



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES  
UNIDADE ACADÊMICA CIÊNCIAS DA VIDA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**OSMAN LUCENA FELIX DE OLIVEIRA JÚNIOR  
LISSANDRA CARVALHO LEITE RAPOSO**

**FLUOROSE ÓSSEA: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO  
DA DOENÇA**

**CAJAZEIRAS – PB**

**2015**

**OSMAN LUCENA FELIX DE OLIVEIRA JÚNIOR  
LISSANDRA CARVALHO LEITE RAPOSO**

**FLUOROSE ÓSSEA: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO  
DA DOENÇA**

Trabalho de Conclusão de Curso – TCC,  
apresentado à Coordenação do Curso de  
Graduação em Medicina, do Centro de Formação  
de Professores, como requisito parcial de  
conclusão do curso em Bacharel de Medicina da  
Universidade Federal de Campina Grande.

**Orientadora:** Ms. Profa. Maria Soraya Pereira  
Franco Adriano

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)  
Denize Santos Saraiva Lourenço - Bibliotecária CRB/15-1096  
Cajazeiras - Paraíba

O482f Oliveira Junior, Osman Lucena Felix de  
Fluorose óssea: aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento da  
doença. / Osman Lucena Felix de Oliveira Júnior e Lissandra  
Carvalho Leite Raposo. - Cajazeiras: UFCG, 2015.  
62f. : il.  
Bibliografia.

Orientador (a): Prof. Ms. Maria Soraya Pereira Franco Adriano.  
Monografia (Graduação) – UFCG.

1. Ossos-doenças. 2. Fluorose óssea. 3. Fluorose dentária. 4.  
Flúor. I. Raposo, Lissandra Carvalho Leite. II. Adriano, Maria  
Soraya Pereira Franco. III. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU –616.71

OSMAN LUCENA FELIX DE OLIVEIRA JÚNIOR  
LISSANDRA CARVALHO LEITE RAPOSO

FLUOROSE ÓSSEA: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO  
DA DOENÇA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da  
Universidade Federal de Campina Grande, como  
requisito parcial obrigatório à obtenção de título de  
Médico.

Monografia Aprovada em: 24/10/2015.

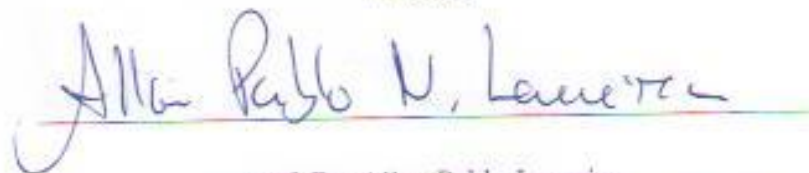
Banca Examinadora



Profa. Ms. Maria Soraya Pereira Franco Adriano  
Unidade Acadêmica da Escola Técnica de Saúde (ETS/CCS)  
Orientadora



Prof. Dr. Antônio Fernandes Filho  
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida (UACV/CFP/UFCG)  
Membro



Prof. Dr. Allan Pablo Lameira  
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida (UACV/CFP/UFCG)  
Membro

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente devo agradecer a Deus por ter me dado forças para seguir em busca do meu sonho, nunca me deixando desistir, fazendo-me levantar com a cabeça erguida a cada queda sofrida, pronto para seguir adiante me mostrando o caminho. A ti, Senhor, toda minha gratidão.

A minha família, em especial minha mãe Ináuria que sempre me apoiou e viveu comigo esse sonho, estando ao meu lado, dando subsídios para a realização do mesmo e dividindo comigo cada conquista. Minhas irmãs Andressa e Larissa, que também sempre me apoiaram, estando ao meu lado nos momentos difíceis, e pelos momentos felizes partilhados e que partilharemos juntos. Ao meu pai Osman que me mostrou que nunca devemos desistir dos nossos sonhos, sempre é tempo de realizá-los; e ao meu sobrinho David; amo todos vocês.

