano (fluoretação), sendo uma prática comum em países como o

Brasil, os Estados Unidos da América, o Canadá, a Austrália e a Nova Zelândia. Na Europa, a fluoretação das águas não é realizada na maior parte dos países, com exceção da Suíça, da Irlanda e do Reino Unido, sendo proibida na Alemanha. Em Portugal, as concentrações de fluoretos nas águas de consumo são normalmente baixas, inferiores a 0,3 mg/l (com exceção dos Açores e Madeira) e não existe fluoretação artificial. Têm sido usadas outras formas de administração de flúor, nomeadamente em programas escolares de prevenção da cárie dentária, através de soluções de bochecho e, antigamente, através de comprimidos [8]. As guidelines da OMS, definidas em 1984 e 1993 estabeleceram um limite de 1,5mg/l de fluoretos na água. Quando os fluoretos são artificialmente adicionados as guidelines recomendam concentrações entre 0,5 e 1,0 mg/l [4].

Em Portugal, o Decreto-Lei n.º 306/2007, de 27 de Agosto, que procedeu à revisão do Decreto-Lei n.º 243/2001 de 5 de Setembro, que por sua vez transpôs para o ordenamento jurídico interno a Directiva n.º 98/83/CE, do Conselho, de 3 de Novembro, relativo ao regime da qualidade da água destinada ao consumo humano, em vigor desde 1 de Janeiro de 2008, estabeleceu que o valor paramétrico de fluoretos na “água destinada ao consumo humano fornecida por redes de distribuição, por fontanários não ligados à rede de distribuição, por pontos de entrega, por camiões ou navios-cisterna, por reservatórios não ligados à rede de distribuição, utilizada numa empresa da indústria alimentar ou posta à venda em garrafas ou outros recipientes”, é de 1,5 mg/l [15].

Os Centros de Prevenção e Controlo de doenças dos EUA (CDC) consideraram a fluoretação da água como uma das 10 maiores inovações benéficas para a saúde no século XX [1].

Tecnologicamente, a adição controlada de compostos de flúor à água de consumo (fluoretação), é um processo simples e pouco dispendioso [16], sendo utilizados os seguintes compostos: Na_2SiF_6 , NaF e H_2SiF_6 . O H_2SiF_6 provém da produção de fosfatos fertilizantes e, sendo um líquido, possui elevados custos de transporte. O composto mais usado é o Na_2SiF_6 , apesar da baixa solubilidade, uma vez que apresenta como principais vantagens a facilidade de aplicação e o custo do processo. Pelo contrário, o fluoreto de sódio, apesar de apresentar solubilidade superior em relação aos outros compostos de flúor, tem um custo mais elevado [17].

IX. Determinação do flúor

Vários métodos estão descritos na literatura para a análise dos fluoretos totais, tanto em água como em diferentes matrizes. Os possíveis métodos analíticos incluem:

cromatografia iónica, eléctrodos selectivos de iões e colorimetria ^[3]. O flúor é usualmente determinado por potenciometria através de um eléctrodo selectivo de iões, que permite medir a concentração total de fluoreto livre e ligado a complexos na água. O método pode detectar concentrações abaixo dos valores das guidelines. Contudo, a adequada preparação da amostra é crítica na determinação precisa dos fluoretos. Os limites de detecção são de 0,01mg/l para a cromatografia iónica e 0,1mg/l para os eléctrodos selectivos de iões e método colorimétrico SPADNS (ácido 4,5-di-hidroxi-3-(para-sulfo-fenil-azo)-2,7-naftaleno-di-sulfónico ^[4].

X. Desfluoretação

Em regiões de grande concentração de flúor nas águas, quando não existem outras alternativas disponíveis, é tecnicamente possível reduzir essas concentrações para níveis adequados ao consumo humano.

Do ponto de vista tecnológico, a desfluoretação da água pode ser efectuada, entre outros processos, através dos seguintes métodos:

- Precipitação, através do hidróxido de cálcio, Ca(OH)_2 , em que os iões fluoreto precipitam sob a forma de CaF_2 .
- Sulfato de alumínio $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, técnica de Nalgonda, baseada num processo de coagulação-floculação-sedimentação.
- Alumina activada, processo de adsorção, em que grânulos de óxido de alumínio (Al_2O_3) adsorvem à sua superfície contaminantes da água, como fluoretos e arsénio.

Existem ainda outras tecnologias, tais como destilação, osmose reversa e electrodiálise, que têm o inconveniente de remover outros minerais presentes na água ^[3,18].

A *Environmental Protection Agency* (EPA), entidade americana responsável pela qualidade e segurança da água para consumo humano, impõe como limite máximo admissível a concentração de 4 mg/l ^[19].

XI. Efeitos adversos da ingestão de flúor a longo prazo

I. Fluorose

I.1 Fluorose dentária

A partir de 1980, vários estudos identificaram que adultos e crianças estavam a exceder os limites definidos, contribuindo para um rápido risco de fluorose dentária, o

primeiro sinal de toxicidade do flúor e o mais óbvio e difundido ^[1]. Os primeiros registos da ocorrência de fluorose datam de 1888, no México ^[3].

Tal como referido anteriormente, a fluorose está relacionada com elevados níveis de flúor aquando da formação do esmalte. Assim, a fluorose dentária desenvolve-se em crianças mas não em adultos, pois nestes é resultado de uma exposição ao flúor durante a infância ^[3]. O período crítico no qual o efeito tóxico do flúor se manifesta sobre a dentição permanente é entre o nascimento e os 7 anos de idade ^[8].

À medida que a concentração de flúor aumenta, até 2,6mg/l, as cáries diminuem levemente. Por outro lado, a fluorose aumenta à medida que a concentração de flúor também aumenta. Numa concentração de 1mg/l, cerca de 20% das crianças mostram pequenos sinais de fluorose cosmeticamente não detectáveis ^[3]. Níveis superiores a 0,3 mg/l estão associados a manchas e descolorações dentárias ^[1].

