

EFEITOS DA INTOXICAÇÃO COM FLÚOR NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

EFFECTS OF FLUORIDE INTOXICATION IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Lea Rosa Chioca¹, Estela Maris Losso² e Roberto Andreatini³

RESUMO

O flúor é um elemento químico com ação anticariogênica, adicionado à água de abastecimento público, produtos dentais e alimentos, além de poder ser encontrado naturalmente na água. A variação dos níveis na água e a variedade de fontes de flúor podem proporcionar um consumo elevado, o que pode atingir nível tóxico. Exceto em relação à fluorose dentária e óssea, a literatura a respeito da toxicidade do flúor é restrita, existindo poucos relatos de intoxicação em humanos, que sugerem que a exposição crônica ao flúor pode afetar funções cerebrais, particularmente a memória. Estudos pré-clínicos observaram alterações comportamentais (prejuízos locomotor e memória), bioquímicas e histológicas (como diminuição da atividade enzimática da colinesterase plasmática, diminuição das células de Purkinje cerebelares e de receptores nicotínicos cerebrais) e redução na ingestão de comida e água, com prejuízo no ganho de peso. Considerando que o flúor sistêmico é um método de prevenção de cárie adequado que atinge um grande número de pessoas, a determinação da sua segurança é indispensável, pois mesmo eventos de baixa frequência podem acarretar um número significativo de pessoas afetadas. Portanto existe a necessidade de mais estudos pré-clínicos e clínicos dos reais efeitos do flúor sobre o sistema nervoso central.

PALAVRAS-CHAVE: Flúor, toxicidade, neurotoxicidade, memória.

¹ Mestre em Farmacologia. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Farmacologia. Endereço: Centro Politécnico, Jardim da Américas, Curitiba - PR, Caixa Postal: 190-31, CEP: 81531-980.

² Professora Dra. em Odontopediatria. Universidade Positivo, Faculdade de Odontologia. Endereço: Rua Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300 - Campo Comprido. CEP 81280-330. Curitiba - PR.

³ Professor Dr. em Ciências (Psicobiologia).

* autor correspondente: randreatini@ufpr.br

ABSTRACT

The fluoride have anticariogenic action and it is added public water supplies, to the dental products, foods, and it can be present naturally in water. A variation of the levels in the water and the multiple fluoride sources can provide a toxic level for the organism. Except for dental and bone fluorosis, the literature related to fluoride toxicity is restricted, and the few case reports of human poison available suggest that the chronic exposition to fluoride can affect cerebral functions, memory particularly. Experimental studies had show behavioral alterations (impairment of locomotor, motor coordination and memory), biochemistry and histological (reduction in the activity of blood cholinesterase, reduction of the Purkinje cells and decrease of brain neuronal nicotinic acetylcholine receptors), reduction of food and water consume leading to reduced body weight gain. Considering that the systemic fluoride is an adequate preventive method for caries that is applied to a great number of people, the determination of its security is indispensable because even adverse events with low frequency may correspond to a great number of affected people. Thus, additional experimental studies about the effect of fluoride on the central nervous system are necessary.

KEY-WORDS: Fluoride, toxicity, neurotoxicity, memory.

INTRODUÇÃO

As primeiras descobertas do efeito anticariogênico do flúor se originaram no início do século passado a partir da observação da diminuição da prevalência de cárie e o aparecimento de manchas brancas no esmalte dos dentes em crianças de determinadas regiões dos Estados Unidos que apresentavam altas concentrações de flúor na água²². Essas manchas em forma de linhas ou pontos esbranquiçados no esmalte, conhecidas por fluorose dentária, são resultantes da hipomineralização e aumento da porosidade do esmalte em consequência da ingestão excessiva de flúor durante o período de formação do esmalte²⁰.

