

Helena Isabel Couto Magalhães

Efeitos do Flúor na Saúde Humana

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Porto, 2018

Helena Isabel Couto Magalhães

Efeitos do Flúor na Saúde Humana

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Efeitos do Flúor na Saúde Humana

Orientação| Prof. Doutora Inês Lopes Cardoso e Prof. Doutora Fernanda Leal

Trabalho apresentado á Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2018

RESUMO:

O flúor pertence ao grupo dos halogéneos da tabela periódica e é um elemento com elevada reatividade que está amplamente distribuído no meio ambiente sendo encontrado no solo, ar, rochas, alimentos e na água sob a forma de fluoretos.

Por ter sido comprovada a sua eficácia na prevenção da cárie dentária, o flúor tem vindo a ser adicionado a produtos dentífricos, suplementos e à água. A fluoretação das águas foi primeiramente instituída nos EUA, sendo aceite pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que estabeleceu um limite de 1,5 mg/L de fluoretos na água de consumo humano.

No entanto, apesar dos benefícios da sua utilização, a ingestão excessiva pode acarretar efeitos tóxicos para o ser humano afetando diversos sistemas biológicos e estruturas orgânicas. Esta toxicidade pode dar-se de uma forma aguda ou crónica sendo que os efeitos adversos dependem de vários fatores como por exemplo, tempo de ingestão e quantidade ingerida, idade, presença de problemas cardiovasculares ou renais e alterações genéticas.

Os efeitos adversos mais conhecidos da ingestão excessiva de flúor são a fluorose dentária e esquelética, estando também associados outros efeitos como défices cognitivos, citotoxicidade, hipotiroidismo, dislipidemias, alterações enzimáticas e eletrolíticas e cancro.

A presente monografia visa abordar e compilar tanto os benefícios como os efeitos prejudiciais da ingestão de flúor na saúde humana com base em estudos científicos realizados nos últimos anos.

PALAVRAS-CHAVE: flúor; fluoreto; efeitos adversos; alterações fisiológicas.

ABSTRAT:

Fluorine belongs to the group of halogens of the periodic table and is an element with high reactivity that is widely distributed in the environment being found in soil, air, rocks, food and water in the form of fluorides.

Due to its efficacy in prevention of dental caries, fluorine has been added to toothpaste, supplements and water. Water fluoridation was initially introduced in USA being accepted by the World Health Organization (WHO) that established a limit of 1.5 mg/L of fluoride in drinking water.

However, despite of the benefits of its use, excessive intake can lead to toxic effects to several biological systems and organic structures. This toxicity can be acute or chronic, and its adverse effects depend on several factors such as ingestion period and ingested amount, age, presence of cardiovascular or renal problems and genetic alterations.

The most common adverse effects of excessive fluoride intake are dental and skeletal fluorosis, with association with other effects like cognitive impairment, cytotoxicity, hypothyroidism, dyslipidemia, enzymatic and electrolytic changes and cancer.

This work aims the collection and discussion of the benefits as well as adverse effects of fluorine ingestion in human health based on scientific studies published in recent years.

KEY-WORDS: fluorine; fluoride; adverse effects; physiological changes.

DEDICATÓRIA

Este trabalho é inteiramente dedicado ao meu querido avô, por todo o carinho, motivação e inspiração. Por todo o amor, por ter sido um pilar fundamental na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais por todo o apoio durante estes anos na Universidade Fernando Pessoa, pelo esforço financeiro e por toda a força, compreensão e confiança que sempre depositaram em mim no decorrer destes anos.

À minha irmã por todo apoio e ajuda que sempre me deu.

Ao meu namorado, por todo o carinho, compreensão, incentivo, ajuda e disponibilidade que sempre teve comigo.

Aos meus amigos, em particular ao Eduardo, por todo o apoio e amizade.

Às minhas orientadoras, Professora Doutora Inês Lopes Cardoso e Professora Doutora Fernanda Leal, por toda a ajuda, apoio, conhecimentos e tempo disponibilizado para me ajudar.

Por último, agradeço a todos os que estiveram envolvidos nesta importante etapa da minha vida.

INDICE GERAL

RESUMO:	I
ABSTRAT:	II
DEDICATÓRIA	III
AGRADECIMENTOS.....	IV
INDICE GERAL.....	V
INDICE DE FIGURAS	VII
INDICE DE TABELAS	VIII
ABREVIATURAS E SIGLAS.....	IX
I. Introdução.....	1
1. Material e Métodos:.....	3
II. Desenvolvimento	4
1. O Flúor.....	4
1.1. O ião fluoreto	4
2. Vias de exposição aos fluoretos	5
2.1. Ar	5
2.2. Água.....	6
2.3. Alimentos e bebidas.....	6
2.4. Produtos de higiene oral e suplementos de flúor	7
2.5. Exposição total aos fluoretos	8
2.5.1. Exposição aos fluoretos em idade pediátrica.....	9
3. Metabolismo dos fluoretos.....	10
3.1. Absorção.....	10
3.2. Distribuição	11
3.3. Excreção	11
4. Vias de administração do flúor.....	12
5. A utilização dos fluoretos como estratégia de prevenção em saúde oral	13
5.1. Cárie dentária.....	13
5.2. Mecanismo anti cárie do flúor	14
5.3. Fluoretação da água.....	15
5.3.1. Desfluoretação da água.....	17
6. Toxicidade aguda dos fluoretos	17
7. Efeitos adversos da ingestão de flúor a longo prazo (toxicidade crónica).....	19

7.1. Fluorose	19
7.1.1. Fluorose dentária	19
7.1.2. Fluorose esquelética	21
7.2. Interação com enzimas	23
7.3. Citotoxicidade.....	25
7.4. Efeitos no sistema nervoso central	25
7.5. Alterações na tiroide	27
7.6. Toxicidade no Sistema Reprodutor	28
7.7. Nefrotoxicidade.....	30
7.8. Hepatotoxicidade	31
7.9. Alterações eletrolíticas.....	32
7.10. Relação entre exposição ao flúor e osteossarcoma	33
7.11. Intolerância ao flúor	34
Conclusão	35
Bibliografia	37

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática da produção de ácido pela placa bacteriana e desmineralização da estrutura mineral do dente (Melo, 2001).....	14
Figura 2: Fluorose com coloração variando para tons mais escuros (iDent, 2010)	21
Figura 3: Fluorose grave com erosão do esmalte (iDent, 2010).....	21
Figura 4: Criança que apresenta sinais de fluorose esquelética (FATEC, 2018)	22

INDICE DE TABELAS

Tabela 1: Efeitos do NaF no peso corporal materno e consumo de água (Al-Hiyasatet al., 2000).	30
--	----

ABREVIATURAS E SIGLAS

ALP: Fosfatase alcalina

ALT: Alanina aminotransferase

AST: Aspartato aminotransferase

DGS: Direção Geral de Saúde

F: Flúor

F⁻: íão fluoreto

HF: Ácido fluorídrico

NaF: Fluoreto de sódio

OH⁻: Íão hidróxido

OMS: Organização Mundial de Saúde

ppm: Partes por milhão

QI: Quociente de inteligência

SNC: Sistema nervoso central

SOD: Superóxido dismutase

T₃: Triiodotironina

T₄: Tiroxina ou tetraiodotironina

TSH: Hormona estimuladora da tiroide (do inglês: *thyroidstimulatinghormone*)

XOD: Xantina oxidase

I. Introdução

Pertencente ao grupo dos halogéneos, o flúor é o elemento mais abundante na Terra estando presente em pequenas quantidades na água, ar, plantas e animais.

O flúor teve a sua produção iniciada industrialmente a partir da Segunda Guerra Mundial devido às suas aplicações no fabrico de combustíveis nucleares. Desde então ocorreram progressos tecnológicos que permitiram que na atualidade seja possível a produção, o armazenamento e o transporte de flúor em grande escala e com as condições de segurança necessárias. Desta forma, o flúor é comumente utilizado em variadas áreas do quotidiano, no entanto, a sua ação no organismo acarreta, para além de vantagens, desvantagens quando mal utilizado ou em concentrações inadequadas.

Uma das maiores vantagens do flúor é a sua eficácia na prevenção e tratamento de cáries dentárias, levando à diminuição da capacidade de desmineralização e promovendo a remineralização do esmalte. Tal como Pereira (2014) refere, “(...) a relação entre a cárie dentária e os efeitos benéficos dos fluoretos já são conhecidos desde o início do século XX.” No entanto, de acordo com Ullah et al. (2017), a utilização excessiva de flúor em idades pediátricas pode conduzir ao desenvolvimento de fluorose dentária. Por essa razão, o uso de dentífricos fluoretados por crianças até aos 6 anos tem vindo a ser questionado pois relaciona-se a sua utilização com o aumento da prevalência de fluorose dentária em crianças.

Como medida de saúde oral comunitária procede-se também, atualmente, à fluoretação da água que consiste na adição de compostos de flúor à água destinada ao consumo humano. Esta medida é bastante vantajosa pois permite que grande parte da população tenha acesso, de forma fácil e económica a compostos de flúor. No entanto, sabe-se que o flúor apenas é benéfico para o organismo, e particularmente, para a saúde oral, quando administrado nas doses adequadas. Conforme Duarte (2008) refere, “(...) a fronteira entre os efeitos positivos e negativos atribuídos ao flúor é muito pequena, devendo procurar-se o equilíbrio entre os dois.” Torna-se assim importante conhecer qual a quantidade de flúor presente na água da localidade onde se habita de modo a evitar o consumo excessivo de flúor.

Além destas duas importantes fontes de flúor, este elemento químico está também presente noutros compostos utilizados no quotidiano. Este é empregue no fabrico de plásticos resistentes a elevadas temperaturas, pois a incorporação de compostos de flúor promove uma alta estabilidade térmica. É utilizado em sistemas de refrigeração, em veículos para aerossóis e empregue também no fabrico do alumínio. Este elemento químico está presente, em pequenas quantidades, em alguns alimentos consumidos pelo ser humano, como é o caso do chá preto que apresenta significativas quantidades de flúor e do leite materno que contém uma pequena quantidade deste elemento. Assim a amamentação, pelo menos, até os seis meses de idade ajuda a reduzir o índice de cárie dentária.

Na atualidade, sabe-se que o flúor, em concentrações adequadas e administrado corretamente, apresenta benefícios para a saúde humana, no entanto quando utilizado indevidamente, este halogéneo pode originar problemas severos no ser humano, como perturbações no funcionamento da tiroide, aumento do risco de problemas de desenvolvimento neurológico, podendo também potenciar o aparecimento de fluorose óssea que numa fase avançada provoca dor e danifica os ossos e articulações.

Quando o flúor é ingerido em concentrações mais altas do que as recomendadas, pode levar ao aparecimento de efeitos nocivos na saúde humana, sendo necessário e urgente alertar a população em geral para o controlo das quantidades de flúor ingeridas diariamente.

O objetivo deste projeto é, através da análise de pesquisas científicas, avaliar quais os efeitos benéficos do flúor na saúde humana, focando-se principalmente na sua maior vantagem que é a eficácia deste halogéneo na prevenção e tratamento da cárie dentária. Numa outra visão, também se pretende compilar quais os efeitos nocivos que os compostos de flúor apresentam para a saúde humana, visto que existem dados que comprovam que o flúor não é, como se pensava em décadas passadas, um composto inócuo para o organismo.