Sabe-se que a fluorose endémica existe em todos os continentes, afectando milhões de pessoas. Por exemplo na China, cerca de 38 milhões de pessoas poderão ter fluorose ^[3].

1.2. Fluorose esquelética

Em regiões cujas concentrações de fluoretos na água são superiores a 2 mg/l, ou entre trabalhadores expostos ao fluoreto nas indústrias de alumínio e fertilizantes, a fluorose esquelética, óssea ou osteofluorose tem uma prevalência superior a 20% e consiste na acumulação progressiva de flúor nos ossos ao longo do tempo ^[1,20]. Tal como nos dentes, a hidroxiapatite transforma-se em fluorapatite, por substituição de OH⁻ por F⁻, sendo que em excesso, as estruturas ficam mais duras e os ligamentos, tendões e inserções musculares apresentam sinais de calcificação. Manifesta-se como dor nas articulações nos membros superiores e inferiores, ardor nas extremidades e dores de costas ^[1]. As complicações da fluorose esquelética incluem artrite, radiculopatia, mielopatia e fracturas ósseas ^[1]. Poderá também trazer problemas durante a gravidez por conduzir a atrasos no desenvolvimento musculo-esquelético.

Um aumento da massa óssea devido à ingestão de flúor ou tratamento para a osteoporose não se traduz num aumento da dureza óssea e doses elevadas de fluoreto de sódio no tratamento da osteoporose podem aumentar o risco de fracturas vertebrais ^[1].

Desde a inicialmente proposta dose adequada de 1mg por dia (a partir de 1 litro de água fluoretada a 1ppm), foram introduzidas novas fontes de fluoretos através de produtos de higiene dentária, alimentos processados e bebidas. Estas fontes aumentaram a quantidade

média de fluoreto ingerida para 2mg por dia. Com estes valores mais elevados de ingestão de flúor, a fluorose dentária e outros possíveis efeitos tóxicos também aumentaram [1].

2. Interação com enzimas

O flúor é um conhecido “disruptor” enzimático. Por exemplo, o efeito anticárie do flúor é devido, em parte, à sua capacidade de interagir com enzimas de bactérias cariogénicas, ligando-se a iões metálicos localizados nos locais activos das enzimas, ou competindo na formação de ligações de hidrogénio nesses locais [1, 18].

Existem 66 enzimas que podem ser afectadas pela ingestão de flúor, incluindo oxidases do CYP 450, enzimas envolvidas na síntese de neurotransmissores e enzimas que facilitam a formação de esmalte flexível [1, 18]. Tem-se estudado os efeitos do flúor inorgânico nas funções celulares humanas, mostrando-se que este pode interagir com processos celulares dependentes de enzimas e genes modulados pelo flúor, incluindo os relacionados com resposta ao stress, enzimas metabólicas, ciclo celular, comunicação entre células e transdução de sinais [1]. Num estudo em murganhos [21], nos quais foi administrado NaF na concentração de 20mg/kg de peso, durante 14 dias, verificou-se que a actividade de enzimas como a SOD (superóxido dismutase), GST (glutathione S-transferase), acetilcolinesterase, catalase, SDH (succinato desidrogenase), LDH (lactato desidrogenase), CPK (creatina cinase) e enzimas associadas à membrana celular (Na^+/K^+ ATPase), a nível muscular e cerebral, diminuiu [21].

3. Citotoxicidade

A concentração plasmática média de flúor em seres humanos que consomem água com níveis normais de flúor (0,7 a 1,2 mg/l) foi definida em 1 $\mu\text{mol/L}$. Em adultos com fluorose endémica, as concentrações podem chegar a 30-80 $\mu\text{mol/L}$, enquanto que as concentrações séricas em doentes que sobreviveram a intoxicação aguda variam entre 500 a 780 $\mu\text{mol/L}$ [9].

Os efeitos do flúor no metabolismo celular variam de acordo com o tipo de célula, concentração e período de exposição. Por exemplo, nos dentes e tecidos ósseos, concentrações micromolares têm efeitos benéficos para as células, promovendo a proliferação e crescimento celular, enquanto que concentrações milimolares suprimem a divisão celular e induzem apoptose (morte celular programada). Foi observado que a exposição a altas concentrações de flúor induz apoptose em ameloblastos, odontoblastos e osteoblastos. Nas células de outros tecidos, o flúor mostrou efeitos negativos em funções

celulares metabólicas e estruturais em modelos animais *in vivo* e em culturas celulares *in vitro*. Os efeitos tóxicos incluem indução de reacções inflamatórias, inibição da síntese de proteínas e da progressão do ciclo celular, stress oxidativo e danos no DNA. A apoptose induzida pelo NaF foi demonstrada em células de diferentes órgãos e tecidos incluindo pulmões, rins, fígado, cérebro, pâncreas, timo, endométrio, medula óssea, eritrócitos, entre outros [9].

Os mecanismos celulares subjacentes à apoptose induzida pelo flúor são de origens diferentes e incluem a estimulação de sistemas de sinalização dependentes da proteína G, stress oxidativo, depleção de ATP, activação de receptores à superfície da célula, alterações na membrana externa das mitocôndrias, activação de caspases, alterações na razão entre proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas e apoptóticas, alteração da regulação da expressão do gene p53, expressão de genes relacionados com a apoptose, stress no retículo endoplasmático e alterações na síntese de proteínas [9].

4. Alterações electrolíticas

Devido à sua carga negativa, o fluoreto interage com catiões como cálcio e magnésio. Ao competir com magnésio e cálcio nos ossos e dentes, o flúor altera o delicado processo de formação e reabsorção óssea. Estas alterações tornam-se maiores em casos de má nutrição e défices destes minerais.