A partir disso tentou-se estabelecer uma concentração de flúor na água que fosse capaz de atuar na prevenção de cáries com o mínimo tolerável de fluorose nas populações expostas. Por volta de 1951 a American Dental Association/ADA recomendou oficialmente a fluoretação da água em 1ppm, ou seja, 1mgF/l como estratégia de saúde pública para prevenir cárie dentária². No Brasil, em 1974, foi lançada a lei nº 6050, a qual dispõe sobre a fluoretação da água em sistemas de abastecimento quando existir estação de trata-

mento. Por muito tempo prevaleceu o conceito de que seria necessário o uso sistêmico (pré-eruptivo) de flúor, e que a ação anticariogênica se dava pela incorporação do flúor ao esmalte durante a fase de mineralização dentária sob forma de fluorapatita, o que deixaria o esmalte mais resistente a desmineralização. Conseqüentemente, o flúor foi muito indicado como medicamento para crianças e gestantes na forma de suplementos³. Na realidade o efeito anticariogênico do flúor ocorre por sua ação local, interferindo no processo de desenvolvimento da doença cárie de forma ativa. Desde que presente constantemente no ambiente bucal, atua nos processos de desmineralização e remineralização a que são submetidos os dentes devido à produção de ácidos bacterianos. Deve ser enfatizado que, embora o flúor seja extremamente eficaz, ele isoladamente só reduz perdas de minerais, sendo importante à associação com outras medidas preventivas, como a ação conjunta da escovação com o uso de dentifrícios fluoretados^{3,30}.

CINÉTICA DO FLÚOR.

O flúor pode ser absorvido através da mucosa bucal, especialmente em soluções ácidas;

porém a maior taxa de absorção do flúor ocorre no trato gastrointestinal. A passagem do flúor se dá principalmente de forma passiva na sua forma molecular, ácido hidrófluorídrico (HF, $pK_a=3,4$)³⁷. A redução do pH acelera a absorção, logo a acidez estomacal facilita a absorção e conseqüentemente os efeitos tóxicos³⁰. O monofluorofosfato dissódico (MFP), principal ingrediente ativo dos dentifrícios, é absorvido após hidrólise enzimática das moléculas por fosfatases, sendo esse processo de absorção a única diferença importante entre os metabolismos do monofluorofosfato dissódico e do flúor iônico, por esse motivo também o monofluorofosfato dissódico causa menos irritação a mucosa gástrica se comparado ao fluoreto de sódio³⁸.

Após a absorção do flúor, seja em pequenas quantidades pela mucosa bucal ou em quantidades maiores pelo trato gastrointestinal, o flúor vai para corrente sanguínea, parte se acumula nos ossos e o restante é excretado principalmente pela urina, fezes, leite materno e suor³⁸. Na excreção renal existe a possibilidade de ocorrer reabsorção tubular de parte do flúor, então, se a urina estiver neutra ou alcalina praticamente todo o flúor permanece na forma iônica, logo é mais facilmente excretado por não atravessar a parede tubular; o contrário ocorre em urina ácida, a qual favorece a formação de HF, que é permeável a parede do túbulo e, por difusão, o flúor volta ao fluido intersticial^{30,37}. Outra característica do flúor iônico é de não se ligar a proteínas plasmáticas, embora exista uma fração de flúor ligada à macromolécula no plasma que aparentemente não é intercambiável com o flúor iônico; logo as concentrações encontradas no plasma e fluido intersticial podem ser consideradas idênticas. Portanto, os estudos de distribuição do flúor podem usar os níveis de concentração plasmática como referência para concentração extracelular^{37,31}.

TOXICIDADE

Embora estudos demonstrem pouco ou nenhum efeito pré-eruptivo no controle da cárie,

não há dúvida de que a fluoretação da água de abastecimento é uma medida coletiva efetiva na prevenção da cárie dentária. Porém, o flúor se encontra disponível na natureza, assim como em vários produtos industrializados, podendo ser ingerido em quantidades variadas. Portanto, ao somar todas estas fontes, as pessoas podem estar expostas a concentrações tóxicas de flúor^{20,21}.

TOXICIDADE AGUDA

Há relatos de casos de intoxicação com flúor, por ingestão de produtos dentais, que levaram a morte. Desde 1978 houve quatro casos fatais, com as doses variando entre 4 a 30mg/kg, sendo que três vítimas eram crianças³⁹. Dentre os sinais e sintomas de uma intoxicação aguda por flúor, encontram-se, vômito, diarreia, broncoespasmo, fibrilação ventricular, pupilas dilatadas, hemoptise, câimbras, colapso cardíaco, hipercalcemia, hipocalcemia e comprometimento da função renal^{17,32}.