À Profa. Maria Soraya que tive o privilégio de ter conhecido e sido seu aluno, a qual acabou tornando-se mais que professora, uma amiga. Agradeço por tê-la como orientadora, pela competência, dedicação e profissionalismo que sempre demonstrou.

À Lissandra Carvalho que aceitou dividir comigo a realização desse trabalho no intuito de torná-lo concreto.

Aos Professores Dr. Antônio Fernandes Filho e Dr. Allan Pablo Lameira por aceitarem o convite de participarem da banca examinadora e pelo tempo e dedicação disponibilizado para a realização desse projeto.

Finalmente agradeço à Dr. Jean Carlos Abrantes Diniz que me acolheu desde o início do curso, pela sua paciência e satisfação em me passar o conhecimento médico e a todos os profissionais de saúde com quem convivi durante todos esses anos de curso.

Osman Lucena Felix de Oliveira Júnior

## AGRADECIMENTOS

Agradecer é manifestar nossa gratidão àqueles que nos ajudaram a alcançar uma conquista, reconhecendo o quanto foram importantes nessa caminhada. Por isso, agradeço imensamente a Deus, pois Ele é meu eterno guia que me mostra como e por onde seguir, dando-me toda graça para fazer o meu melhor.

Um grande agradecimento também aos meus pais, Alexandre e Tania, fontes da minha educação e grandes incentivadores nesse âmbito, fazendo-me sempre acreditar na realização dos meus sonhos e crescimento do meu saber. As minhas irmãs, Larissa e Eduarda, sempre presentes em minha vida. E aos demais familiares, os quais me completam e fortalecem-me.

Obrigada Osman Lucena, grande amigo e companheiro desses anos de estudo, por ter aceitado compartilhar comigo esse nosso último desafio em nosso curso de Medicina. É uma honra e alegria estar com você nesse trabalho.

Agradeço a Professora Maria Soraya por ter aceitado nosso convite e nos orientado tão grandemente, passando-nos seu conhecimento e experiência, sempre com muito carinho e dedicação.

Aos professores Antônio Fernandes Filho e Allan Pablo Lameira pelo privilégio de tê-los na banca examinadora dividindo conosco mais um momento de crescimento.

E aos demais profissionais responsáveis pelo meu aprendizado ao longo do curso, servindo-me como exemplos e compartilhando comigo seus saberes. Obrigada!

Lissandra Carvalho Leite Raposo

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µmol/L	Micromoles/Litro
Al	Alumínio
AlF	Fluoreto de Alumínio
Be	Berílio
BeF	Fluoreto de Berílio
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DA	Doença de Alzheimer
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DTP	Dose Tóxica Provável
ETA	Estação de Tratamento de Água
EUA	Estados Unidos da América
F <sup>-</sup>	Fluoreto
F	Flúor
FD	Fluorose Dentária
FO	Fluorose Óssea
FSESP	Fundação Serviços de Saúde Pública
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
HF	Ácido Fluorídrico
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MO	Medula Óssea
NaF	Fluoreto de Sódio
NIH	National Institutes of Health
NRC	Conselho Nacional de Pesquisa
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBE	Prática Baseada em Evidências
pH	Potencial de Hidrogênio
ppm	Partes por Milhão
PTH	Paratormônio
PubMed	Medical Published – service of the U.S National Library of Medicine
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
T3	Triiodotironina
T4	Tetraiodotironina
UE	União Europeia
USPHS	Service of Public Health United States
VMP	Valor máximo permitido

OLIVEIRA JÚNIOR, O. L. F.; RAPOSO, L. C. L. Fluorose Óssea: aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento da doença. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Campina Grande, campus Cajazeiras. 2015.