1. Material e Métodos:

Este é um projeto de revisão bibliográfica que se baseia numa pesquisa de artigos científicos recolhidos nas bases de dados PubMed-US, National Library of Medicine, National Institute of Health, dissertações e documentos oficiais de diferentes instituições nacionais e internacionais disponíveis em páginas Web, desde o ano 2000 ou anteriores no caso de serem relevantes para o estudo.

Indicadores de pesquisa: Pubmed; Google Académico; Repositório Aberto da Universidade do Porto.

II. Desenvolvimento

1. O Flúor

O flúor (F), isolado pelo químico francês Henri Moissan (Prémio Nobel da Química em 1906), é um elemento químico que pertence ao grupo dos halogéneos da tabela periódica pertencendo ao grupo 17. É representado pelo símbolo F, tem ponto de fusão de -219°C e ponto de ebulição de -188°C .

O flúor está presente no ambiente devido, em parte, a fontes naturais como a atividade vulcânica e aerossóis marítimos e como resultado de atividades antropogénicas ou artificiais como a produção de pesticidas, fabrico do vidro, produção primária de alumínio, fabrico do aço, entre outros. Este elemento existe em grande abundância na crosta terrestre, representando cerca de 300 mg/kg da composição da mesma sendo o 13º elemento mais abundante na Natureza (Duarte, 2008; Narvai, 2000).

Como referido por Mendes (2015), este elemento é extremamente reativo e corrosivo, sendo o mais reativo dos halogéneos. É um elemento que possui uma alta eletronegatividade, tendo elevada tendência para atrair eletrões. Em condições normais de pressão e temperatura, o flúor apresenta-se na forma biatómica, formando um gás de coloração amarela altamente tóxico que, quando inalado, pode causar diversas lesões nos pulmões. Na sua forma ionizada e em elevadas concentrações, se em contacto com a pele pode provocar queimaduras químicas graves.

1.1. O ião fluoreto

Sendo o elemento mais eletronegativo dos halogéneos (Narvai, 2000), o flúor tem como principal característica a sua eletronegatividade que o predispõe a combinar-se com outros elementos, pelo que, maioritariamente, este elemento não se apresenta na sua forma livre (no seu estado puro) mas sim associado a outros elementos com carga positiva como o cálcio, o alumínio e o sódio. As formas combinadas mais abundantes na natureza são o fluoreto de cálcio (CaF_2) e o fluoreto de sódio e alumínio (NaAlF_6). Este elemento com elevada solubilidade em água encontra-se também na forma de fluoreto (F^-) podendo

também fazer parte de alguns silicatos, formando assim compostos mais estáveis (Cabral, 2014).

Devido a esta elevada afinidade para o cálcio, no organismo humano, os fluoretos estão fundamentalmente associados com os tecidos calcificados/mineralizados como os ossos e os dentes.

De acordo com Padilha (2000), atualmente, os fluoretos são aplicados na indústria, na produção de materiais poliméricos como o plástico, na medicina, particularmente em medicina dentária e noutras áreas variadas.

2. Vias de exposição aos fluoretos

Segundo Murray (1986) os fluoretos são amplamente distribuídos na atmosfera sendo provenientes das poeiras dos solos que contêm flúor e dos gases emitidos em áreas de atividade vulcânica. No solo, a concentração deste elemento varia frequentemente entre 20 e 500 partes por milhão (ppm), no entanto é possível que atinja valores até 8.500 ppm. Na água do mar varia normalmente entre 0,8 e 1,4 ppm (Murray, 1986).

2.1. Ar

Devido à poluição, produção industrial de fertilizantes fosfatados, resíduos da queima de carvão e atividade vulcânica, os fluoretos encontram-se amplamente distribuídos na atmosfera (Fawell et al., 2006).

O ar é assim um dos principais responsáveis pelo transporte e distribuição de fluoretos, no entanto, este corresponde apenas a uma pequena fração da exposição total, com exceção das zonas do mundo onde existe uma elevada poluição atmosférica como acontece em Marrocos e na China em que estão presentes altos níveis de fluoreto atmosférico (Fawell et al. 2006 *cit. in* Haikel et al., 1986, 1989).

O teor de flúor presente no ar em algumas fábricas pode atingir valores tão elevados como $1,4 \text{ mg/m}^3$ e na vizinhança destas pode atingir valores de $0,2 \text{ mg/m}^3$. O teor de flúor no ar em zonas não industriais varia entre $0,05$ a $1,90 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (Murray, 1986).

2.2. Água

A água representa a maior exposição do ser humano aos fluoretos devido à quantidade de água que é ingerida diariamente sendo que de acordo com Jaoudi et al. (2012), a água potável é habitualmente o maior contribuinte individual para a ingestão diária de flúor.

Devido à presença universal de fluoretos na crosta terrestre, toda a água contém fluoretos em concentrações variadas (Murray, 1986).

De acordo com Fawell et al. (2006), o flúor pode ser encontrado em diversas concentrações, em todas as águas naturais. A água do mar normalmente apresenta uma concentração de 1 mg/L de fluoreto enquanto os rios e lagos exibem concentrações inferiores a $0,5 \text{ mg/L}$. Nas águas subterrâneas podem existir concentrações altas ou baixas de flúor dependendo da natureza das rochas e da presença de minerais contendo flúor. Estas concentrações são limitadas pela solubilidade de fluorite, sendo esta concentração menor na presença de cálcio.

2.3. Alimentos e bebidas

O homem consome flúor pela ingestão de vegetais, bebidas como chá preto e animais como camarão e peixe (Domingos et al., 2018). As concentrações de fluoretos encontradas na maioria dos alimentos destinados à alimentação humana são relativamente baixas (Fawell et al., 2006), contribuindo apenas com $0,3-0,6\%$ da dose diária ingerida de fluoretos (Reto et al., 2008).

No entanto, alguns alimentos como peixe, certos vegetais (que contêm fluoretos absorvidos do solo e da água) e chá apresentam elevadas concentrações de fluoretos (APDA, 2012). Assim, as principais fontes alimentares de fluoretos incluem o chá e os peixes marinhos, principalmente os que são consumidos com as espinhas (por exemplo,

sardinhas) (Reto et al., 2008). O pH e o conteúdo mineral dos alimentos são fatores que podem alterar a biodisponibilidade de fluoretos nesses alimentos (Fojo, 2011).

De acordo com Feuser et al. (2006), é possível obter níveis ótimos ou mesmo superiores ao ideal através de bebidas com flúor, no entanto, a quantidade de flúor ingerida na dieta é difícil de estabelecer devido a variações individuais, regionais e culturais na alimentação e à industrialização dos alimentos (Domingos et al., 2018).

A China e a Índia são países em que o chá é a bebida de maior consumo sendo preparado com água natural ou artificialmente fluoretada e por essa razão foram realizados estudos para determinar o consumo diário de flúor nestas populações, com o objetivo de controlar os efeitos inerentes à ingestão excessiva de fluoretos (Reto et al., 2008).

Quando a água fluoretada é utilizada na preparação de bebidas quentes, como o chá, há um aumento da concentração de flúor na bebida que pode ir até 1,5 mg/L. Este fenómeno é bastante significativo quando se analisa a ingestão total de flúor na dieta. A ingestão total de um indivíduo que consuma quatro chávenas de chá por dia, preparado com água fluoretada, excede em 5 mg a dose recomendada de flúor por dia, apenas com a contribuição desta fonte (Waugh, 2013).

2.4. Produtos de higiene oral e suplementos de flúor

São variados os produtos de higiene oral disponíveis no mercado, com diversas concentrações de fluoreto, utilizados por adultos e crianças para reduzir o aparecimento de cárie dentária.

Fazem parte destes produtos as pastas dentífricas (1,0 a 1,5 g de fluoreto por kg), os locutórios e geles fluoretados para tratamentos tópicos (0,25 a 24,0 g de fluoreto por kg), vernizes fluoretados e comprimidos para tratamentos sistémicos (0,25, 0,50 ou 1,00 mg de fluoreto por unidade), sendo necessário o uso racional destes produtos (Fawell et al., 2006).

Os dentífricos fluoretados foram os primeiros produtos usados por possuírem uma ação tópica sobre o dente. Só mais tarde surgiram os geles tópicos, os colutórios e os vernizes (Melo, 2001).

O uso incorreto de dentífricos fluoretados pelas crianças é preocupante pois estas ingerem cerca de 30% da pasta dentífrica. Há mesmo estudos que comprovam que a maior parte do flúor ingerido diariamente pelas crianças provém da pasta dentífrica (Feuser et al., 2006).

De acordo com Feuser et al. (2006), “Faz-se necessário, que na prescrição da terapia com flúor, os profissionais tenham conhecimento da exposição total do paciente a este elemento, bem como os fatores que podem influenciar a sua absorção (...)”.

Nos países ocidentais, o consumo excessivo de fluoretos deve-se essencialmente à ingestão acidental de pastas dentífricas, consumo de alimentos infantis e bebidas preparadas com águas fluoretadas e certas bebidas e alimentos com elevado teor de fluoreto (Reto et al., 2008).

2.5. Exposição total aos fluoretos

A exposição total diária ao flúor é influenciada por vários fatores, variando de região para região, sendo afetada pela concentração de fluoretos na água e pela quantidade ingerida por cada indivíduo, pelo teor presente nos alimentos e pelo uso de produtos dentários fluoretados. Varia também de acordo com as práticas características de cada região, sendo que o consumo regular de chá pode aumentar significativamente a exposição aos fluoretos.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) afirma que a exposição diária ao fluoreto é aproximadamente 0,6 mg por adulto por dia, numa região em que o flúor não é adicionado à água, e 2 mg por adulto por dia numa região fluoretada, num clima temperado.

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 (DGS, 2005).

De acordo com Waugh (2013), a exposição total de um indivíduo ao flúor, é a soma da exposição de todos os alimentos e outras fontes consumidas durante um dia, sendo que devido à grande variabilidade de possíveis exposições a este elemento é impossível controlar ou quantificar a ingestão total de flúor por indivíduo.

Assim, de acordo com Leal et al. (2015), quer os cirurgiões-dentistas quer a população em geral não têm conhecimento das concentrações de flúor presentes nos alimentos e nas bebidas, visto que esta informação, na maior parte dos casos, não está presente nos rótulos nem nas embalagens. Algumas garrafas de água mineral apresentam informação do conteúdo de flúor, no entanto, alguns estudos constataram divergências entre as concentrações de flúor em águas minerais e os valores descritos nos rótulos.

2.5.1. Exposição aos fluoretos em idade pediátrica

Não foi estabelecido nenhum limite superior tolerável para crianças com idade inferior a seis anos, no entanto, a baixa ingestão de flúor em crianças amamentadas, cerca de 0,01 mg/dia é definida como a ingestão adequada para idades compreendidas entre os 0 e os 6 meses de idade (Waugh, 2013).

Segundo Waugh (2013), um bebé que seja alimentado com uma fórmula fluoretada, torna-se o mais exposto a quantidades mais elevadas de fluoretos de entre todas as faixas etárias da população (0,1 a 0,2 mg/kg/dia), enquanto uma criança amamentada recebe a menor percentagem.

De acordo com Leal et al. (2015) “(...) As crianças passaram a ter exposição maior ao flúor devido à mudança nos hábitos alimentares, com aumento do consumo de alimentos e bebidas industrializados.”