A literatura apresenta estimativas muito variadas a respeito das doses tóxicas de flúor. Por exemplo, Whitford³⁹ estimou, pela média de 4 casos fatais, que a dose fatal para humanos estaria entre 32 e 64mgF/kg. Em uma intoxicação aguda a dose provavelmente tóxica (DPT) sugerida para humanos seria de 5mgF/kg³⁷. Considerando-se que a DPT para uma criança de 25kg seja 125mg e que um tubo de dentifrício contém 130,5mg de flúor, a DPT para uma criança de seis anos ou menos pode ser encontrada em produtos dentais. Isto leva-nos a pensar sobre a falta de conhecimento sobre as doses toleráveis que deveriam estar explícitas nos produtos que contêm flúor.

TOXICIDADE CRÔNICA

O flúor ingerido em baixas doses, por período prolongado, está relacionado com alterações nas estruturas dentais e ósseas. O íon flúor atua de maneira tóxica precipitando o cálcio, elemento essencial a várias funções fisiológicas, em particular aos tecidos musculares e nervosos. Na

toxicidade crônica do flúor, pela sua afinidade com os fosfatos, forma a fluorapatita; e com o cálcio forma o fluoreto de cálcio, pouco solúvel. Sendo assim, os tecidos ósseo e dentário, portadores de uma elevada porcentagem de cálcio e fosfato, podem sofrer os efeitos tóxicos do flúor, resultando em alterações dentárias, como fluorose; e óssea, como a hipercalcificação^{6,13,15,40}.

NEUROTOXICIDADE

Outro aspecto da intoxicação por flúor é a neurotoxicidade, ou seja, danos tóxicos ao sistema nervoso central causados (SNC) pelo flúor. A barreira hematoencefálica é relativamente impermeável ao flúor, mas quando usado como agente terapêutico ou disponível no meio ambiente pode transpô-la³¹. Nesse sentido a presença de flúor no fluido cerebrospinal foi relatada por Yu-Huan & Si-Shung⁴⁴, que mediram os níveis de flúor no fluido cerebrospinal de pacientes expostos a concentrações normais de flúor na água de abastecimento (menos de 1ppm) e pacientes com fluorose, expostos a níveis elevados de flúor (10ppm). Foi constatado que o nível de flúor no fluido cerebrospinal foi mais baixo que no sangue para os dois grupos, os quais não tiveram diferença significativa.

Muitos anos de exposição ao flúor não têm resultado em problemas óbvios ao SNC, tais como apreensão, letargia, salivação, tremores, paralisia ou deficiência sensorial. Entretanto, existe a possibilidade de que a exposição ao flúor esteja ligada a sutis disfunções cerebrais, campo ainda inexplorado²¹.

Experimentos em animais de laboratório têm sido realizados com o intuito de se obter uma melhor compreensão dos efeitos neurotóxicos do flúor. Por exemplo, após a administração fluoreto de sódio (NaF) a 20 ou 40mg/kg 60 dias em ratas fêmeas, Paul *et al.*²³, observaram uma diminuição da atividade motora espontânea de maneira dose dependente; já a coordenação motora não apresentou alterações; podendo indicar uma ação central do flúor, através da inibição de motivação

desses animais. Porém esses animais também apresentaram um prejuízo no ganho de peso, o que poderia influenciar no resultado, sugerindo um falso positivo.

Com propósito de avaliar o potencial tóxico do NaF sobre o desenvolvimento fetal, Collins *et al.*¹⁰ trataram ratas com flúor de 10 a 250ppm na água de beber até o 20º dia de gestação. Concluíram que não houve diferenças em relação aos grupos controle, exceto para os animais que receberam 250ppm de NaF, os quais apresentaram diminuição da ingestão de comida e água. Embora esse grupo tenha apresentado um maior número de fetos com três ou mais variações ósseas, este resultado não foi estatisticamente significativo. Portanto nesse estudo o NaF não apresentou teratogenicidade. Considerando que o desenvolvimento do SNC pode sofrer distúrbios causados por alterações hormonais, Trabelsi *et al.*³³, pesquisaram a possível influência do flúor no desenvolvimento e funcionamento da glândula tireóide. Esta proposta fundamenta-se na premissa da participação dos hormônios tireoidianos na maturação pós-natal do sistema nervoso central e periférico e esquelético, ressaltando a influência desses hormônios sobre a maturação do córtex cerebelar. Camundongos fêmeas Wistar foram tratadas com NaF 500mg/l na água de beber a partir do 15º dia de gestação até o nascimento dos filhotes, os quais continuaram a receber o tratamento até o 14º dia de vida. Ao final desse período observou-se que os animais que receberam NaF apresentaram diminuição de 75% do hormônio T4 (tiroxina) livre no plasma, em relação ao controle. A análise histológica do cerebelo mostrou, nos animais tratados, forte redução ou ausência da camada granular externa, pobre diferenciação das células de Purkinje e aumento da apoptose na camada granular interna. Sendo assim os autores concluíram que o NaF, nos animais estudados, foi capaz de causar forte redução no hormônio tiroxina e que isso poderia estar relacionado com as alterações histológicas e apoptoses observadas no cerebelo desses animais.