A ingestão crónica de flúor está associada a hipercaliémia e consequente fibrilhação ventricular [1]. Pensa-se que o flúor causa hipercaliémia através do bloqueio da bomba de Na^+/K^+ ATPase à superfície celular dos eritrócitos. Como resultado deste efeito, os iões potássio acumulam-se extracelularmente e os iões sódio intracelularmente. Esta acumulação intracelular de sódio estimula a ocorrência de trocas de Na^+ e Ca^{2+} , com um aumento subsequente do Ca^{2+} intracelular, levando a uma abertura dos canais de potássio dependentes de cálcio, agravando ainda mais a hipercaliémia [22].

5. Efeitos na tiróide

Doenças relacionadas com deficiência de iodo (IDD) e fluorose são as duas doenças endémicas mais prevalentes que coexistem em certas regiões da Índia. Para além da fluorose, crianças em regiões endémicas da Índia frequentemente têm baixo QI, *genu valgum*, surdez/mudez [23].

Sabe-se que o fluoreto é mais electronegativo do que o iodo, substituindo-o no organismo, afectando assim o funcionamento da tiróide (a actividade de qualquer halogéneo

é inversamente proporcional à sua massa atómica) [23]. O iodo e o flúor têm assim efeitos antagónicos na tiróide. Nos anos 30, o flúor chegou a ser introduzido na terapia do hipertiroidismo [24].

A produção das hormonas da tiróide é regulada por um mecanismo de feedback negativo. Quando a hipófise detecta uma descida dos níveis séricos de FT3 (tri-iodotironina livre), liberta mais TSH (hormona estimulante da tiróide) para estimular a tiróide, que por sua vez aumenta a produção de T4 (tiroxina ou tetra-iodotironina), considerada actualmente uma pró-hormona. A T3 (tri-iodotironina ou liotironina) em circulação provém em grande parte da desiodinação periférica da T4 e não da tiróide. Estudos referem que o flúor interfere com a actividade das desiodinases, enzimas que catalisam a conversão de T4 na forma activa, T3 [23].

Foi realizado um estudo na Índia, por Singh e sua equipa [23], para avaliar e correlacionar o efeito crónico da ingestão de flúor em excesso no funcionamento da tiróide, em crianças entre 8 e 15 anos provenientes de regiões com fluorose endémica e não endémica [figura1]. O grupo 1 incluiu 60 crianças de ambos os sexos, divididas em grupo 1A (crianças com fluorose dentária) e grupo 1B (crianças sem fluorose dentária). O grupo 2 incluiu 10 crianças de uma região não endémica.

Os níveis de FT3 registados foram maiores no grupo 2, com pequenas diferenças nos outros grupos. As concentrações máximas de FT4 (tiroxina livre) foram registadas no grupo 1A, enquanto que os níveis de TSH foram significativamente superiores no grupo 1B. Os níveis de FT3, FT4 e TSH mostraram que houve distúrbios em 72% dos casos no grupo 1, enquanto que apenas 10% das crianças do grupo 2 apresentaram níveis séricos anormais. 50% das crianças no grupo 2 tiveram concentrações séricas de flúor levemente elevadas, enquanto que no grupo 1 a percentagem foi de 98%.

Group	No. of cases with Derangement in Thyroid hormone (FT ₃ , FT ₄ , TSH) level	No. of children with abnormal serum fluoride level	No. of children with delayed eruption
Group 1A (n = 30)	23 (77%)	29 (97%)	17 (57%)
Group 1B (n = 30)	20 (67%)	30 (100%)	15 (50%)
Group 2 (n = 10)	1 (10%)	5 (50%)	0 (0%)

Figura 1: Alterações nos níveis de hormonas da tiróide e níveis de fluoretos nas crianças dos diferentes grupos [23];

As crianças de áreas endémicas mostraram alterações nos níveis séricos de hormonas da tiróide e TSH, juntamente com níveis aumentados de fluoretos nos fluidos corporais.

A libertação de TSH a partir da hipófise é inibida pelo flúor, diminuindo a produção de glândulas da tiróide. O flúor compete para os receptores de TSH na tiróide, de modo

que esta hormona chega à tiróide mas são produzidas hormonas tiroideias em menor quantidade [23].

A exposição crónica ao flúor na água de consumo tem assim a potencialidade de causar distúrbios tiroideais, particularmente em adolescentes [23].

6. Alterações histopatológicas a nível testicular

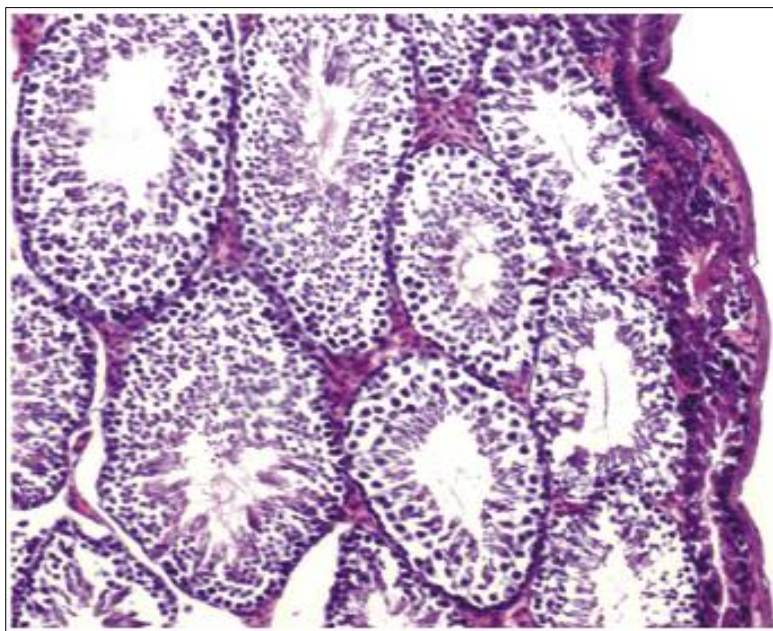
A exposição ao fluoreto de sódio revelou várias modificações nos órgãos reprodutores de animais e humanos. Recentemente descobriu-se que exposições ao flúor entre 3 a 27mg/dia induzem efeitos reprodutivos subclínicos em humanos, explicados pela toxicidade do flúor nas células de Sertoli [25].