Na Europa, os cuidadores de bebés são aconselhados a evitar o uso de água fluoretada na diluição do leite e fórmulas em pó. O grupo de crianças mais sensível aos efeitos negativos do flúor, particularmente efeitos neurotóxicos, são crianças que apresentam Síndrome de Down, especialmente as que residem em países onde a água pública é fluoretada, pois para além do facto de este grupo de crianças apresentar dificuldades cognitivas, estas ingerem leite e fórmulas em pó durante um período mais prolongado comparativamente às crianças que não apresentam esta síndrome (Waugh, 2013).

De acordo com Rompante (2006) “(...) Pais e educadores devem ser informados acerca do uso correcto do flúor.”

3. Metabolismo dos fluoretos

3.1. Absorção

De acordo com a Direção Geral de Saúde (DGS) (2005), cerca de 75 a 90% do flúor ingerido é absorvido pela via digestiva, no entanto, a mucosa bucal é responsável por menos de 1% da sua absorção. No ambiente ácido do estômago, o fluoreto é convertido em ácido fluorídrico (HF) e até 40% do fluoreto ingerido é absorvido no estômago na forma de HF. Com valores mais altos de pH no estômago, a absorção do fluoreto fica condicionada, pois nessas circunstâncias, há diminuição da formação de HF sendo que, como refere Botto (2007), quanto mais baixo for o pH maior será a absorção.

De acordo com Sousa (2015) a taxa de absorção de fluoreto no estômago depende do pH e da solubilidade do composto de fluoreto ingerido.

O fluoreto não absorvido no estômago, é absorvido no intestino não sendo afetado pelo pH. No entanto, o fluoreto forma complexos insolúveis na presença de grandes concentrações de cátions como o cálcio, magnésio e alumínio, o que pode diminuir a sua absorção gastrointestinal (Fawell et al., 2006).

De acordo com Murray (1986), a absorção da maioria dos compostos de flúor solúveis em água, após a ingestão, é rápida e ocorre principalmente no estômago sendo que não parece estar envolvido nenhum mecanismo de transporte ativo. Segundo Sousa (2015) a absorção no trato gastrointestinal ocorre por difusão simples no estômago (na forma de ácido não dissociado, HF) e no intestino delgado por transporte dependente do gradiente de fluoreto. Quando o flúor é ingerido em conjunto com alimentos, o grau e a taxa de absorção diminuem (Murray, 1986).

A biodisponibilidade da maioria das preparações dentífricas de flúor é de 100%, no entanto se for ingerido leite ou produtos que contenham leite, simultaneamente com as preparações dentífricas fluoretadas, esta biodisponibilidade diminui para 60% a 70% (Murray, 1986).

Segundo Botto (2007) (*cit. in* Menezes 2006) a meia vida de absorção do flúor (tempo necessário para metade da quantidade ingerida ser absorvida) ocorre nos primeiros 30 a

60 minutos sendo que após este período, o nível plasmático sofre um declínio devido à absorção de flúor nos tecidos calcificados e devido à sua excreção pela urina.

3.2. Distribuição

Depois de absorvido, o flúor é distribuído pelo sangue por todo o corpo. Este elemento passa assim para a circulação sanguínea, podendo apresentar-se sob a forma iónica ou sob a forma de compostos orgânicos lipossolúveis. A forma iónica é a que circula livremente e que não se liga às proteínas, aos componentes plasmáticos e aos tecidos moles, sendo esta a forma que vai estar disponível para ser absorvida pelos tecidos duros (DGS, 2005).

Cerca de 99% fica retido em zonas ricas em cálcio como os ossos e dentes (dentina e esmalte) onde se incorpora na rede cristalina, não se acumulando nos tecidos moles (Fawell et al., 2006).

Nas crianças, aproximadamente 80-90% do fluoreto é retido enquanto nos adultos apenas 60% fica retido. O fluoreto tem a capacidade de atravessar a placenta e é por isso encontrado no leite em níveis semelhantes ao sangue.

Segundo Motta et al. (1999), a absorção e distribuição generalizada do flúor é muito rápida, ocorrendo em apenas 30 minutos após a sua ingestão e como refere Murray (1986) a concentração plasmática máxima de flúor após a sua ingestão oral, num estômago em jejum, é alcançada em 30 minutos.

De acordo com Sousa (2015) os níveis de flúor no plasma aumentam, em 10 minutos, após este ser absorvido, sendo atingidos os níveis máximos após 60 minutos. Dentro de 11 a 15 horas é alcançado o retorno aos níveis basais.

3.3. Excreção

O fluoreto absorvido que não é utilizado (cerca de 50%), é excretado principalmente pela urina podendo ainda ser excretado no suor e nas fezes (Fawell et al., 2006). De acordo com a DGS (2005), entre 10% e 25% do aporte diário de flúor não chega a ser absorvido,

vindo a ser excretado pelas fezes. A clearance do fluoreto aumenta com o pH da urina devido à diminuição da concentração de HF. A alimentação e medicamentos podem afetar o pH da urina e consequentemente a clearance e retenção do flúor (Fawell et al., 2006).

Assim o fluxo urinário e o pH encontram-se envolvidos na regulação da excreção renal dos fluoretos, sendo que a proporção de fluoreto ingerido que é excretada na urina é influenciada pela idade, metabolismo e fatores comportamentais. No caso de adultos e crianças as dietas ricas em vegetais tornam o pH da urina mais alcalino, enquanto que dietas ricas em proteínas levam á acidificação da urina (Sousa, 2015).

4. Vias de administração do flúor

A administração de flúor por via sistémica pode ser realizada através da fluoretação da água de abastecimento público, fluoretação das águas nas escolas, águas engarrafadas com flúor, fluoretação de alimentos como sal, leite, farinha e cereais e suplementos dietéticos fluoretados (gotas, comprimidos e preparações vitamínicas). O flúor ingerido por esta via é transportado pela corrente sanguínea depositando-se, principalmente, nos ossos e em menor percentagem nos dentes (Cabral, 2014). De acordo com Domingos et al. (2018), é necessária uma reflexão sobre as formas de administração do flúor, visto que os efeitos gerados pela administração por via sistémica estão associados a complicações no organismo.

De acordo com Rompante (2006) “(...) O flúor sistémico incorporado na matriz dos tecidos dentários durante a sua maturação não é a garantia nem é sinónimo de prevenção de cárie dentária. Os benefícios sistémicos do flúor são mínimos.”

O flúor pode ser administrado por via tópica através do uso de dentífricos com flúor, colutórios fluoretados, geles fluoretados e vernizes fluoretados (Cabral, 2014). Esta via de administração do flúor é considerada a mais eficaz e segura na prevenção da cárie dentária. De acordo com Rompante (2006) “(...) Os mecanismos de ação do flúor, aceites atualmente pela comunidade científica, são primariamente tópicos, quer para crianças quer para adultos.”

5. A utilização dos fluoretos como estratégia de prevenção em saúde oral

Os benefícios do flúor no controlo da cárie dentária foram descobertos nas primeiras décadas do século XX, sendo desde então um útil aliado na prevenção da doença em Medicina Dentária. Foram vários os motivos para o uso do flúor, entre eles o seu baixo custo, eficácia e grande variedade de métodos pelos quais pode ser administrado (Domingos et al., 2018).

Em Portugal, foi realizado um estudo prospetivo numa população de idade pré-escolar, onde se aplicou o programa de Saúde Oral da Direção Geral de Saúde Escolar, tendo-se verificado que após dois anos de ingestão diária de comprimidos de 1 mg de fluoreto de sódio (NaF), as crianças de 6 anos apresentavam índices de cárie inferiores em aproximadamente 30% nos dentes temporários e cerca de 60% nos dentes definitivos, em comparação com o grupo controlo (Melo, 2001).

Na atualidade, existem dois métodos aceites como eficazes na prevenção e terapêutica da cárie dentária, que são a fluoretação da água e a escovagem com dentífricos fluoretados (Rompante, 2006).

5.1. Cárie dentária

A cárie dentária é uma doença que afeta quase 90% da população. Esta doença é provocada por variados fatores tais como a ação de determinadas bactérias cariogénicas, pH da cavidade oral, disponibilidade de hidratos de carbono fermentáveis, características do fluxo salivar, higiene oral, estrutura e tipo de esmalte e presença/estrutura da hidroxiapatite, fluoropatite e outros minerais presentes na cavidade oral (Pereira, 2014).

Devido a todos estes fatores, pode ocorrer um desequilíbrio entre os processos de desmineralização e mineralização podendo assim desencadear-se o processo de formação de cárie dentária.

De acordo com a Ordem dos Médicos Dentistas, em situações avançadas, a cárie dentária pode evoluir para infeções de extensão variável, que podem ter graves repercussões na saúde geral do indivíduo.

De acordo com Peres et al. (2000), alguns investigadores constataram que ocorreu uma redução da cárie dentária em todo o mundo, verificando-se que este declínio foi acompanhado de um fenómeno conhecido como polarização da doença, que se caracteriza pela concentração dos mais altos índices da cárie em pequenos grupos populacionais dentro de um mesmo país ou região.

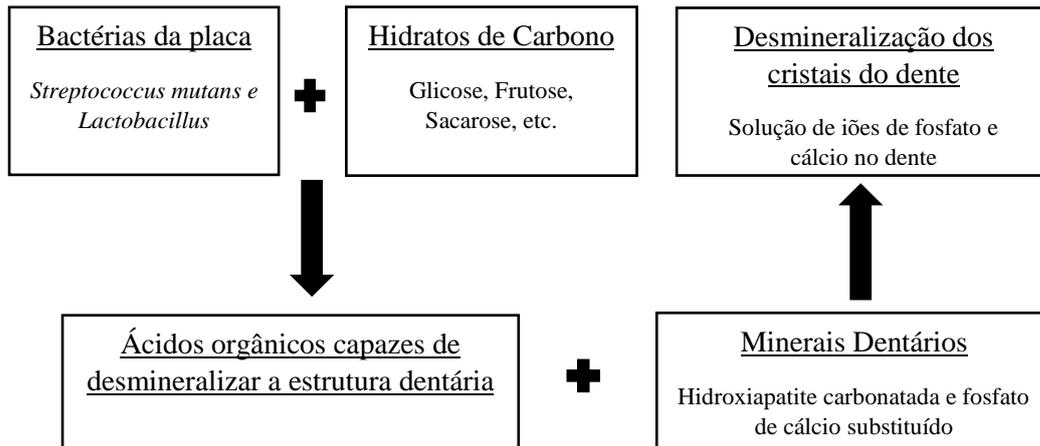


Figura 1: Representação esquemática da produção de ácido pela placa bacteriana e desmineralização da estrutura mineral do dente (Melo, 2001).

5.2. Mecanismo anti cárie do flúor

O uso racional dos fluoretos na profilaxia da cárie dentária, com eficácia e segurança, baseia-se no conhecimento atualizado dos seus mecanismos de ação e da sua toxicologia. No decorrer do século XX, o flúor foi o principal agente utilizado no controlo da cárie dentária por todo o mundo, estando disponível às populações através de vários veículos com diferentes concentrações e modos de utilização (Santos, 2016).

Assim, de acordo com Leal et al. (2015), o uso de flúor na forma de fluoreto ocupa um papel essencial no controlo do aparecimento da cárie dentária, tendo contribuído para uma significativa redução na prevalência e severidade desta patologia em todo o mundo. A população pode ter acesso a este elemento de diferentes formas, sendo a mais comum a fluoretação da água de abastecimento público e os dentífricos fluoretados.