Observando-se os efeitos tóxicos do flúor, administrado cronicamente, sobre o comportamento e estrutura dental, Ekambaram & Paul¹¹, analisaram o possível efeito preventivo do cálcio. Ratas adultas Wistar foram tratadas durante 60 dias com 500ppm de NaF na água de beber apenas ou em combinação com carbonato de cálcio 50mg/kg administrado através de gavagem. Todos os animais tratados com NaF apresentaram aumento da concentração do mesmo no plasma, diminuição de ingestão de comida com conseqüente redução no ganho de peso corporal, prejuízo na atividade motora exploratória e coordenação motora, lesões dentais, inibição da atividade da colinesterase total no sangue e acetilcolinesterase cerebral e hipocalcemia. A administração de carbonato de cálcio apenas, não apresentou modificações significantes em nenhum dos parâmetros avaliados. O grupo que recebeu carbonato de cálcio juntamente com NaF apresentou prevenção significativa dos efeitos tóxicos do flúor nos parâmetros avaliados; a concentração plasmática de flúor diminuiu e os níveis de cálcio foram restabelecidos nesses animais. Estes dados sugerem, então, que o cálcio esteja prevenindo não apenas a hipocalcemia induzida pelo flúor, mas também a toxicidade do flúor sobre a estrutura dental e comportamento locomotor, provavelmente por diminuir a biodisponibilidade do flúor por interação no trato gástrico-intestinal. Após essa observação do possível efeito preventivo do cálcio na intoxicação crônica por flúor, Ekambaram & Paul¹², analisaram o efeito da vitamina D em animais submetidos a fluoreto de sódio. Isso porque a vitamina D aumenta a absorção gastrointestinal do cálcio. Ratas fêmeas adultas Wistar foram tratadas durante 60 dias com NaF 500ppm na água de beber apenas ou em combinação com vitamina D 200UI/Kg administrada através de gavagem. Todos os animais tratados com NaF tiveram os mesmos resultados do experimento anterior. A administração de vitamina D apenas, não apresentou modificações significantes em nenhum dos parâmetros avaliados. O grupo que recebeu vitamina D juntamente com

NaF apresentou prevenção da hipocalcemia e da diminuição ingestão de comida e ganho de peso; enquanto que os demais parâmetros se mantiveram iguais aos animais tratados apenas com NaF. Isso ocorreu provavelmente porque a vitamina D não foi capaz de reduzir os níveis plasmáticos de flúor, mas conseguiu restabelecer os níveis de cálcio no plasma. Portanto, a reversão dos efeitos tóxicos observados no estudo anterior, foi devida a uma quelação do fluoreto pelo cálcio, impedindo a absorção do flúor; enquanto que os animais tratados com vitamina D apresentaram reversão para alguns parâmetros devido o restabelecimento dos níveis de cálcio plasmático.

Aumento significativo nos níveis de flúor no plasma e cérebro após exposição ao fluoreto de sódio em ratos Sprague-Dawley foi observado por Mullenix *et al.*²¹ Os animais que receberam 75 a 125ppm de flúor por 6 semanas, após um intervalo de 3 semanas, apresentaram níveis plasmáticos de 0.059 a 0.640ppm flúor, similar aos relatados em humanos expostos a 5-10ppm de flúor a qual gira em torno de 0.076-0.25. Os animais tratados com concentrações mais elevadas de NaF também apresentaram uma ruptura do padrão comportamental quando expostos a um novo ambiente.