Quando a toxicidade no sistema reprodutor de ratos machos foi estudada, descobriu-se que o flúor causava alterações no sistema oxidativo e antioxidante nos testículos desses ratos. Tem-se demonstrado que a quantidade de esperma em grupos fluoretados é mais baixa do que nos ratos de controlo e diminui com o aumento da dose [25].

O NaF administrado em ratos pode diminuir a actividade de enzimas como a 3 β -hidroxi-esteróide desidrogenase (3 β -HSD) e a 17 β -hidroxi-esteróide desidrogenase (17 β -HSD), levando à diminuição da espermatogénese e produção de esteróides [25].

Num estudo de Poesina *et al* [25] de 2013, investigou-se as possíveis alterações histopatológicas no sistema reprodutivo de murganhos machos. O estudo foi realizado em murganhos descendentes de fêmeas tratadas com 0,25 e 0,50 mg de NaF por dia, desde a gestação até ao fim da lactação. De seguida, os murganhos machos e fêmeas foram divididos em 6 grupos: três grupos descendentes de fêmeas tratadas com 0,5 mg de NaF (A,B e C) e três grupos descendentes de fêmeas cuja dose de NaF foi 0,25mg (D,E,F). As administrações de fluoreto de sódio foram realizadas em 3 doses diferentes: homeopática, alopática e

Figura 2: Atrofia difusa do tecido testicular - Túbulos seminíferos com número reduzido de camadas de células. Poesina *et al* [25].



alopático-homeopática. As diferentes doses administradas foram 0,5 mg%, 0,25 mg% e soluções homeopáticas.

A distrofia observada [figura 2] em todas as doses poderá ser responsável por alterações na função reprodutora. O efeito no número de camadas germinativas no testículo

mostrou que esta função pode ser alterada a diferentes doses, com maiores alterações na dose alopática, tendo sido detectadas alterações até na dose homeopática. A análise histológica do tecido testicular no grupo de controlo mostrou parâmetros normais, como a existência de 7 camadas germinativas. Nos murganhos tratados com diferentes doses de NaF, encontraram-se diferentes aspectos testiculares, do ponto de vista de modificações histológicas ^[25].

Os grupos descendentes de fêmeas tratadas com 0,5mg de NaF mostraram, na dose homeopática, distrofias nas células. Na dose alopática/homeopática os testículos tinham apenas 6 camadas germinativas, células com pequenos núcleos e distrofias celulares. Para a dose alopática, verificou-se distrofia vacuolar e apenas uma camada de células nos túbulos seminíferos, concluindo-se que os efeitos nos tecidos testiculares são graves ^[25].

7. Efeitos no sistema nervoso central

O flúor é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, podendo causar alterações bioquímicas e funcionais no sistema nervoso durante a gravidez, se este se acumular no cérebro antes do nascimento. A exposição ao flúor durante o desenvolvimento embrionário tem sido relacionada com alterações na aprendizagem e diminuição da inteligência ^[26].

Os níveis de neurotransmissores como norepinefrina, 5-hidroxitriptamina e seus receptores encontram-se diminuídos no cérebro de fetos abortados em áreas de fluorose endêmica. A acumulação de flúor no tecido cerebral pode assim interferir com alguns neurotransmissores e receptores ^[26].

Foi relatado que o flúor tem um efeito específico na síntese de proteínas no cérebro, o que implica alterações degenerativas nos neurónios, vários graus de perda de massa cinzenta e alterações das células de Purkinje no córtex cerebral. A exposição ao flúor aumenta a produção de radicais livres no cérebro, activando diferentes vias metabólicas relacionadas com a doença de Alzheimer ^[26].

A nível experimental, tem-se mostrado um efeito inibitório do flúor sobre os ácidos gordos livres, em cérebros de ratos machos e fêmeas, para além de alterações significativas na morfologia do hipocampo, amígdalas, córtex e cerebelo. Estudos animais forneceram informações sobre os efeitos tóxicos directos do flúor no tecido cerebral, incluindo diminuição do número de receptores de acetilcolina, aumento da formação de placas β amilóides, exacerbação de lesões causadas por défices de iodo e acumulação na glândula pineal ^[26].

Alguns estudos realizados em indivíduos que estiveram cronicamente expostos ao flúor (devido a contaminação industrial) mostram dificuldades de concentração, certos aspectos da memória alterados e sintomas de fadiga e mal-estar geral [26].

Foi estudado o QI de crianças em comunidades onde há grande exposição ao flúor (4 a 12ppm) e verificou-se que este era significativamente inferior ao de crianças expostas a concentrações da ordem de 0,91 ppm [26].

Sabe-se que, em ratos, o fluoreto aumenta a presença de alumínio no cérebro, através da formação de complexos com este elemento, podendo ter implicações em doenças neurodegenerativas [18].

8. Deslipidémias

Afolabi *et al* [27] realizaram um estudo para investigar os efeitos da exposição subcrónica ao flúor através da água no metabolismo lipídico em ratos *Wistar*. Um grupo serviu como controlo, enquanto que o grupo 2 foi exposto a concentrações de 50mg/l de fluoreto na água, sob a forma de NaF, e o grupo 3 a 100mg/l, durante 7 semanas, tendo-se posteriormente determinado os níveis plasmáticos de lípidos, hidroperóxidos, actividade da paraoxonase, entre outros [27, figuras 3 e 4].