A presença de flúor na cavidade oral, independentemente da sua fonte, fornece uma ação preventiva e terapêutica, considerando-se atualmente que os grandes benefícios do flúor resultam essencialmente da sua ação tópica sobre a superfície do dente, podendo atuar nos tecidos dentários em duas etapas distintas do desenvolvimento dentário: antes da erupção dos dentes (ação sistêmica) ou então numa etapa pós-eruptiva (Tenuta et al., 2010). Segundo a DGS (2005), a eficácia do flúor a nível tópico, resulta fundamentalmente de três mecanismos distintos responsáveis pela inibição do processo de desmineralização, potenciação do processo de remineralização e inibição da ação da placa bacteriana. De acordo com Delbem et al. (2004), entende-se que a ação do flúor no esmalte resulta sobretudo de fenómenos de desmineralização e remineralização.

Segundo Peckham et al. (2014), o fluoreto interage com a hidroxiapatite dando origem a fluorapatite que é menos suscetível à erosão por bactérias produtoras de ácidos orais. De acordo com Reto et al. (2008), os fluoretos fortalecem e favorecem a remineralização do esmalte e dentina, não apenas por reduzirem a solubilidade destes em meio ácido, mas também por reduzirem a capacidade bacteriana de produzir ácidos.

5.3. Fluoretação da água

Nas águas de abastecimento da rede pública, os fluoretos podem existir naturalmente ou resultar de um programa de fluoretação (DGS, 2005). Como refere Domingos et al. (2018), “(...) A adição de flúor às águas de abastecimento público, como estratégia de saúde pública para prevenir a cárie dentária, teve início com três estudos pilotos em 1945 nos Estados Unidos da América (EUA) e no Canadá.”

Uma das principais preocupações sobre a fluoretação da água é a incapacidade de controlar a dose de flúor ingerida pelo indivíduo, o que põe em causa o conceito de “dose ideal” (Peckham et al., 2014).

Segundo o Departamento dos EUA de Saúde e Serviços Humanos Federal (2015), a fluoretação da água é atualmente reconhecida como o método mais eficaz, económico e abrangente de prevenção da cárie dentária, principalmente em locais onde a prevalência desta doença é elevada. A fluoretação da água é assim a medida preventiva da cárie dentária que apresenta o melhor custo-benefício para a saúde pública, quando utilizada

na concentração ideal para cada região, segundo as médias das temperaturas máximas locais (Portela et al., 2016).

Esta técnica consiste na adição controlada de compostos de flúor à água destinada a consumo humano, sendo um processo simples e pouco dispendioso. São vários os compostos que podem ser adicionados: fluoreto de cálcio (CaF_2); hexafluorosilicato de sódio (Na_2SiF_6); NaF e o ácido hexafluorosilícico (H_2SiF_6). No entanto, apesar da sua baixa solubilidade, o composto mais usado é o Na_2SiF_6 , pois é fácil de aplicar e menos dispendioso. Por outro lado, o NaF apresenta uma solubilidade superior aos outros compostos, no entanto é mais caro (Duarte, 2008).

Esta é uma prática aplicada em países como o Brasil, Estados Unidos da América, Canadá, Austrália e Nova Zelândia. Na Europa, a fluoretação da água não é aplicada na maior parte dos países, com exceção da Suíça, Irlanda e 10% da população do Reino Unido, sendo proibida na Alemanha e desaconselhada nos restantes países (DGS, 2005).

Em Portugal, as concentrações de fluoretos são normalmente baixas (inferiores a 0,3 mg/L), com exceção da Madeira e Açores, onde deverá ser realizada uma verificação constante e a correção adequada, sendo que em certas freguesias dos Açores, as águas destinadas a consumo humano apresentam concentrações de fluoretos acima do valor paramétrico (Cabral, 2014). Em Portugal, as águas não estão sujeitas a fluoretação artificial, sendo utilizadas outras formas de administração de flúor, particularmente em programas escolares de prevenção da cárie dentária, usando por exemplo locutórios. Em Portugal, uma vez que a água apresenta concentração de fluoretos inferior a 0,3 mg/L, a dose benéfica adequada de flúor, considerando a soma de todas as fontes de fluoretos, é de 0,05 mg/Kg/dia (DGS, 2005).

A OMS, na definição de um valor guia para a água de consumo humano, propõe o valor limite de 1,5 ppm de flúor, salientado que valores mais elevados podem contribuir para o aumento do risco de fluorose.

Segundo a DGS podem ser tomadas algumas medidas de modo a garantir a ingestão da dose benéfica de flúor na água:

- Proceder à avaliação periódica da qualidade das águas de abastecimento público e corrigir os parâmetros alterados;

- Até aos 6-7 anos, as crianças não devem ingerir regularmente água com teor de fluoretos superior a 0,7 ppm;
- Independentemente da origem, ao utilizar água é necessário ter informação sobre o seu teor em fluoretos. As que têm um elevado teor deste elemento não são adequadas para lactentes e crianças com idade inferior a 7 anos.

5.3.1. Desfluoretação da água

De acordo com a DGS, sempre que o valor paramétrico dos fluoretos na água destinada a consumo humano exceder 1,5 ppm (valor máximo recomendado pela OMS) deverão ser realizadas medidas de correção para restabelecer a qualidade da água.

A desfluoretação da água consiste na remoção de fluoretos da água até um nível ótimo para consumo humano. Assim, os principais métodos usados são a floculação da água usando sais hidratados de alumínio, no caso de águas alcalinas. No caso de águas ácidas pode-se recorrer à adição de cal e, em alternativa, à adsorção com carvão ativado ou alumina ativada (Al_2O_3) ou por permuta iónica, com recurso a resinas específicas (DGS, 2005).

6. Toxicidade aguda dos fluoretos

Embora se conheça os benefícios preventivos do flúor deve ter-se em conta os seus efeitos tóxicos pois, como afirma Melo (2001), a janela terapêutica do flúor é relativamente estreita. Crianças, diabéticos, doentes renais, indivíduos com osteoporose, grávidas a amamentar e indivíduos com carência de micronutrientes específicos (cálcio, magnésio, iodo e selénio) estão mais suscetíveis aos efeitos adversos do ião fluoreto (Krul et al., 2017).

Segundo Kanduti et al. (2016), pode ocorrer um caso de intoxicação aguda após a ingestão de uma ou mais doses de fluoreto ao longo de um período curto de tempo sendo o estômago o primeiro órgão a ser afetado.

Os sintomas característicos de uma intoxicação aguda por flúor aparecem rapidamente e passam por queixas a nível digestivo (dor abdominal, vômitos, hematémeses e melenas), a nível neurológico (tremores, convulsões, tetania, delírio, lentificação da voz), a nível renal (urina turva, hematúria), a nível metabólico (hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia), a nível cardiovascular (arritmias, hipertensão) e a nível respiratório (depressão respiratória, apneias) (DGS, 2005).

Uma intoxicação aguda por flúor pode mesmo provocar a morte devido ao bloqueio do metabolismo celular já que o fluoreto inibe processos enzimáticos, particularmente metaloenzimas, responsáveis por processos vitais essenciais (Hassan et al., 2009; Sawana et al., 2010).

Estima-se que a dose letal mínima de flúor nos humanos seja aproximadamente de 32 a 64 mg/kg de peso corporal num adulto e numa criança de 15 mg/kg de peso corporal. São esperados efeitos tóxicos na ingestão de doses superiores a 5 mg/kg de peso corporal (Melo, 2001). No entanto, segundo Melo (2001), o poder emetizante do fluoreto ionizado reduz significativamente o risco de intoxicação aguda, uma vez que basta a ingestão de 250 mg de flúor para induzir o vômito.

Perante uma intoxicação aguda, deverão ser tomadas medidas rápidas, como a indução do vômito e administração de grandes quantidades de cálcio de modo a diminuir a absorção do flúor. Deve também manipular-se o pH da urina através de agentes alcalinizantes de modo a alcalinizar a urina e, por conseguinte, diminuir a reabsorção dos fluoretos.

Devido ao facto de os fluoretos serem rapidamente eliminados na urina, passadas 24 horas o doente terá um bom prognóstico (Ribeiro, 2014).

Apesar das várias fontes de exposição ao flúor e da gravidade das condições associadas à sua toxicidade, atualmente, casos de toxicidade aguda são muito raros comparativamente à primeira metade do século XXI (Departamento dos EUA de Saúde e Serviços Humanos Federal, 2015).

7. Efeitos adversos da ingestão de flúor a longo prazo (toxicidade crónica)

Embora o organismo humano tenha a capacidade de metabolizar o flúor, em casos de administração de doses baixas, não ocorre a sua metabolização se este elemento se encontrar no plasma em baixas concentrações, mas constantes, ($\geq 2\mu\text{mol/L}$). Nestas circunstâncias, o seu efeito é cumulativo. Desta forma, começam a surgir os efeitos secundários tóxicos crónicos (Lopes, 2012).

Existem diversos biomarcadores para o flúor, biomarcador de efeito (fluorose dentária e fluorose esquelética), de suscetibilidade (desnutrição, metabolismo do cálcio e magnésio, condição renal e genética), de exposição aguda (plasma, soro, saliva e urina) e de exposição crónica/subcrónica (osso, dentes, cabelos e unhas) (Sousa, 2015).

7.1. Fluorose

7.1.1. Fluorose dentária

Desde 1980, diversos estudos comprovaram que adultos e crianças estavam a exceder os limites de flúor estabelecidos, contribuindo para um rápido risco de fluorose dentária, sendo este o primeiro alerta da toxicidade do flúor (Peckham et al., 2014). De acordo com Rompante (2006) “(...) A associação entre a utilização de suplementos sistémicos de flúor e fluorose é forte e consistente.”

Estima-se que, em todos os continentes exista fluorose endémica afetando milhões de pessoas. Na China, por exemplo, cerca de 38 milhões de pessoas poderão apresentar fluorose dentária (Fawell et al., 2006).

A fluorose dentária é uma das várias manifestações crónicas da excessiva ingestão de flúor e está relacionada com a exposição a elevadas concentrações de fluoreto durante o período de formação do esmalte (amelogénese) (Verkerk, 2010). Esta exposição tem como consequência defeitos na mineralização do esmalte, com uma severidade proporcional à quantidade ingerida (Cangussu et al., 2002).

A ação benéfica ou tóxica do flúor depende da dose ingerida. A exposição adequada aos fluoretos ajuda na prevenção da cárie dentária e uma dose elevada pode originar uma pigmentação castanha com manchas brancas e hipomineralização superficial dos dentes, podendo agravar-se até que o esmalte se torne extremamente poroso e altamente pigmentado (Agostini, 2011).

Para além da vertente estética, que se encontra fortemente ligada à fluorose dentária devido à diminuição da translucência e aumento da opacidade do esmalte, a alimentação do indivíduo que apresenta esta patologia fica também condicionada, já que devido à hipomineralização e aumento da porosidade do esmalte este torna-se frágil e mais propício a fraturas e a sensibilidade dentária (com dor) (Lopes, 2012).

Crianças com idade inferior a 8 anos são mais propícias ao aparecimento de fluorose dentária pois é nesta fase que a maturação do esmalte fica completa e que ocorre a erupção da dentição permanente. A partir desta idade a suscetibilidade a fluorose dentária diminui (Fojo, 2011).