Em uma revisão, Spittle³¹, relata aspectos clínicos de intoxicações crônicas pelo flúor em humanos, entre os sinais e sintomas relatados encontram-se, enxaqueca, distúrbios visuais e depressão para indivíduos que estavam recebendo 1mg de F diariamente; fluorose esquelética, depressão, apatia mental e distúrbios de memória em trabalhadores de uma mina de alumínio. A interação entre flúor e alumínio foi estudada por Allain *et al.*¹, os quais constataram que o complexo formado por flúor e alumínio aumenta a absorção de alumínio, mas diminui a absorção de flúor. Então, Varner *et al.*³⁵, demonstraram que em certos níveis o alumínio pode diminuir a captação de flúor, reduzindo os efeitos tóxicos do flúor, porém, concentrações baixas de alumínio, na forma de fluoreto de alumínio, causou maiores alterações neuronais e prejuízos à integridade cerebrovascular

que o fluoreto de sódio, em ratos tratados cronicamente, ambos com a mesma concentração de flúor. Outros casos relatados por Spittle³¹ também apresentaram, fadiga progressiva generalizada associada com um declínio mental, quadros de esquecimento, problemas para coordenar os pensamentos e redução na habilidade de escrever.

Estudos estimam a quantidade de flúor ingerido por crianças em idade pré-escolar. Bentley *et al.*⁴, detectaram ingestão média por escovação de 0,42mg de dentifrício a 1450ppm, e 0,10mg quando o dentifrício era de 400ppm. Lima & Cury¹⁶ constataram, que do total, em média 55% do flúor ingerido é proveniente da deglutição do dentifrício durante a escovação, esse dado foi justificado pelo fato de que, nessa idade as crianças não possuem total controle sobre os músculos da deglutição. Ainda Pessan *et al.*²⁴, constatou ser o dentifrício a principal fonte de flúor ingerida por crianças de quatro a sete anos de idade, sendo $0,018 \pm 0,012$ mg/kg/dia proveniente da dieta enquanto $0,037 \pm 0,038$ mg/kg/dia do dentifrício. Sendo considerado o limite máximo de ingestão diária de flúor de 0,07mg/Kg de peso corporal, os autores alertam para a participação do dentifrício na extrapolação desse limite.

Este fato, associado às características farmacocinéticas e ao estágio de desenvolvimento do Sistema Nervoso Central, podem tornar esta faixa etária mais suscetível aos efeitos cognitivos do flúor como dificuldades de aprendizado e memória quando administrado em altas concentrações ou por tempo prolongado³⁸.

Estudos realizados na China relataram uma diminuição significativa do QI (Intelligence Quotient) através da aplicação do Chinese Combined Raven's Test em crianças expostas a aproximadamente 3ppm de flúor na água de beber quando comparadas com crianças vivendo em regiões onde a água apresenta 0.40ppm de flúor^{19,42}. Um estudo mais recente, com a participação de 320 crianças avaliadas pelo Chinese Standardized RavenTest, confirma os resultados anteriores, crianças expostas a 4.55ppm

de flúor na água de beber apresentaram diminuição significativa do QI, comparadas com crianças expostas a 0.89ppm de flúor⁷. Estudo semelhante realizado na Índia relacionou o QI ao nível urinário de flúor de 190 crianças. E os resultados corroboram os anteriores, apresentando uma relação inversa entre o nível urinário de flúor e o QI nas crianças avaliadas³⁴. Porém existe críticas em relação à metodologia desses trabalhos, questionando sua validade²⁵.

Apesar de estudos experimentais não detectarem teratogenicidade do flúor em ratos⁹, Wang *et al.*³⁶ observaram prejuízo significativo na memória e aprendizado de ratos, tratados com 100ppm de flúor desde a sua gestação até o 30º dia de vida, comparados com ratos controles, quando submetidos ao teste de esQUIVA inibitória.

Em semelhante estudo, Bera *et al.* (2007)⁵, tratou ratas prenhas com NaF 5mg/Kg desde o primeiro dia da gestação até o nono dia após o nascimento. A prole foi avaliada e foi observado que ratos machos de 60 dias de idade apresentaram prejuízo no desempenho nos testes da esQUIVA ativa e passiva, indicando um prejuízo na aprendizagem e memória, mesmo não sendo observada diferença entre os grupos na locomoção dos animais durante a realização da esQUIVA ativa. A coordenação motora, avaliada pelo rotarod apresentou prejuízo no grupo teste, além de alteração no comportamento sexual. Já ratas fêmeas de 40 dias de idade, apresentaram prejuízo na habituação a objetos quando expostas pela segunda vez, e falha no reconhecimento entre objeto novo e familiar. Esses resultados indicam que flúor possa ter um efeito tóxico de longa duração sobre a memória e sexo dependente. Outro estudo demonstrou prejuízo significativo no teste de esQUIVA inibitória em animais tratados por 30 ou 90 dias com 100ppm de flúor⁴¹.