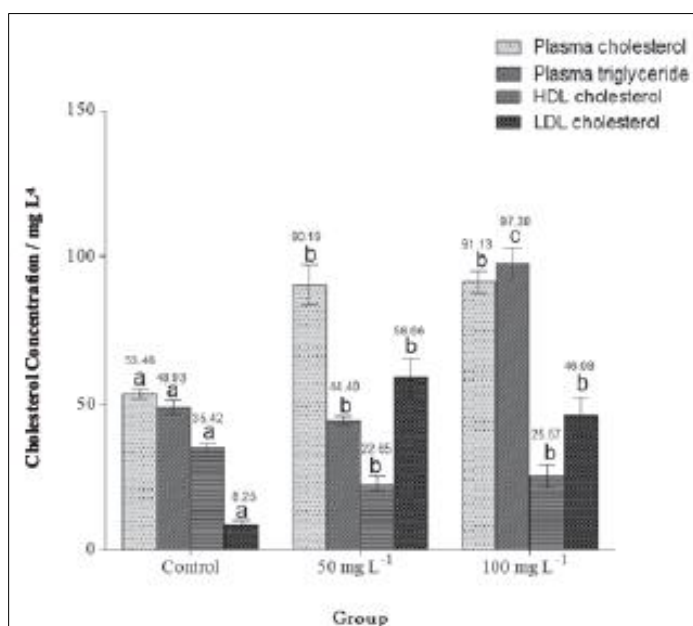


Figura 3: Lípidos e lipoproteínas plasmáticas em ratos expostos ao flúor vs controlos. Afolabi *et al* [27].

Os ratos expostos ao flúor através da água tiveram o colesterol plasmático e LDL aumentados. Em contraste, o colesterol HDL baixou significativamente. As concentrações mais baixas de flúor baixaram os triglicerídeos enquanto as mais elevadas aumentaram-nos. Os fosfolípidos plasmáticos baixaram mais significativamente em ratos tratados com menores concentrações de flúor do que com maiores.

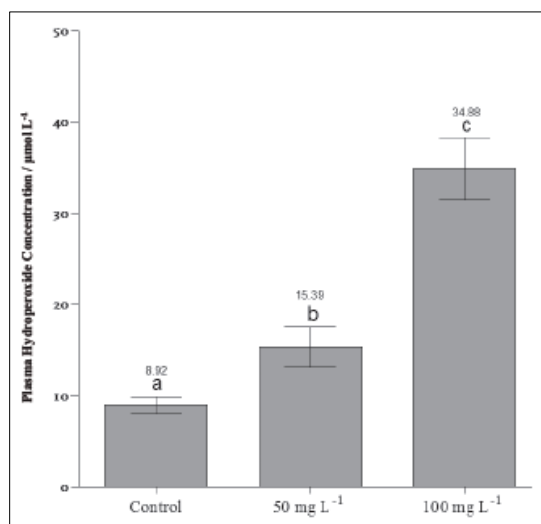


Figura 4: Níveis de hidroperóxidos lipídicos plasmáticos em ratos expostos ao flúor vs controlos. Afolabi *et al* [27].

Os hidroperóxidos lipídicos plasmáticos aumentaram com o aumento da concentração de flúor [figura 4], enquanto que os níveis de MDA (malondialdeído/dialdeído malónico) hepático, um presumível biomarcador de peroxidação lipídica em organismos vivos, apresentaram um aumento em ambos os grupos [27,28].

A paraoxonase plasmática (PON), uma arildialquilfosfatase associada primariamente às HDL e que participa na prevenção da oxidação das LDL, por sua vez, apresentou uma diminuição dependente da concentração de flúor [27,29]. Existem 3 tipos de PON: PON1, PON2 e PON3, com propriedades estruturais semelhantes mas funções enzimáticas diferentes. A PON1 tem funções antioxidantes e anti-aterogénicas, enquanto que a função das PON2 e 3 ainda está a ser estudada [30].

A IL-2 (interleucina 2) aumentou significativamente apenas com a concentração mais elevada de flúor, enquanto que a IL-6 (interleucina 6) e o TNF- α (factor de necrose tumoral alfa) aumentaram igualmente com ambas as concentrações [27].

Os estudos sobre os efeitos do flúor no metabolismo lipídico são poucos e contraditórios. Neste estudo, a exposição ao flúor induziu deslipidémias (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) nos ratos, que constituem um grande factor de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O efeito do flúor na hipertrigliceridemia pode estar relacionado com a diminuição da hidrólise de triglicerídeos, atribuída à redução da actividade da lipase das lipoproteínas induzida pelo flúor. O efeito deslipidémico do flúor, incluindo depleção de HDL (a HDL correlaciona-se inversamente com o risco de doença cardíaca coronária), poderá contribuir para efeitos aterogénicos [27].

A formação de espécies reactivas de oxigénio (ROS) e o aumento da peroxidação lipídica são importantes mediadores patológicos em várias doenças [27]. A sobre-produção

crónica ou aguda de ROS, excedendo a capacidade de defesa dos sistemas antioxidantes celulares causa danos em macromoléculas como o DNA e proteínas, peroxidação de fosfolípidos membranares e despolarização mitocondrial, podendo causar apoptose. A maioria das ROS relacionadas com lesões tecidulares são o anião superóxido (O_2^-), formado na mitocôndrias, o peróxido de hidrogénio, (H_2O_2), produzido a partir do O_2 pela acção da enzima superóxido dismutase (SOD), radical hidroxilo (OH^-), produzido a partir da decomposição de hidroperóxidos e peroxinitrito (ONOO^-), formado a partir da reacção de O_2 com óxido nítrico (NO) [27]. O flúor poderá induzir a formação de (O_2^-) [9].