Além da quantidade de flúor ingerida existem outros fatores que afetam a severidade da doença. As fases de maior absorção do flúor são a de baixo peso corporal, a taxa de crescimento esquelético e períodos de remodelamento ósseo. O estado nutricional, estatura e alterações da função renal e da homeostase do cálcio são também fatores relevantes. Desta forma, esta doença afeta principalmente dentes de mineralização tardia (dentição permanente) em crianças de baixo peso corporal, com um estado nutricional precário ou com insuficiência renal crónica (Cangussu et al., 2002).

Segundo o Departamento dos EUA de Saúde e Serviços Humanos Federal (2015), embora os produtos dentífricos consistam num método tópico de administração de fluoretos, a sua inadvertida ingestão por crianças faz com que a associação entre a ingestão de água contendo fluoretos e a utilização de dentífricos fluoretados seja uma das explicações para o aumento da prevalência da fluorose dentária. O *The Journal of the American Dental Association* relatou o fluoreto como sendo uma substância tóxica capaz de destruir os dentes no desenvolvimento de crianças e bebés (Waugh, 2013).

Um relatório da NRC (2006) documentou a fluorose dentária como sendo mais prevalente em determinados grupos étnicos, sabendo-se também que esses grupos são mais

suscetíveis a diabetes, hipertensão arterial e doenças autoimunes. Foi assim realizado um estudo epidemiológico relativo a doenças e mortalidade na Irlanda, relacionada com a fluoretação da água. Sabendo que o flúor contribui para cada uma dessas doenças, é provável que esses grupos étnicos pertençam a uma população de alto risco para os efeitos negativos da exposição aos fluoretos (Waugh, 2013).



Figura 2: Fluorose com coloração variando para tons mais escuros (iDent, 2010).

Figura 3: Fluorose grave com erosão do esmalte (iDent, 2010).

7.1.2. Fluorose esquelética

Considera-se que em todo o mundo, mais de 260 milhões de pessoas ingerem elevadas concentrações de flúor. Regiões da Índia, China e África são consideradas as mais endêmicas para fluorose esquelética (Tekle-Haimanot et al., 1995).

A fluorose esquelética é uma doença metabólica crônica que apresenta como causa a inalação ou ingestão prolongada de quantidades excessivas de fluoreto (Santos et al., 2017). Esta doença pode ser reversível mesmo após a exposição prolongada, desde que a fonte de exposição seja eliminada (Verkerk, 2010).

Da mesma forma que acontece nos dentes, a hidroxiapatite transforma-se em fluorapatite, por substituição de OH^- por F^- . Em excesso, as estruturas ósseas ficam mais duras e os ligamentos, tendões e inserções musculares apresentam sinais de calcificação (Ribeiro, 2014). As principais consequências desta doença são alterações e deformações ósseas caracterizadas por osteosclerose, calcificação de ligamentos, osteoporose, osteomalacia ou osteopenia.

Vários fatores podem agravar esta patologia como o clima e a sua relação com o consumo de água, estado nutricional e dieta, fontes adicionais de flúor e exposição a algumas substâncias que possam alterar a absorção de flúor no organismo humano (Duarte, 2008).

Nas crianças, a carência de cálcio pode agravar a fluorose esquelética e provocar a osteoporose. No entanto, uma dieta rica em cálcio pode reduzir os efeitos da exposição ao fluoreto por diminuir a sua absorção.

Durante o envelhecimento ocorre uma mudança no metabolismo do cálcio havendo um balanço negativo que acelera a perda de massa óssea. Nesta fase, a fluorose esquelética pode agravar ainda mais esta perda de massa óssea (Santos et al., 2017).

Um dos maiores problemas associado a esta doença é a dificuldade de diagnóstico, pois os sinais pré-clínicos assemelham-se aos de outras doenças, como por exemplo a artrite. Além disso, ainda existem muitas lacunas de informação ao nível dos profissionais de saúde (Santos et al., 2017).

Em regiões onde a água apresenta concentrações de fluoreto superiores a 2,0 ppm, ou em trabalhadores de indústrias de alumínio ou fertilizantes que se encontram constantemente expostos ao fluoreto, a fluorose esquelética é bastante comum, apresentando uma prevalência de mais de 20% (Peckham et al., 2014).

A OMS documentou que o consumo total de flúor acima de 6 mg de flúor por dia pode originar fluorose esquelética, aumentando o risco de fraturas ósseas (Waugh, 2013).

Figura 4: Criança que apresenta sinais de fluorose esquelética (FATEC, 2018).



7.2. Interação com enzimas

Segundo Domingos et al. (2018), embora a maior percentagem do flúor seja incorporada nos tecidos mineralizados, uma baixa concentração deste elemento é capaz de alterar o metabolismo e a atividade enzimática nos tecidos moles, funcionando como um potente inibidor de muitas enzimas.

Os efeitos do flúor inorgânico nas funções celulares humanas têm sido alvo de estudo, mostrando-se que este pode interagir com processos celulares dependentes de enzimas e genes modulados pelo flúor, inclusive os relacionados com a resposta ao stress, enzimas metabólicas, ciclo celular, comunicação entre células e transdução de sinais (Peckham et al., 2014).

Num estudo realizado com três grupos de suínos jovens machos, castrados, expostos a diferentes dosagens de NaF (100, 250 e 400 mg/kg de peso corporal) na sua dieta durante 50 dias, verificou-se que o excesso de flúor na dieta inibiu a atividade de enzimas digestivas pancreáticas como lipases e proteases. Esta inibição poderá ter resultado da produção excessiva de radicais livres induzida pelos fluoretos, que podem danificar as enzimas digestivas e reduzir assim as suas atividades enzimáticas. Houve também danos na ultraestrutura das células pancreáticas, particularmente nas mitocôndrias e retículo endoplasmático, que podem conduzir a alterações bioquímicas patológicas (Zhan et al., 2005).

São vários os estudos que evidenciam que a exposição ao flúor pode estar relacionada com a inibição da atividade de diversas enzimas e com a origem de radicais livres que, por conseguinte, interferem com mecanismos de defesa antioxidantes em sistemas vivos (Yamaguti et al., 2013).

Num destes estudos (Yamaguti et al., 2013), cobaias foram injetadas com uma única dose de NaF (15mg/kg de peso) e sacrificadas em vários intervalos de tempo até 24 horas após a exposição ao fluoreto. O objetivo era avaliar os efeitos de baixas doses de flúor sobre a atividade enzimática antioxidante das enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase, tal como os níveis de peroxidação lipídica nas glândulas salivares (parótida e submandibular) das cobaias. Os resultados evidenciaram que a exposição ao NaF não induziu alterações significativas na atividade da SOD e catalase nem nos níveis de

peroxidação lipídica na glândula parótida em comparação com o grupo controlo. No entanto, as glândulas submandibulares apresentaram um aumento da atividade da SOD após 3 horas e diminuição da atividade após 1, 12 e 24 horas. A peroxidação lipídica sofreu um aumento após 6, 12 e 24 horas da exposição ao NaF. Relativamente à atividade enzimática da catalase não ocorreu alteração significativa em comparação com os grupos controlo. Estes resultados demonstram que a exposição ao NaF provocou stress oxidativo nas glândulas salivares poucas horas após a administração de NaF. Estes efeitos foram mais pronunciados na glândula submandibular do que na parótida (Yamaguti et al., 2013).

Noutro estudo (Vani et al., 2000) cobaias fêmeas foram tratadas com NaF (20 mg/kg de peso corporal) durante 14 dias. Este estudo evidenciou que as enzimas SOD, glutathione S-transferase (GST) e a catalase sofreram uma diminuição significativa de atividade, em contraste com a atividade da xantina oxidase (XOD) que aumentou moderadamente. As atividades da succinato desidrogenase (SDH), lactato desidrogenase (LDH), alanina aminotransferase (ALT), α 1 anti-tripsina (AAT) e creatina fosfoquinase (CPK) diminuíram significativamente no cérebro e no músculo gastrocnémio (Vani et al., 2000).

Verificou-se que os efeitos do NaF nas enzimas do músculo foram mais acentuados do que nas enzimas do cérebro, o que corrobora o facto de existir uma maior acumulação de flúor nos músculos do que no cérebro. Este estudo mostrou assim que tanto o cérebro como o músculo são afetados pelo flúor através da inibição de determinadas enzimas associadas ao metabolismo dos radicais livres, produção de energia, transporte de membrana e transmissão sináptica, tendo ocorrido um aumento da atividade da XOD (Vani et al., 2000).

Mais ainda, Perera et al. (2018) avaliaram os efeitos da administração oral de NaF, em cobaias machos, adultos, em diferentes concentrações (0, 0.5, 5 e 20 ppm de F⁻). As cobaias foram aleatoriamente divididas em 4 grupos. O grupo controlo recebeu diariamente 1 mL de água destilada por cobaia, e os restantes grupos (I, II e III) receberam 1 mL de NaF (0.5, 5 e 20 ppm, respetivamente) por cobaia. As cobaias foram depois sacrificadas 15, 30 e 60 dias após o tratamento. Investigações histopatológicas e serológicas foram realizadas usando sangue, rim e fígado. Após 60 dias de administração de flúor, o grupo I mostrou uma leve inflamação portal com necrose lítica, enquanto nos grupos II e III foram observadas múltiplas áreas de necrose focal e vários graus de inflamação portal. Estes fenómenos foram ainda confirmados pelo aumento da

atividades séricas do aspartato aminotransferase (AST), ALT e fosfatase alcalina (ALP). Este estudo evidencia que a exposição a fluoretos prejudica a função hepática ocorrendo necrose e inflamação portal acompanhada por aumento das atividades séricas da AST, ALT e ALP (Perera et al., 2018).

A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos levou ao desenvolvimento de vários mecanismos de defesa antioxidante de forma a neutralizar a ação dos mesmos e impedir a indução de danos (Vizzotto, 2017). De acordo com estes estudos pode ser afirmado que o flúor interfere com a atividade de enzimas que estão envolvidas nestes mecanismos de defesa, o que se torna prejudicial ao organismo.

7.3. Citotoxicidade

A ação do flúor no metabolismo celular varia com a concentração, período de exposição e tipo de célula. Nos dentes e ossos, concentrações micromolares são benéficas para as células já que promovem a proliferação e crescimento celular. No entanto, concentrações milimolares suprimem a divisão celular e induzem apoptose (Agalakova et al., 2012).

Estudos demonstram que a exposição a elevadas concentrações de flúor induz apoptose dos ameloblastos, odontoblastos e osteoblastos (Agalakova et al., 2012). Células de outros tecidos revelaram efeitos negativos em funções celulares metabólicas e estruturais (Agalakova et al., 2012).

Os efeitos tóxicos incluem indução de reações inflamatórias, inibição da síntese de proteínas e da progressão do ciclo celular, stress oxidativo e danos no DNA. O NaF tem a capacidade de induzir a apoptose de células de diferentes órgãos e tecidos incluindo pulmões, rins, fígado, cérebro, pâncreas, timo, endométrio, medula óssea, eritrócitos, entre outros (Agalakova et al., 2012).