Este possível efeito deletério do flúor sobre a memória e aprendizado é reforçado por estudo de Chioca *et al.* (2007)⁸ em que observamos um prejuízo na tarefa de habituação ao campo aberto e esQUIVA ativa em ratos adultos, tratados durante

30 dias, com fluoreto de sódio, 50 e 100ppm na água de beber. As doses de 5 e 11mg/kg de flúor, respectivamente, apresentaram grau leve de fluorose dentária e ausência de prejuízo no ganho de peso ou diminuição da ingestão de água ou comida.

Zhang *et al.* (2008)⁴⁵ observou que camundongos tratados com NaF 10mg/L na água de beber, durante 10 semanas, tiveram um prejuízo significativo no aprendizado de uma tarefa no labirinto radial de 3 braços, a qual consistia na escolha do braço com luz. Porém esses animais não apresentaram diferença em relação ao controle na realização do mesmo teste após 24 horas. Indicando que os camundongos tratados tiveram um prejuízo de aprendizagem, mas não de memória.

Estudos têm sido realizados, em animais e *in vitro*, com o propósito de tentar esclarecer os possíveis mecanismos pelos quais o flúor estaria exercendo seus efeitos neurotóxicos, resultando em alterações comportamentais e bioquímicas em animais^{11,21,23,33} e danos de cognição e memória em humanos^{19,31,41,42}. Dentre os mecanismos propostos estão: inibição da síntese de polifosfoinositídeos, com conseqüente prejuízo na neurotransmissão mediada pela fosfolipase C²⁶; alterações histológicas demonstrando aspectos neurodegenerativos, como diminuição no número e no tamanho de neurônios e diminuição nas células de Purkinje cerebrais^{28,33}; aumento do estresse oxidativo²⁹; redução da atividade de enzimas, como a acetilcolinesterase cerebral e colinesterase plasmática^{11,12,23} e redução nos receptores nicotínicos cerebrais^{27,18}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma revisão solicitada pelo "Australian national health and medical research council" relaciona os efeitos benéficos do flúor e o seu potencial de risco a saúde, quando adicionado a água, sal, leite e produtos dentais como dentifrício. Mostrando a preocupação em relação à segurança do uso sistêmico do flúor⁴³. Outro trabalho recente

de pesquisa de opinião realizado em 16 países da Europa, relata a posição contrária da maioria dos entrevistados em relação à fluoretação da água, sendo que eles acreditam que a saúde bucal é algo a ser tratado individualmente, demonstrando a insegurança da população em relação a essa prática¹⁴. Podemos observar com isso, que apesar do conhecimento dos efeitos benéficos do flúor, existe uma carência de resultados objetivos que demonstrem a segurança do uso sistêmico desse elemento.

Uma questão freqüentemente levantada em relação aos estudos pré-clínicos é a sua aplicabilidade à situação clínica. Nos estudos citados na presente revisão, esta questão se refere principalmente em relação às elevadas doses empregadas, que foi muitas vezes maior que a utilizada na água de abastecimento. Entretanto é interessante notar que o F não está presente apenas na água de abastecimento, mas também em inúmeros produtos odontológicos (p.ex. pasta e soluções orais) e vários alimentos, o que aumenta a quantidade ingerida (mas que mesmo assim, provavelmente fica muito aquém das doses empregadas nos estudos pré-clínicos revistos). Por outro lado, ressalte-se que estes estudos pré-clínicos, na grande maioria dos casos, empregam animais adultos jovens saudáveis, tratados por um período relativamente curto, enquanto o ser humano está exposto ao F durante toda sua vida (começando pelo período intra-uterino), independentemente de seu estado de saúde.

Considerando que a fluoretação da água de abastecimento atinge um grande número de pessoas e que existe um número reduzido de relatos de neurotoxicidade, pode-se supor que esse efeito seja pouco freqüente. Entretanto mesmo um evento pouco freqüente pode acarretar um significativo número de sujeitos afetados em uma grande população. Mais ainda, os dados revistos neste trabalho sugerem a possibilidade de prejuízos motores e cognitivos. Portanto, há a necessidade do aumento da pesquisa clínica e pré-clínica deste assunto.