No estudo, a exposição ao flúor causou um nível elevado de peroxidação lipídica, com aumento do MDA hepático. O aumento do stress oxidativo em animais pode ser consequência da depleção do sistema antioxidante. A paraoxonase tem mostrado proteger os lípidos da oxidação, e atenuar o desenvolvimento de aterosclerose. Baixos níveis de PON1 em animais podem resultar em modificações oxidativas de HDL e LDL e eventual aterosclerose. A sua inibição, juntamente com deslipidémias, sugere possíveis mecanismos de toxicidade do flúor no desenvolvimento de doenças cardiovasculares [27].

As moléculas relacionadas com a inflamação, como IL-2, IL-6 e TNF- α são consideradas bons preditores de doença cardíaca coronária (CHD), mesmo em pessoas sem factores de risco. Estudos revelaram que o aumento destes marcadores podem traduzir aterogénese acelerada, tendo-se verificado o seu aumento nos ratos deste estudo. O aumento de IL-6 no plasma sugere que esta pode ter actuado como citocina pró-inflamatória. O TNF- α é uma citocina envolvida na inflamação sistémica. O aumento da sua expressão tem sido visto como um factor de resposta inflamatória crónica. Níveis elevados no sangue mostraram um aumento do risco de doenças coronárias. Tem-se demonstrado que o aumento de ROS estimula a expressão e síntese de citocinas inflamatórias [27].

Estes resultados confirmaram que os níveis de marcadores de stress oxidativo, MDA hepático e LOOH (peróxidos lipídicos) se correlacionam positivamente com citocinas pró-inflamatórias. A correlação positiva entre triglicerídeos e colesterol plasmáticos e estas citocinas pró-inflamatórias pode indicar uma interacção entre deslipidémia e inflamação na patogénese da aterosclerose induzida pelo flúor [27].

9. Osteossarcoma

A associação entre flúor e o risco de osteossarcoma é controversa. O osteossarcoma é um raro tumor ósseo maligno, mais prevalente em homens com menos de 20 anos [31]. Em crianças e jovens adultos, o osteossarcoma desenvolve-se em áreas de

rápido crescimento ósseo, como as terminações dos grandes ossos. A maioria dos tumores desenvolve-se em ossos em torno do joelho. Tal como os osteoblastos no osso normal, as células responsáveis por este cancro também produzem matriz óssea, contudo esta não é tão rígida como nos ossos normais. A dor nos ossos afectados (geralmente em torno do joelho e na parte superior do braço) é o sintoma mais comum. Embora o osteossarcoma possa enfraquecer os ossos no qual se desenvolve, geralmente não se verificam fracturas [32]. Factores químicos e genéticos foram sugeridos como causadores de osteossarcoma [31].

Estudos recentes indicaram uma ligação directa entre a exposição ao flúor e osteossarcoma e ainda entre incidência de cancro ósseo e existência de flúor na água [33].

Foi realizado um estudo por Simmi Kharb *et al* [33] (2012) com o objectivo de analisar os níveis de flúor em doentes com osteossarcoma e o teor de flúor na sua água de consumo. O estudo foi realizado em 10 doentes com osteossarcoma e em 10 voluntários saudáveis (controlos). Os níveis de flúor foram determinados por um eléctrodo selectivo de iões. As concentrações plasmáticas de flúor, assim como os níveis de flúor na água de consumo foram significativamente mais elevados em doentes com osteossarcoma quando comparados com os controlos [33, figura 5].

	Control group	Osteosarcoma patients	P value
Serum fluoride	0.042 ± 0.035	0.183 ± 0.105	< 0.05
Water fluoride	0.475 ± 0.243	1.302 ± 0.760	< 0.001

Figura 5: Níveis de fluoretos nos 2 grupos em estudo; Simmi Kharb *et al* [33].

Contudo, devido ao baixo número de doentes estudados, os resultados deste estudo são inconclusivos, sendo necessário um estudo mais pormenorizado com base nos possíveis mecanismos desencadeados pelo flúor.

XII. Conclusão

Considerada por muitos como um avanço na melhoria da saúde oral dos indivíduos, a fluoretação da água de consumo, assim como a adição de flúor a outros produtos, tem-se mostrado controversa ao longo dos anos. Para além da já estudada fluorose, várias doenças e alterações foram relacionadas com a exposição prolongada ao flúor, entre as quais, hipotiroidismo, efeitos no sistema nervoso central e deslipidémias, cuja influência do flúor parece estar presente, com mecanismos em muitos casos não esclarecidos. Em alguns destes efeitos secundários, a evidência da contribuição do flúor é obtida através de estudos em animais, como por exemplo na citotoxicidade ou deslipidémias. Noutros, é estudada através da relação entre a exposição da população ao flúor e a presença de uma dada doença, como

é o caso do osteossarcoma. Este tema é de grande importância, uma vez que se trata da adição de uma substância à água, um bem essencial à vida, cujos efeitos a longo prazo devem ser estudados, para além de que é significativa a população mundial sujeita a políticas de fluoretação.

É de referir também a margem muito pequena que existe entre a dose preventiva contra as cáries e a dose tóxica. Está estabelecido actualmente que concentrações inferiores a 1 mg/l têm um efeito preventivo, enquanto que a partir de 2mg/l poderá haver efeitos negativos. Contudo, dando como exemplo o caso do iodo, em que o seu conteúdo na água é geralmente baixo, mesmo concentrações baixas de flúor podem agravar os efeitos da deficiência de iodo na tiróide. Outro aspecto é o facto de a soma das quantidades de flúor ingeridas através da água, alimentos e dentífricos, poder ultrapassar os valores recomendados, sendo necessário um estudo rigoroso da quantidade média total ingerida por um indivíduo.