## RESUMO

A fluorose óssea é uma doença metabólica crônica de difícil diagnóstico, causada pelo excesso de fluoreto. A principal consequência tóxica do efeito do flúor se dá através de alterações e deformidades ósseas levando a um processo conhecido como fluorose óssea caracterizada por osteoesclerose, calcificações de ligamentos e muitas vezes acompanhada de osteoporose, osteomalácia ou osteopenia, sendo uma condição clínica prevalente em muitas regiões da Ásia. Um dos problemas encontrados para a realização do diagnóstico dessa patologia é que os sinais pré-clínicos assemelham-se a de outras doenças como artrite. Além disso, informações sobre a mesma incluindo as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento são desconhecidos da maioria dos profissionais de saúde. O objetivo deste trabalho é apontar as características clínicas, diagnóstico e tratamento dessa patologia. Para a realização do estudo, optou-se pelo método de revisão integrativa de literatura, o qual tem o potencial de desempenhar um importante papel na prática baseada em evidências na aplicabilidade dos resultados deste trabalho para a Medicina. Para tanto, foram utilizados os seguintes descritores: fluorosis skeletal (fluorose esquelética), bone fluorosis (fluorose óssea), chronic fluorosis (fluorose crônica) e systemic fluoride (fluoreto sistêmico); as bases de dados consultadas foram PubMed, LILACS e SciELO, no período de 01/02/1990 a 01/02/2015. Os resultados foram obtidos através da seleção de 57 artigos, por meio de leitura minuciosa, crítica e reflexiva dos textos obedecendo aos critérios de inclusão, seguida da organização de quadros sinópticos dos dados obtidos, assim foram selecionados para a discussão dessa temática 5 artigos. Após a leitura dos mesmos, pode-se concluir que essa doença é desconhecida no Brasil, embora existam relatos de área endêmica na Paraíba, e esta pode ser considerada um problema de saúde pública.

**Palavras-chave:** Fluorose Esquelética. Fluorose Óssea. Fluorose Crônica. Fluoreto Sistêmico. Fluorose Dentária. Flúor.



OLIVEIRA JÚNIOR, O. L. F.; RAPOSO, L. C. L. Bone fluorosis: clinical features, diagnosis and treatment of disease. Work Completion of course (Graduate in Medicine) - Federal University of Campina Grande, campus Cajazeiras. 2015.

### **ABSTRACT**

The skeletal fluorosis is a chronic metabolic disease difficult to diagnose, caused by too much fluoride. The main consequence of the toxic effect of fluoride occurs through changes and bone deformities leading to a process known as skeletal fluorosis characterized by osteosclerosis, calcification of ligaments and often accompanied by osteoporosis, osteomalacia or osteopenia, being a prevalent medical condition in many regions Asia. One of the problems encountered in the diagnosis of this pathology is that pre-clinical signs are similar to those of other diseases such as arthritis. In addition, information about it including the clinical manifestations, diagnosis and treatment are unknown to most health professionals. The objective of this work is to point out the clinical features, diagnosis and treatment of this pathology. For the study, we opted for the integrative review method of literature, which has the potential to play an important role in evidence-based practice in the applicability of the results of this work to medicine. Therefore, the following descriptors were used: skeletal fluorosis (skeletal fluorosis), bone fluorosis (bone fluorosis), chronic fluorosis (chronic fluorosis) and systemic fluoride (systemic fluoride); the consulted databases were PubMed, LILACS and SciELO, from 01/02/1990 to 02/01/2015. The results were obtained through the selection of 57 articles, through close reading, critical and reflective texts compliance with the inclusion criteria, then the organization of summary tables of data, and were selected for the discussion of this theme 5 articles. After reading thereof, it can be concluded that this disease is unknown in Brazil, although there are reports in the endemic area of Paraíba, and this can be considered a public health problem.