Agradecimentos

À Fundação Araucária pelo apoio financeiro ao projeto experimental citado (Chioca et al., 2007) e ao CNPq pela bolsa de Produtividade em Pesquisa (Roberto Andreatini).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Allain P, Gauchard F, Krari N. Enhancement of aluminum digestive absorption by fluoride in rats. *Res Commun Mol Path* 1996; 91:225-31.
2. American Dental Association. Fluoridation in the prevention of dental caries. *J Am Dent Assoc* 1951; 43:16.
3. Assis GF, Buzalaf MAR, Faria FAC, Granjeiro JM, Torres AS, Lara VS, Oliveira DT. Mecanismos biológicos e influência de fatores ambientais na fluorose dentária e a participação do flúor na prevenção da cárie. *Rev Fac Odontol Bauru* 1999; 7:63-70.
4. Bentley EM, Ellwood RP, Davies RM. Fluoride ingestion from toothpaste by young children. *Braz Dent J* 1999; 186:460-2.
5. Bera I, Sabatini R, Auteri P, Flace P, Sisto G, Montagnani M, Potenza MA, Marasciulo FL, Carratu MR, Coluccia A, Borracci P, Tarullo A, Cagiano R. Neurofunctional effects of developmental sodium fluoride exposure in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11:211-24.
6. Browne D, Whelton H, O'Mullane D. Fluoride metabolism and fluorosis. *J Dent* 2005; 33: 177-86.
7. Chen Y, Han F, Zhou Z, Zhang H, Jiao X, Zhang S, Huang M, Chang T, Dong Y. Research on the intellectual development of children in high fluoride areas. *Fluoride* 2008; 41:120-4.
8. Chioca LR, Raupp IM, Da Cunha C, Losso EM, Andreatini R. Subchronic fluoride intake induces impairment in habituation and active avoidance tasks in rats. *Eur J Pharmacol* 2008; 579:196-201.
9. Chouhan S, Flora SJ. Effects of fluoride on the tissue oxidative stress and apoptosis in rats: Biochemical assays supported by IR spectroscopy data. *Toxicology* 2008; 254:61-7.
10. Collins TFX, Sprado RL, Shackelford ME, Black TN, Ames MJ, Welsh JJ, Balmer MF, Olejnik N, Ruggles DI. Developmental toxicity of sodium fluoride in rats. *Food Chem Toxicol* 1995; 33: 951-60.
11. Ekambaram P, Paul V. Calcium preventing locomotor behavioral and dental toxicities of fluoride by decreasing serum fluoride level in rats. *Environ Toxicol Phar* 2001; 9:141-6.
12. Ekambaram P, Paul V. Effect of vitamin D on chronic behavioral and dental toxicities of sodium fluoride in rats. *Fluoride* 2003; 36:189-97.
13. Fabre R, Truhaut R, editores. Tóxicos Fixos de Natureza Mineral. In: *Toxicologia*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1971, p. 630-42.
14. Griffin M, Shickle D, Moran N. European citizens' opinions on water fluoridation. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36:95-102.
15. Harinarayan CV, Kochupillai N, Madhu SV, Gupta N, Meunier PJ. Fluorotoxic metabolic bone disease: An osteo-renal syndrome caused by excess fluoride ingestion in the tropics. *Bone* 2006; 39:907-14.
16. Lima YBO, Cury JA. Ingestão de flúor por crianças pela água e dentifício. *Rev Saúde Publ* 2001; 35:576-81.
17. Litovitz TL, Schmitz BF, Bailey KM. 1989 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med* 1990; 8:394-442.
18. Long YG, Wang YN, Chen J, Jiang SF, Nordberg A, Guana ZZ. Chronic fluoride toxicity decreases the number of nicotinic acetylcholine