Através das informações encontradas ao longo dos estudos referidos, pode-se concluir que as concentrações de flúor aceites como adequadas poderão não ser tão inócuas como se pensava, daí a necessidade de se procurarem novos valores de referência, baseados na segurança e efectividade deste elemento e avaliar se os benefícios para a saúde da água fluoretada superam os eventuais riscos.

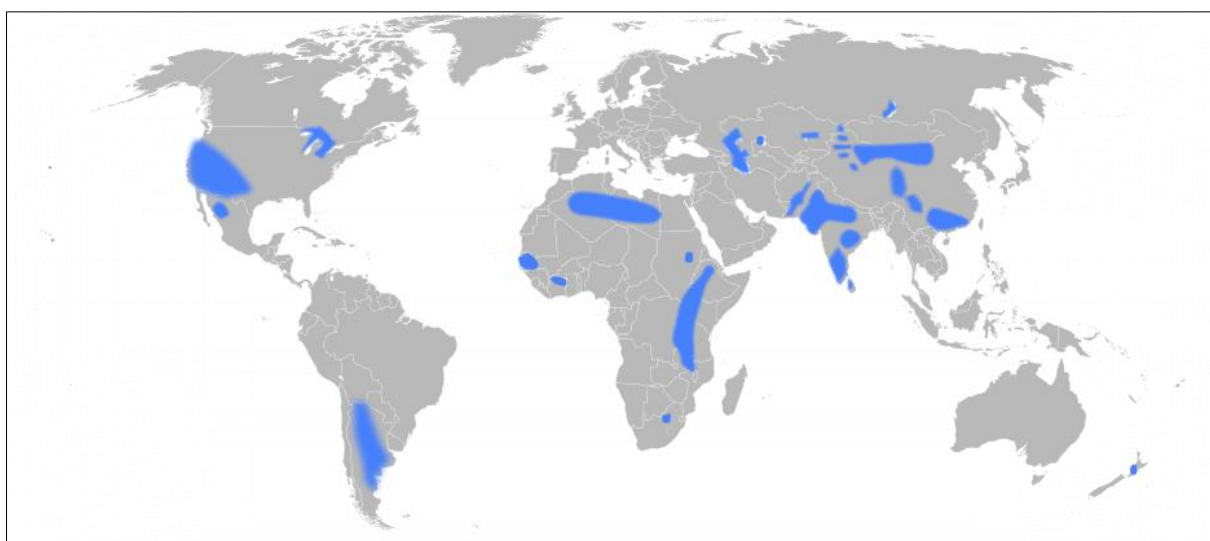
XIII. Anexos

Anexo 1: Percentagem da população de alguns países recebendo água fluoretada artificial ou naturalmente, com concentrações estabelecidas como adequadas na prevenção das cáries dentárias (1mg/l)

Singapura	100%
China (Hong Kong)	100%
Brunei	95%
Austrália	80%
Malásia	75,5%
República da Irlanda	73%
Chile	70%
EUA	66%
Nova Zelândia	61%
Canadá	44%
Brasil	41%
Argentina	19%
Guatemala	13%
Espanha	11%
Reino Unido	10%
Coreia do Sul	6%
Sérvia	3%
Perú	2%

Referência: The British Fluoridation Society "The extent of water fluoridation", *One in a Million: The facts about water fluoridation* (2012), (3rd ed.), pgs. 1–56

Anexo 2: Áreas geográficas com águas subterrâneas contendo naturalmente fluoretos em concentrações superiores a 1,5mg/l



Referência: Wikipedia (2009), *Water fluoridation*, [Internet], Disponível em http://en.wikipedia.org/wiki/Water_fluoridation [Acedido em 21 de Junho de 2014]

XIV. Bibliografia

- [1] Peckham, Stephen, and Niyi Awofeso, "Water Fluoridation: A Critical Review of the Physiological Effects of Ingested Fluoride as a Public Health Intervention", *The Scientific World Journal*, vol. 2014, Article ID 293019, 10 pages, 2014. doi:10.1155/2014/293019.
- [2] *Henri Moissan*, In Infopédia [Internet] Porto: Porto Editora, 2003-2014. Disponível em [http://www.infopedia.pt/\\$henri-moissan](http://www.infopedia.pt/$henri-moissan) [Acedido em 2014-06-21]
- [3] Fawell, J., Bailey, K., Chilton, J., Dahi, E., Fewtrell, L., Magara, Y., & *World Health Organization (2006)*, Fluoride in drinking-water./]. Fawell...[et al.].
- [4] World Health Organization 2011, *Guidelines for drinking-water quality*, fourth edition [internet] Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548151_eng.pdf?ua=1, [Acedido em 2 de Junho de 2014]
- [5] Instituto Superior Técnico (2010) E-escola, *Criolite* [Internet] Lisboa, Disponível em <http://www.e-escola.pt/topico.asp?id=593> [acedido em 12 de Junho de 2014]
- [6] Encyclopaedia Britannica, Inc (2014) *Fluorapatite* [Internet] Disponível em <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/211326/fluorapatite> [acedido em 12 de Junho de 2014]
- [7] Infarmed (2007), *Prontuário Terapêutico 7, Cap. 11.3.2.2 Vitaminas e sais minerais – Flúor*, pg. 382, ISBN: 978-972-8425-87-6.
- [8] Direcção-Geral da Saúde (2011), *Circular Normativa n.º 1/DSE de 18/01/05- Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral* [Internet] Disponível em <http://www.dgs.pt/promocao-da-saude/saude-escolar/programas-e-projectos/programa-nacional-de-promocao-da-saude-oral.aspx> [Acedido em 14 de Junho de 2014]
- [9] Agalakova, Natalia Ivanovna, Gennadii Petrovich Gusev. "Molecular mechanisms of cytotoxicity and apoptosis induced by inorganic fluoride", *ISRN Cell Biology* (2012).
- [10] Dhar V, Bhatnagar M., Physiology and toxicity of fluoride, *Indian Journal of Dental Research* 2009;20:350-5.
- [11] Ordem dos Médicos dentistas, *Cárie e Dentisteria*, [Internet] Disponível em <http://www.omb.pt/publico/carie-dentisteria> [acedido a 12 de Junho de 2014]
- [12] Featherstone, J. D. B. "Dental caries: a dynamic disease process", *Australian dental journal* 53.3 (2008): 286-291.
- [13] Robinson, C., Shore, R. C., Brookes, S. J., Strafford, S., Wood, S. R., & Kirkham, J. (2000), The chemistry of enamel caries. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 11(4), 481-495.
- [14] Hamilton, I. R. "Biochemical effects of fluoride on oral bacteria" *Journal of dental research* 69 (1990): 660-7.