7.4. Efeitos no sistema nervoso central

A exposição excessiva ao flúor pode originar danos tóxicos ao nível do sistema nervoso central (SNC). A barreira hematoencefálica é relativamente impermeável ao flúor, mas,

quando usado em grandes quantidades para fins terapêuticos ou se disponível em elevadas concentrações no meio ambiente, este elemento é capaz de atravessar (Chioca, 2007).

De acordo com Valdez-Jiménez et al. (2011), existem dados que indicam que o flúor exerce efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central, que dependem da dose administrada, idade e tempo de exposição. Assim recomenda-se que a localização geográfica e a qualidade da água consumida por uma determinada população, sejam levadas em consideração de modo a implementar medidas preventivas.

Os efeitos associados à presença de flúor no cérebro incluem: redução de recetores de acetilcolina nicotínicos; danos no hipocampo; formação de placas de β -amiloide (formação cerebral clássica na doença de Alzheimer). Segundo Valdez-Jiménez et al. (2011), a exposição ao flúor aumenta a produção de radicais livres no cérebro o que desencadeia a ativação de várias vias metabólicas relacionadas com a doença de Alzheimer, a exacerbação de lesões induzidas por deficiência de iodo, danos nas células de Purkinge, redução do teor de lípidos, comprometimento dos sistemas de defesa antioxidantes, aumento da absorção de alumínio e acumulação de flúor na glândula pineal.

A acumulação de flúor no tecido cerebral parece interferir com neurotransmissores e recetores, pois os níveis de norepinefrina e 5-hidroxitriptamina e respetivos recetores encontram-se diminuídos no cérebro de fetos provenientes de áreas com fluorose endémica (Valdez-Jiménez et al., 2011).

O quociente de inteligência (QI) de crianças pertencentes a comunidades com grande exposição ao flúor (4 a 12 ppm) é significativamente inferior ao de crianças expostas a concentrações aproximadamente de 0,91 ppm (Valdez-Jiménez et al., 2011). Esta toxicidade ocorre após ingestão superior a 1 ppm e os seus efeitos adversos podem manifestar-se 20 anos após a exposição (Valdez-Jiménez et al., 2011).

Durante a gravidez o flúor pode acumular-se no tecido cerebral do feto, uma vez que o fluoreto atravessa a placenta sendo incorporado nos tecidos fetais e podendo causar alterações bioquímicas e funcionais no SNC. A exposição ao flúor durante o desenvolvimento embrionário tem sido relatada como estar relacionada com distúrbios de aprendizagem e diminuição da inteligência (Valdez-Jiménez et al., 2011; Fojo, 2011).

7.5. Alterações na tiroide

A glândula tiroideia localiza-se no pescoço, sendo responsável pela síntese de três hormonas fundamentais, a triiodotironina (T_3), a tetraiodotironina ou tiroxina (T_4) e a calcitonina. Estas hormonas são essenciais na regulação do consumo energético, crescimento, desenvolvimento e maturação de vários órgãos. A síntese e secreção das hormonas T_3 e T_4 são reguladas por um mecanismo de feedback negativo. Qualquer anomalia nesta regulação origina distúrbios como o hipotiroidismo, hipertiroidismo, bócio, doença de Graves, entre outros (Santos, 2009; Silva, 2013).

O iodo, oligoelemento vital, é essencial na síntese das hormonas da tiroide, fazendo parte da estrutura das hormonas T_3 e T_4 . A glândula tiroidea apresenta 99% do iodo contido no organismo, sendo que o teor de iodo na alimentação condiciona o funcionamento da tiroide. As necessidades de iodo variam ao longo da vida e os seus níveis aumentam desde o nascimento até à adolescência, tornando-se constantes no adulto. Durante a gravidez e no período de amamentação há aumento das necessidades de iodo (Lopes et al., 2012).

Sendo um halogéneo o flúor está quimicamente relacionado com iodo, no entanto é muito mais reativo que o iodo e por isso mesmo sob a forma de fluoreto este interfere com o iodo na glândula tiroide, sendo que estes dois elementos apresentam efeitos antagonistas nesta glândula (Ge et al., 2005). Deste modo, o flúor pode substituir o iodo caso este se encontre em deficiência. Além disso, o flúor pode suprimir o consumo de oxigénio pelas células e a absorção de iodeto (Waugh, 2013). Alguns estudos mostraram que a fluorose e deficiência de iodo podem coexistir em algumas áreas (Ge et al., 2005).

Segundo Ge et al. (2005), a tiroide parece ser o tecido mais sensível aos fluoretos. Estes têm a capacidade de aumentar a produção da hormona estimulante da tiroide (TSH) e diminuir a concentração das hormonas T_3 e T_4 , desencadeando hipotiroidismo em algumas populações. Por conseguinte, o consumo prolongado de fluoretos em excesso, tem a capacidade de suprimir a função da glândula tiroideia.

Demonstrou-se que a incidência de bócio em crianças com idades compreendidas entre 8 e 14 anos residentes em áreas com elevadas concentrações de fluoretos (> 2 mg de F^-/L) e com deficiência de iodo, é maior (30,7%) do que a incidência numa zona deficiente em iodo, mas com 0,8 mg de F^-/L (10,6%) (Ge et al., 2005). Comparativamente à área de

controle (com iodo suficiente), a perda de QI foi amplificada na região com deficiência de iodo e com 0,8 mg de F⁻/L (perda de QI de 8,66%) e ainda mais pronunciada nas áreas com alta concentração de flúor (>2 mg F⁻/L) e deficiência de iodo (perda de QI de 14,43%). Simultaneamente, também foi observado o aumento da incidência de fluorose (Ge et al., 2005).

De modo a avaliar os danos no DNA das células da tiroide, resultantes dos efeitos do flúor, realizou-se um estudo (Ge et al., 2005) em ratinhos aleatoriamente divididos em quatro grupos: o primeiro grupo serviu de controle não tratado; ao segundo grupo foi administrada uma elevada concentração de fluoreto (100 mg NaF/L); o terceiro grupo foi submetido a baixa ingestão de iodo (0,0855 mg I/kg de ração); e o quarto grupo foi exposto simultaneamente a elevada concentração de fluoreto e baixo nível de iodo. Verificou-se que a taxa e o grau de danos no DNA das células tiroideias foram mais altos no grupo exposto simultaneamente a elevadas concentrações de fluoreto e baixa concentração de iodo. Este estudo demonstrou que tanto a exposição a níveis altos de flúor como a níveis baixos de iodo ou a combinação destes dois fatores, provocam danos no DNA. Demonstrou-se assim que a ingestão excessiva e acumulação de fluoreto no corpo é um fator de risco elevado para o desenvolvimento de disfunção da tiroide, especialmente quando existe em simultâneo, carência de iodo (Ge et al., 2005).

Segundo Waugh (2013), o flúor afeta a função e a resposta endócrina normal e as consequências das alterações induzidas variam entre indivíduos. O flúor pode ser assim considerado como um disruptor endócrino, por alterar a função endócrina normal.

7.6. Toxicidade no Sistema Reprodutor

De acordo com Dey et al. (2016), “Os efeitos do flúor sobre a fertilidade feminina e masculina são atualmente considerados um fator causador de problemas de infertilidade, sendo neste momento uma preocupação crescente por parte da comunidade científica.”

As consequências mais significativas na reprodução masculina, resultantes da exposição ao fluoreto, são alterações na estrutura e atividade funcional dos espermatozoides, perturbação da espermatogénese e instabilidade de múltiplos sistemas hormonais. Também foram relatados casos em que a concentração de testosterona circulante

diminuiu em doentes do sexo masculino que apresentavam fluorose esquelética (Dey et al., 2016).

Um estudo epidemiológico realizado de modo a avaliar o efeito do flúor nas taxas de natalidade humana, utilizando um banco de dados dos EUA de sistemas de água potável, mostrou haver uma associação da diminuição da taxa de fecundidade total com o aumento dos níveis de flúor (Al-Hiyasat et al., 2000). Neste estudo também foram relatadas concentrações diminuídas de testosterona em pacientes com fluorose esquelética. Estes estudos têm sugerido que a toxicidade do fluoreto pode causar efeitos adversos no sistema reprodutivo de homens residentes em áreas com fluorose endêmica (Al-Hiyasat et al., 2000).

Estudos realizados em cobaias demonstraram que o NaF provoca alterações nos túbulos seminíferos testiculares, tais como vacuolização e desnudação do epitélio espermatogénico, o que pode levar a uma interrupção da espermatogénese, reduzindo assim o número de espermatozoides e os níveis de testosterona plasmática (Casellato et al., 2013).

Estudos *in vitro* mostraram que a exposição do esperma humano a fluoreto (250 mM) leva a indução de atividade lisossomal, níveis de glutatona alterados e anomalias morfológicas que conduzem a uma diminuição significativa da motilidade dos espermatozóides (Al-Hiyasat et al., 2000).

Os efeitos negativos do fluoreto na gametogénese foram relatados em muitas espécies animais, bem como em seres humanos. Consequentemente, a exposição prolongada a fluoretos pode levar a consequências graves para a fertilidade (Casellato et al., 2013).

Realizou-se um estudo por Al-Hiyasat et al. (2000) de modo a investigar quais os efeitos tóxicos de diferentes concentrações de NaF no sistema reprodutor de cobaias fêmeas adultas. Para tal, a água potável foi suplementada com diferentes concentrações de NaF (200, 400 e 600 ppm) e dada aos ratinhos durante 30 dias. Os resultados mostraram que os ratinhos dos dois grupos expostos às concentrações mais elevadas de flúor apresentavam sinais clínicos de toxicidade. No entanto, ratinhos expostos à concentração de 200 ppm não demonstravam qualquer efeito sobre a taxa de gravidez ou taxa de implantação, embora, o número de fetos viáveis tenha sido significativamente menor do

que no grupo controlo. Os resultados indicam que a exposição ao flúor tem efeitos tóxicos adversos no feto (Al-Hiyasat et al., 2000).

Tabela 1: Efeitos do NaF no peso corporal materno e consumo de água (Al-Hiyasat et al., 2000).

Tratamento	Nº. de mortes de fêmeas	Nº. de fêmeas grávidas	Peso Corporal (g)	Consumo de água (ml/dia)	Dose de NaF ingerida pela água (mg/kg/dia)
Controlo	0	10/10	361.2 ± 1.6	37.6 ± 1.4	0
NaF (200 ppm)	0	10/10	249.8 ± 0.71	28.2 ± 0.91	22.58 ± 0.79
NaF (400 ppm)	7	1/3	221.7 ± 2.0	10.17 ± 1.2	18.35 ± 2.16
NaF (600 ppm)	10	0	195.0 ± 38	9.11 ± 0.4	28.03 ± 1.2

7.7. Nefrotoxicidade

O rim é essencial para a manutenção do equilíbrio do flúor no organismo. Vários estudos têm observado uma boa correlação entre a ingestão e a eliminação do flúor na urina. Este elemento é excretado através dos rins e, numa pessoa saudável, a quantidade excretada é de aproximadamente 0,1-0,5 mg/dia, sendo que em regiões endémicas de flúor os níveis excretados variam entre 1,2-10,0 mg/dia (Kobayashi, 2008).

Assim, o rim, sendo a principal via de excreção deste elemento, torna-se um órgão muito suscetível à toxicidade aguda por fluoreto, quando exposto a concentrações elevadas (Fojo, 2011).