- receptors in rat brain. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24:751-7.
19. Lu Y, Sun ZR, Wu LN, Wang X, Lu W, Liu SS. Effect of high-fluoride water on intelligence in children. *Fluoride* 2000; 33:74-8.
20. Maltz M, Wannmacher FF. Fluoretos como medicamentos. In: Wannmacher L, Cardoso MB, editores. *Farmacologia Clínica Para Dentistas*. 2^o ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: 1999, p 181-93.
21. Mullenix PJ, Dendesten PK, Schunior A, Kernans WJ. Neurotoxicity of sodium fluoride in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1995; 17:169-77.
22. Narvai PC. Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. *Rev C S Col* 2000; 5:381-92.
23. Paul V, Ekambaram P, Jayakumar AR. Effects of sodium fluoride on locomotor behavior and a few biochemical parameters in rats. *Environ Toxicol Phar* 1998; 6:187-91.
24. Pessan JP, Silva SMB, Buzalaf MAR. Avaliação da ingestão total de flúor de crianças entre 4 e 7 anos de idade através da dieta e dentifrício. *J Appl Oral Sci* 2003; 11:150-6.
25. Pollick HF. Concerns about water fluoridation, IQ, and osteosarcoma lack credible evidence. *Int J Occup Environ Health* 2006; 12:91-4.
26. Sarri E, Claro E. Fluoride-induced depletion of polyphosphoinositides in rat brain cortical slices: a rationale for the inhibitory effects on phospholipase C. *Int J Dev Neurosci* 1999; 17:357-67.
27. Shan KR, Qi XL, Long YG, Nordberg A, Guan ZZ. Decreased nicotinic receptors in PC12 cells and rat brains influenced by fluoride toxicity—a mechanism relating to a damage at the level in post-transcription of the receptor genes. *Toxicology* 2004; 200:169-77.
28. Shivarajashankara YM, Shivashankara AR, Gopalakrishna Bhat P, Muddanna Rao S, Hanumanth Rao S. Histological changes in the brain of young fluoride-intoxicated rats. *Fluoride* 2002; 35:12-21.
29. Shivarajashankara YM, Shivashankara AR, Gopalakrishna Bhat P, Hanumanth Rao S. Brain lipid peroxidation and antioxidant systems of young rats in chronic fluoride intoxication. *Fluoride* 2002; 35:197-203.
30. Silva MFA. Flúor: Metabolismo, Toxicologia, Fluorose e Cárie. In: Kriger L, editor. *Promoção de Saúde Bucal*. 3^o ed. São Paulo: Artes Médicas, 2003, p. 153-79.
31. Spittle B. Psychopharmacology of fluoride: a review. *Int Clin Psychopharm* 1994; 9:79-82.
32. Takase I, Kono K, Tamura A, Nishio H, Dote T, Suzuki K. Fatality due to acute fluoride poisoning in the workplace. *Leg Med* 2004; 6:197-200.
33. Trabelsi M, Guerhazi F, Zeghal N. Effect of fluoride on thyroid function and cerebellar development in mice. *Fluoride* 2001; 34:165-73.
34. Trivedi MH, Verma RJ, Chinoy NJ, Patel RS, Sathawar NG. Effect of high fluoride water on intelligence of school children in India. *Fluoride* 2007; 40:178-83.
35. Varner JA, Jensen KF, Horvath W, Isaacson RL. Chronic administration of aluminum-fluoride or sodium-fluoride to rats in drinking water: alterations in neuronal and cerebrovascular integrity. *Brain Res* 1998; 784:284-98.
36. Wang J, Ge Y, Ning H, Wang S. Effects of high fluoride and low iodine on biochemical indexes of the brain and learning-memory of offspring rats. *Fluoride* 2004; 37:201-8.
37. Whitford GM. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. *J Dent Res* 1990; 69:539-49.
38. Whitford GM, Birdsong-Whitford NL, Finidori C. Acute oral toxicity of sodium fluoride and monofluorophosphate separately or in combination in rats. *Caries Res* 1990; 24:121-6.

39. Whitford GM. Acute and chronic fluoride toxicity. *J Dent Res* 1992; 71:1249-54.
40. Whyte MP, Essmyer K, Gannon FH, Reinus WR. Skeletal fluorosis and instant tea. *Am J Med* 2005; 118:78-82.
41. Wu C, Gu X, Ge Y, Zhang J, Wang J. Effects of high fluoride and arsenic on brain biochemical indexes and learning-memory in rats. *Fluoride* 2006; 39:274-9.
42. Xiang Q, Liang Y, Chen L, Wang C, Chen B, Chen X, Zhou M. Effect of fluoride in drinking water on children's intelligence. *Fluoride* 2003; 36:84-94.
43. Yeung CA. A systematic review of the efficacy and safety of fluoridation. *Evid Based Dent* 2008; 9:39-43.
44. Yu-Huan H & Si-Shung W. Fluoride in cerebrospinal fluid of patients with fluorosis. *J Neurol Neurosur Ps* 1988; 51:1591-3.
45. Zhang Z, Xu X, Shen X, Xu X. Effect of fluoride exposure on synaptic structure of brain areas related to learning-memory in mice. *Fluoride* 2008; 41:139-43.