- [15] Diário da República, 1.^a série — N.º 164 — 27 de Agosto de 2007, *Decreto-Lei n.º 306/2007*, de 27 de Agosto, [Internet], Disponível em <http://dre.pt/pdf1s/2007/08/16400/0574705765.pdf> [acedido em 3 de Junho de 2014]
- [16] Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, IP, Sub-Região Saúde de Setúbal (Janeiro 2008) *Os fluoretos na água de consumo humano*, Maria Elisa Duarte
- [17] New Zealand Institute of Chemistry (2008) *HYDROFLUOROSILICIC ACID AND WATER FLUORIDATION*, [Internet] Disponível em <http://nzic.org.nz/ChemProcesses/production/IC.pdf> [Acedido em 21 de Junho de 2014]
- [18] Czajka, Michael, Systemic Effects of Fluoridation, *Journal of Orthomolecular Medicine*, Volume 27, Number 3, 2012: 123-130.
- [19] EPA United States Environmental Protection Agency (2013) *Basic Information about Fluoride in Drinking Water* [Internet] Disponível em <http://water.epa.gov/drink/contaminants/basicinformation/fluoride.cfm> [Acedido em 2 de Junho de 2014]
- [20] World Health Organisation (2001) *Water Sanitation Health/Water Sanitation Diseases – Fluorosis* [Internet] Disponível em http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/fluorosis/en/ [Acedido a 12 de Junho de 2014]
- [21] Vani, M.L., Reddy K.P. Effects of fluoride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice, *International Society for Fluoride Research*, Fluoride 2000 ;33:17-26.
- [22] Su, M., Chu, J., Howland, M. A., Nelson, L. S., & Hoffman, R. S. (2003). Amiodarone Attenuates Fluoride-induced Hyperkalemia in Vitro. *Academic emergency medicine*, 10(2), 105-109.
- [23] Singh, N., Verma, K. G., Verma, P., Sidhu, G. K., & Sachdeva, S. (2014). A comparative study of fluoride ingestion levels, serum thyroid hormone & TSH level derangements, dental fluorosis status among school children from endemic and non-endemic fluorosis areas. *SpringerPlus*, 3(1), 1-5.
- [24] Ge, Y., Ning, H., Wang, S., & Wang, J. (2005), DNA damage in thyroid gland cells of rats exposed to long-term intake of high fluoride and low iodine. *Fluoride*, 38(4), 318-323.
- [25] Dimcevic, Poesina; Bălălău, C., Bârcă, M., Ion, I., Baconi, D., Baston, C., & Băran, P. V. (2012). Testicular histopathological changes following sodium fluoride administration in mice. *Romanian journal of morphology and embryology= Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 54(4), 1019-1024.
- [26] Valdez-Jiménez, L., Soria Fregozo, C., Miranda Beltrán, M. L., Gutiérrez Coronado, O., & Pérez Vega, M. I. (2011). Effects of the fluoride on the central nervous system. *Neurología (English Edition)*, 26(5), 297-300.
- [27] Afolabi, O. K., Oyewo, E. B., Adekunle, A. S., Adedosu, O. T., & Adedeji, A. L. (2013). Oxidative Indices Correlate with Dyslipidemia and Pro-Inflammatory Cytokine Levels in Fluoride-Exposed Rats. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 64(4), 521-529.

- [28] Mateos, R., Lecumberri, E., Ramos, S., Goya, L., & Bravo, L. (2005). Determination of malondialdehyde (MDA) by high-performance liquid chromatography in serum and liver as a biomarker for oxidative stress: Application to a rat model for hypercholesterolemia and evaluation of the effect of diets rich in phenolic antioxidants from fruits. *Journal of Chromatography B*, 827(1), 76-82.
- [29] Reddy, S. T., Wadleigh, D. J., Grijalva, V., Ng, C., Hama, S., Gangopadhyay, A., & Fogelman, A. M. (2001). Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-I protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 21(4), 542-547.
- [30] Prakash, M., Phani, N. M., Kavya, R., & Supriya, M. (2010). Paraoxonase: its antiatherogenic role in chronic renal failure. *Indian journal of nephrology*, 20(1), 9.
- [31] Kim, F. M., Hayes, C., Williams, P. L., Whitford, G. M., Joshipura, K. J., Hoover, R. N., & Anderson, H. C. (2011). An assessment of bone fluoride and osteosarcoma. *Journal of dental research*, 90(10), 1171-1176.
- [32] American Cancer Society (2014), *Osteosarcoma* [Internet] Disponível em <http://www.cancer.org/cancer/osteosarcoma/> [Acedido em 13 de Junho de 2014]
- [33] Kharb, Simmi, Ravindra Sandhu, and Zile Singh Kundu. "Fluoride levels and osteosarcoma." *South Asian journal of cancer* 1.2 (2012): 76.