Têm sido documentadas mudanças estruturais em rins de animais com intoxicação crónica e aguda de flúor, como hemorragia, hiperemia glomerular e medular, alterações inflamatórias, destruição tubular e edema intersticial. Foram relatadas também três condições patológicas nestes animais: glomerulonefrite subaguda, nefrite crónica e necrose (Kobayashi, 2008).

Os efeitos tóxicos do flúor no rim são dose dependente, sendo que quando o pico da concentração plasmática do flúor atinge 50-80 µmol/L, a nefrotoxicidade subclínica é evidente, enquanto concentrações entre 90-120 µmol/L estão associadas a nefrotoxicidade clínica leve e concentrações de 80-175 µmol/L a nefrotoxicidade clínica evidente (Kobayashi, 2008).

As evidências de nefrotoxicidade do flúor têm sido demonstradas devido aos efeitos adversos dos anestésicos fluoretados, já que a sua metabolização hepática pelo citocromo P450, produz o ião fluoreto (F^-), registando-se concentrações séricas de F^- superiores a 50 $\mu\text{mol/L}$ após apenas duas horas (Pantaleão, 2017).

7.8. Hepatotoxicidade

A maior parte do flúor ingerido é incorporado nos tecidos calcificados, no entanto, uma pequena percentagem pode alterar algumas atividades enzimáticas e metabólicas nos tecidos moles. A fluorose pode originar danos em vários tecidos, destacando-se o tecido ósseo, dentário, nervoso, renal e hepático. Devido ao facto de o fígado ser um local ativo do metabolismo está particularmente suscetível a intoxicação por flúor (Filappi et al., 2008).

Vários estudos demonstram que este elemento, quando presente no fígado, pode provocar alterações inflamatórias e degenerativas, dilatação de sinusoides e hiperplasia celular (Shashi et al., 2000).

Um estudo de Filappi et al. (2008) com o intuito de avaliar as consequências da ingestão acumulativa de fluoreto de sódio sobre o metabolismo hepático em ovinos, determinou os níveis séricos de proteínas totais, albumina e colesterol total, assim como a atividade das enzimas γ -glutamyltransferase e AST e exame histológico do tecido hepático (Filappi et al., 2008). Os ovinos foram divididos em dois grupos iguais: o grupo controlo recebeu sal iodado (5 g de NaCl/animal + 0,2 ppm I/kg matéria seca) e o grupo tratado recebeu o mesmo sal iodado suplementado com fluoreto de sódio (4,7 mg F^- /kg de peso corporal), diariamente, por um período de 150 dias. Observou-se um aumento de flúor no plasma e na urina no grupo tratado. Quanto aos níveis plasmáticos de proteína total, albumina e colesterol total, não se registou nenhuma diferença significativa entre os grupos, nem nas atividades das enzimas γ -glutamyltransferase e AST. Também não foram observadas alterações no exame histológico do fígado. Constatou-se assim que a administração de fluoreto, durante o período de tempo experimental e na dose administrada não induziu hepatotoxicidade (Filappi et al., 2008).

No entanto, outro estudo realizado em coelhos albinos em que diferentes grupos de animais foram submetidos a diferentes doses de fluoreto de sódio (5, 10, 20, e 50 mg) por um período de 15 semanas, mostrou que o fígado dos coelhos tratados com fluoreto apresentava cor pálida comparativamente à cor vermelha do fígado do grupo controlo. Além disso, o exame histopatológico revelou graus crescentes de necrose hepatocelular, alterações degenerativas, hiperplasia hepática, extensa vacuolização dos hepatócitos e necrose centrolobular no fígado dos animais expostos. A veia central e sinusoides do fígado estavam dilatados e cheios de sangue e foram associados com pequenas áreas de hemorragias. Estes efeitos não foram observados no grupo controlo (Shashi et al., 2000).

7.9. Alterações eletrolíticas

A toxicidade sistémica aguda por fluoreto pode ocorrer quer após exposição cutânea ou por ingestão de ácido hidrofúorídrico, bifluoreto de amónia ou fluoreto de sódio. Uma intoxicação sistémica resulta normalmente em perturbações eletrolíticas graves, incluindo hipocalcemia, hipomagnesemia e hipercalemia. Estas alterações bruscas de eletrólitos a nível sérico podem induzir arritmias ventriculares, pondo em risco a vida.

Pensa-se que o flúor induz hipercalemia através do bloqueio da bomba de Na^+/K^+ ATPase na superfície celular dos eritrócitos. Como consequência, os iões potássio acumulam-se no meio extracelular e os iões sódio no meio intracelular, sendo que esta acumulação intracelular favorece a ocorrência de trocas de Na^+ e Ca^{2+} , com um aumento subsequente do Ca^{2+} intracelular. Isto leva à abertura dos canais de potássio dependentes de cálcio, agravando ainda mais a hipercalemia (Ribeiro, 2014).

Estão documentados vários casos de sobrevivência ao envenenamento por fluoreto, depois de administrada dose elevada de cálcio e magnésio por via intravenosa. No entanto, muitas vezes as disritmias induzidas pelo fluoreto não respondem favoravelmente à terapia de substituição dos eletrólitos. Este fenómeno pode ser explicado pelo facto de existir uma hipercalemia profunda (Su et al., 2003).

Foi relatado um caso na Austrália em que, acidentalmente, um técnico derramou ácido fluorídrico sobre si mesmo tendo queimado 9% do seu corpo. O flúor esgota o cálcio do corpo induzindo hipocalcemia (concentração anormalmente baixa de cálcio no sangue),

e por essa razão, a preocupação dos profissionais foi a dose absorvida de flúor pelo corpo e não as queimaduras provocadas pelo ácido fluorídrico. Nestas situações, é aplicado um gel com gluconato de cálcio nas queimaduras de modo a absorver os iões fluoreto, no entanto, neste caso em particular, não foi aplicado o gel e o técnico acabou por morrer duas semanas após o acidente devido á falência de vários órgãos induzida pelo elevado teor de flúor absorvido pelo corpo (Santos, 2016).

7.10. Relação entre exposição ao flúor e osteossarcoma

Estudos apontam para uma ligação direta entre a exposição ao flúor e a presença de osteossarcoma. Os estudos *in vitro* demonstraram que a exposição ao fluoreto desencadeia a proliferação de osteoblastos e transformação maligna (Kharb et al., 2012).

Segundo Fundato et al. (2012), o osteossarcoma é o tumor ósseo maligno primário mais comum podendo ocorrer em qualquer faixa etária, no entanto, atinge principalmente crianças, adolescentes e jovens adultos. Alguns dos sinais característicos desta patologia são dor óssea progressiva, fadiga, dor noturna e sintomas sistémicos como febre ou perda de peso. A prevalência do osteossarcoma na população em geral é de 2-3 casos/milhão de pessoas por ano. No entanto, em adolescentes, este número pode aumentar situando-se entre 8-11 casos/milhão/ano de jovens com idades compreendidas entre os 15 e os 19 anos (Fundato et al., 2012).

Kharb et al. (2012) examinaram os níveis de flúor na água potável e no plasma de pacientes com osteossarcoma e observaram que os níveis séricos de fluoreto eram significativamente mais elevados nestes pacientes comparativamente ao grupo controlo. Este estudo mostrou também uma correlação positiva entre a concentração de flúor na água potável e os seus níveis séricos no grupo de pacientes com osteossarcoma. Uma amostra de água potável das residências deste grupo de pacientes apresentou também um maior conteúdo de flúor comparativamente ao grupo controlo. As concentrações séricas médias de fluoreto nos pacientes com osteossarcoma eram de $0,183 \pm 0,105$ mg/L e as do grupo controlo de $0,042 \pm 0,035$ mg/L (Kharb et al., 2012). Este estudo sugere que a presença de elevados níveis séricos de fluoreto em pacientes com osteossarcoma está relacionada com um elevado teor de flúor na água potável consumida por esses pacientes.

De acordo com Fawell et al. (2006) foram realizados estudos em populações expostas, ocasionalmente, á fundição de alumínio, tendo sido relatado um aumento da incidência e mortalidade devida ao cancro do pulmão e da bexiga. No entanto estes dados ainda são inconsistentes e em alguns destes estudos os resultados podem ser facilmente atribuídos á exposição a outras substâncias que não o flúor. Existe também um significativo número de estudos epidemiológicos que demonstram a possível associação entre o aparecimento de diversos cancros e a exposição aos fluoretos na água potável destinada a consumo humano (Fawell et al., 2006).

7.11. Intolerância ao flúor

O Comité Científico do NRC (2006) identificou a possibilidade de uma percentagem da população reagir sistemicamente ao flúor, provavelmente através de mudanças no sistema imunológico e observou que menos de 1% da população se queixa de sintomas gastrointestinais após ser iniciada a fluoretação da água potável (Waugh, 2013).

Um estudo realizado na Finlândia relatou uma diminuição significativa de determinadas doenças após cessação da fluoretação da água potável, reforçando desta maneira a opinião de que uma parte da população pode ter algum tipo de intolerância ao flúor (Waugh, 2013).

O Comité científico do NRC considerou que determinados indivíduos podem ser hipersensíveis ao flúor ou que os fluoretos têm a capacidade de interagir e afetar negativamente as respostas imunológicas do organismo. Este comité considera que existe uma falha de estudos epidemiológicos de saúde para o estudo desta questão (Waugh, 2013).

Conclusão

O flúor, devido principalmente à sua ação anticariogénica tem vindo a ser adicionado à água de abastecimento público (numa tentativa de adicionar quantidades capazes de gerar efeitos na prevenção da cárie dentária com o mínimo tolerável de aparecimento de fluorose nas populações expostas), a produtos dentífricos (pastas dentífricas e colutórios), alimentos, suplementos (comprimidos, gotas). Para além das fontes artificiais, o flúor também se encontra presente na água, solo e ar de forma natural.

Apenas pelo facto de o flúor ser adicionado às águas de abastecimento, faz, por si só, com que seja um tema importante, já que é adicionado a um bem essencial à vida do ser humano, a água. Um outro aspeto que merece a devida importância é que a soma das quantidades de flúor das diversas fontes, ingeridas (exposição total do ser humano ao flúor) pode ultrapassar os valores médios recomendados, sendo por essa razão de extrema importância um estudo rigoroso da quantidade média total ingerida por um indivíduo.

Assim a exposição do ser humano a todas estas fontes de flúor, quer fontes naturais ou artificiais, conduz a uma exposição excessiva a este halogéneo e, desta forma, atingem-se níveis tóxicos relativos ao flúor. A partir destes níveis, o flúor perde a sua ação benéfica no organismo humano e passa a originar efeitos tóxicos que, dependendo do tempo de exposição e das quantidades ingeridas, podem ser agudos ou crónicos.

Relativamente à toxicidade crónica, associada à exposição a elevadas concentrações de flúor por períodos de tempo prolongados, várias patologias podem estar associadas, sendo a mais comum e a mais conhecida a fluorose, que se pode manifestar nos dentes (fluorose dentária) ou nos ossos (fluorose esquelética).

Para além desta patologia, outras doenças podem encontrar-se associadas ao consumo excessivo de flúor como alterações na tiroide, sistema reprodutor, SNC, rins e fígado. Podem ainda ocorrer alterações do normal funcionamento de enzimas e modificações eletrolíticas.

Estes efeitos adversos do flúor foram estudados recorrendo a experiências com animais (em ratinhos, por exemplo) e através de estudos onde se estabelece uma relação entre a exposição de diversas populações ao flúor e a presença de determinada doença (como foi o caso do estudo relativo às fluoroses dentária e esquelética).

Estes estudos permitiram concluir que as quantidades de flúor aceites como adequadas nas águas de abastecimento público, nos produtos dentífricos, nos alimentos ou nos suplementos alimentares podem não ser assim tão inócuas como aparentam ser. Por essa razão, torna-se necessário procurar novos valores de referência, para maior segurança e eficácia deste elemento na saúde humana.

Bibliografia

- Agalakova, N. e Gusev, G. (2012). Molecular Mechanisms of Cytotoxicity and Apoptosis Induced by Inorganic Fluoride. *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry*, Russian Academy of Sciences.
- Agostini, M. (2011). *Fluorose Dentária: uma revisão de literatura*. Universidade Federal de Minas Gerais, Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família.
- Al-Hiyasat, A. et al. (2000). Reproductive Toxic Effects of Ingestion of Sodium Fluoride in Female Rats. *Fluoride*, 33(2), p.79-84.
- APDA: Associação Portuguesa de Distribuição e Drenagem de Águas. (2012). Comissão Especializada da Qualidade da Água.
- Botto, C. (2007). *Análise do Teor de Flúor nas águas de abastecimento público do Ceará*. Fortaleza, Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem.
- Cabral, R. (2014). *Flúor e Fluorose Dentária na Região Autónoma dos Açores*. Governo Regional dos Açores, Secretaria Regional da Saúde, Direção Regional da Saúde, Entidade Reguladora de Serviços de Águas e Resíduos dos Açores.
- Cangussu, M. et al. (2002). *A fluorose dentária no Brasil: uma revisão crítica*. Rio de Janeiro, Cad. Saúde Pública.
- Casellato, S. et al. (2013). Fluoride Toxicity and its effects on gametogenesis in the aquatic oligochaete *branchiurusowerbyibeddard*. *Fluoride*, 46(1), p.7-18.
- Chioca, L. (2007). *Ingestão crónica de flúor induz prejuízo nos testes de habituação e esquiva ativa em ratos*. Curitiba, Universidade Federal do Paraná.
- Delbem, A. et al. (2004). In vitro comparison of the cariostatic effect between topical application of fluoride gels and fluoride toothpaste. *Journal of Applied Oral Science*, 12(2), p. 121-126.
- Dey, S. e Giri, B. (2016). Fluoride Fact on Human Health and Health Problems: A Review. *iMedPub Journals*.

- Direção Geral de Saúde (2005). Texto de Apoio ao Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral, *Fluoretos*. Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral.
- Domingos, P., Ricci-Donato, H., e Russil, A. (2018). Riscos do uso do fluor sistémico- Revisão de Literatura. *Journal of Research in Dentistry*, 6(4), p. 86-90.
- Duarte, M. (2008). *Os fluoretos na água de consumo humano*. Setúbal, Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, IP Sub-região Saúde de Setúbal.
- FATEC. [Em linha]. Disponível em <www.fatecsm.org.br/noticias_ver.php?id=420>. [Consultado em 12/09/2018].
- Feuser, L., Junior, S. e Araujo, É. (2006). Fluorose na Dentição Decídua: Relato de um Caso Clínico. *Arquivos em Odontologia*, 42(1), p. 1-80.
- Filappi, A. et al. (2008). *Influência da administração crônica de fluoreto de sódio na função e histologia hepática em ovinos*. São Paulo, Departamento de Clínica de Grandes animais, Hospital Veterinário.
- Fojo, C. (2011). *Ocorrência de fluoretos em sumos, néctares e refrigerantes comercializados em Portugal Continental*. Dissertação de Mestrado em Controlo de Qualidade e Toxicologia dos Alimentos. Lisboa, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- Fundato, C. et al. (2012). *Itinerário Terapêutico de Adolescentes e Adultos Jovens com Osteossarcoma*. São Paulo, trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo.
- Ge, Y. et al. (2005). DNA damage in thyroid gland cells of rats exposed to long-term intake of high fluoride and low iodine. *Fluoride*, 38(4), p.318-323.
- Hassan H.A. e Yousef, M. (2009). Mitigating effects of antioxidant properties of black berry juice on sodium fluoride induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47(9), p. 2332-2337.
- iDent, Dr. Rodrigo Oliveira Flores. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ident.com.br/>>. [Consultado em 12/08/2018].

- Jaoudi, R. et al. (2012). *Determination of Fluoride in Tap Water in Morocco using Direct Electrochemical Method*. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology.
- Kanduti, D., Sterbenk, P. e Artnik, B. (2016). *Flúor: Uma Revisão de Uso e Efeitos na Saúde*. Cadeira de Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade de Ljubljana.
- Kobayashi, C. (2008). *Análise Proteômica em urina e rim de ratos submetidos a tratamento crônico com flúor*. Bauru, Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru.
- Kharb, S., et al. (2012). Fluoride levels and osteosarcoma. *South Asian Journal of Cancer*, 1(2), p. 76-77.
- Krul, L. et al. (2017). Quantifiable risk-benefit assessment of micronutrients: from theory to practice. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(17), p.3729-3746.
- Leal, S., Carvalho, F. e Carvalho, C. (2015). *Conhecimento de alunos do Curso de Odontologia sobre o uso racional do flúor*. Brasil, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié.
- Lopes, M. (2012). *Comparação da cinética de liberação de flúor em pastas fluoretadas*. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Dentária.
- Lopes, M. et al. (2012). *Iodo e Tiróide: O que o Clínico Deve Saber*. Porto, Ordem dos Médicos.
- Melo, P. (2001). *Influência de diferentes métodos de administração de fluoretos nas variações de incidência de cárie*. Porto, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
- Mendes, S. (2015). *Prescrição médica de flúor na saúde infantil*. Dissertação de mestrado. Instituto Superior de Ciências da Saúde de Egas Moniz.
- Motta, M., Souza, D. e Nicolau, J. (1999). Effects of subtoxic doses of fluoride on some enzymes of the glucose metabolism in submandibular salivary glands of fed and overnight-fasted rats. São Paulo, Brazil, *International Society for Fluoride Research Editorial Office*.

- Murray, J. (1986). *Appropriate use of fluorides for human health*. Áustria, World Health Organization.
- Narvai, P. (2000). Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. *Ciência & Saúde Coletiva*, 5(2), p. 381-392.
- Ordem dos Médicos Dentistas. [Em linha]. Disponível em <<https://www.omb.pt/>>. [Consultado em 10/09/2018].
- Padilha, A. (2000). *Materiais de Engenharia: Microestrutura, Propriedades*. Brasil, Hemus Livraria, Distribuidora e Editora S.A.
- Pantaleão, I. (2017). *Formação de substâncias tóxicas durante a anestesia inalatória*. Porto, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
- Peckham, S. e Awofeso, N. (2014). Water Fluoridation: A critical review of the physiological effects of ingested fluoride as a public health intervention. *The Scientific World Journal*.
- Pereira, E. (2014). *Mecanismos anticárie do ião fluoreto*. Dissertação de Investigação. Porto, Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.
- Perera, T. et al. (2018). Effect of fluoride on major organs with the different time of exposure in rats. *Environmental Health and Preventive Medicine*.
- Peres, K., Bastos, J. e Latorre, M. (2000). *Severidade de cárie em crianças e relação com aspectos sociais e comportamentais*. Universidade de São Paulo, Revista de Saúde Pública, 34(4), p. 402-408.
- Portela, A. et al. (2016). *Conhecimento da população sobre a importância da fluoretação de águas*. Centro Universitário Uninovafapi, Revista Interdisciplinar.
- Reto, M. et al. (2008). Teor de fluoretos em infusões de chá verde (*Camelliasinensis*). *Química Nova*, 31(2), p. 317-320.
- Ribeiro, F. (2014). *Efeitos a longo prazo da exposição ao flúor proveniente da fluoretação da água*. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

- Rompante, P. (2006). Qual o papel e o valor dos suplementos sistêmicos de flúor em medicina dentária. *Dossier de Saúde Oral*, 22, p. 349-355.
- Santos, C. (2009). *Tiróide e paratiróide - Diagnóstico laboratorial*. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.
- Santos, C. et al. (2017) *Fluorose Esquelética em idosos: uma revisão sistemática*. Congresso Internacional de Envelhecimento Humano.
- Santos, R. (2016). *Remineralização do Esmalte: Revisão Bibliográfica*. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.
- Santos, T. (2016). *Análise de Acidentes em Laboratórios Químicos e Similares*. Instituto Politécnico de Setúbal.
- Sawana, R. et al. (2010). Fluoride increases lead concentrations in whole blood and in calcified tissues from lead-exposed rats. *Toxicology*, 271, p. 21-26.
- Shashi, A. e Thapar, SP. (2000). Histopathology of fluoride-induced hepatotoxicity in rabbits. *Fluoride*, 34(1), p. 34-42.
- Silva, C. (2013). *Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide*. Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde.
- Sousa, E. (2015). *Biomonitoramento da ingestão de fluoretos em pré-escolares residentes de zona rural com teores residuais de flúor na água*. Dissertação de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal da Paraíba.
- Su, M. et al. (2003). Amiodarone attenuates fluoride-induced hyperkalemia in vitro. *Academic Emergency Medicine*, 10(2), p. 105-109.
- Tekle-Haimanot R. et al. (1995). Fluoride levels in water and endemic fluorosis in Ethiopian rift valley, *Proceedings of The 1st International Workshop on Fluorosis Prevention and Defluoridation of Water*.
- Tenuta, L. e Cury, J. (2010). Fluoride: its role in dentistry. *Brasilian Oral Research*, 24(1), p. 9-17.

- Ullah, R., Zafar, M. e Shahani, N. (2017). Potential fluoride toxicity from oral medicaments: a review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20, p. 841-848.
- U.S. Department of Health and Human Services Federal Panel on Community Water Fluoridation (2015). U.S. Public Health Service Recommendation for Fluoride Concentration in Drinking Water for the Prevention of Dental Caries. *Public Health Reports*, 130.
- Valdez-Jiménez, L. et al. (2011). Effects of the fluoride on the central nervous system. *Neurologia*, 26(5), p. 297-300.
- Vani, M. e Reddy, K. (2000). Effects of fluoride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice. India, *Neurobiology Laboratory, Department of Zoology, Osmania University, Hyderabad*, 33(1), p.17-26.
- Verkerk, R. (2010). The paradox of overlapping micronutrient risks and benefits obligates risk/benefit analysis. *Toxicology*, 278(1), p. 27-38.
- Vizzotto, E. (2017). *Radicais livres e mecanismos de proteção antioxidante*. Disciplina de Fundamentos Bioquímicos dos Transtornos Metabólicos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Waugh, D. (2013). *Public Health Investigation of Epidemiological data on Disease and Mortality in Ireland related to Water Fluoridation and Fluoride Exposure*. The Government of Ireland The European Commission and World Health Organisation.
- Fawell, J. et al. (2006). *Fluoride in Drinking-water*. World Health Organization (WHO), IWA Publishing, London, UK.
- Yamaguti, P. et al. (2013). Effects of Single Exposure of Sodium Fluoride on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Salivary Glands of Rats. *Hindawi Publishing Corporation*.
- Zhan, X. et al. (2005). Effects of fluoride on pancreatic digestive enzyme activities and ultrastructure in young pigs. *Fluoride*, 38(3), p. 215-219.