**Keywords:** Skeletal Fluorosis. Bone Fluorosis. Chronic Fluorosis. Systemic Fluoride. Dental Fluorosis. Fluorine.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	10
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b>	13
2.1 Fluoretação da água	13
2.2 Legislação da Fluoretação no Brasil	14
2.3 Flúor: conflitos éticos – custos e benefícios	15
2.4 Toxicidade do flúor	18
2.5 Resposta biológica à toxicidade	20
2.5.1 Toxicidade Aguda	20
2.5.2 Toxicidade Crônica	21
2.5.3 Consequências da exposição ao Flúor	22
2.6 Principais doenças crônicas	25
2.6.1 Fluorose dentária	25
2.6.2 Fluorose óssea	27
<b>3 MÉTODOS</b>	41
3.1 Tipo de estudo	41
3.2 Critérios utilizados para a realização da revisão integrativa	41
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	46
4.1 Especificação dos artigos selecionados	46
4.2 Evidências acerca das manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da Fluorose Óssea	47
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	50
<b>REFERÊNCIAS</b>	
<b>ANEXOS</b>	
<b>APÊNDICE</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Flúor (F), do latim *fluere*, é um elemento químico da tabela periódica descoberto no ano de 1886 por Henri Mossan constituindo um componente natural da biosfera (RAMIRES; BUZALAF, 2008). Encontrado na natureza sob a forma gasosa, em temperatura ambiente, pertence ao grupo 17 da tabela periódica denominados de halogênios, sendo o elemento mais eletronegativo e reativo da tabela reagindo com a maioria das substâncias orgânicas e inorgânicas para formar compostos estáveis (CDC, 2001; LI, 2003; RAMIRES; BUZALAF, 2008; DHAR; BHATNAGAR, 2009). O Fluoreto, forma iônica do flúor, vem sendo utilizado na saúde como agente terapêutico contra a cárie dentária através da adição na água de abastecimento público, sal de cozinha, aplicações tópicas, entre outras (VILLENNA; BORGES; CURY, 1996; FRAZÃO et al., 2004; DHAR; BHATNAGAR, 2009; LA MUELA et al., 2009; DENBESTEN; LI, 2011).

Desde a sua descoberta, o flúor vem sendo utilizado na prevenção da cárie dentária e a fluoretação da água de abastecimento é empregada em inúmeros países que possuem suas próprias políticas para a realização do procedimento. O primeiro programa de fluoretação da água foi instituído na cidade de Grand Rapids, nos Estados Unidos da América, no ano de 1945 (CDC, 1999; NARVAI, 2003; JONES et al., 2005; BLEICHER; FROTA, 2006; RAMIRES; BUZALAF, 2008; FUNASA, 2012). Logo após, outras cidades também deram início a essa política. O Brasil teve seu primeiro sistema de fluoretação de águas implantado pela Fundação Serviços de Saúde Pública no ano de 1953, na cidade de Baixo Guandu, no Espírito Santo (NARVAI, 2003; BLEICHER; FROTA, 2006; RAMIRES; BUZALAF, 2007). A Lei Federal Nº 6.050 de 24 de maio de 1974 determina a fluoretação da água de abastecimento público como obrigatória no Brasil. Desde sua implantação, a adição de compostos contendo flúor vem gerando debates sobre os benefícios, malefícios e aspecto ético dessa política (BUENDIA, 1983; BLEICHER; FROTA, 2006; RAMIRES; BUZALAF, 2007; BRASIL, 2009; MÁRIO JÚNIOR; NARVAI, 2011; CESA; ABEGG; AERTS, 2011; FUNASA, 2012).

Porém, apesar do seu efeito benéfico, a ingestão em excesso de substâncias contendo flúor pode trazer malefícios para o ser humano afetando diversos sistemas e estruturas do organismo. Os riscos da ingestão excessiva pode se dar de forma aguda ou crônica, podendo afetar a estrutura do esmalte dentário desencadeando um processo denominado de fluorose dentária, bem como ocasionar alterações no sistema neurológico, respiratório, cardiovascular, hematopoiético, digestório, endócrino e esquelético. Os efeitos

tóxicos do F são dependentes de algumas variáveis como tempo de ingestão e quantidade ingerida, idade, presença de problemas cardiovasculares ou renais, alterações genéticas, entre outros (SAMPAIO, 2008; DHAR; BHATNAGAR, 2009; REDDY, 2009).

A principal consequência tóxica do efeito do flúor se dá através de alterações e deformidades ósseas levando a um processo conhecido como fluorose óssea caracterizada por osteoesclerose, calcificações de ligamentos e muitas vezes acompanhada de osteoporose, osteomalácia ou osteopenia (SAMPAIO, 2008; REDDY, 2009; EVERETT, 2011; LEMOS et al., 2013; PECKHAM; AWOFOSE, 2014).

Mais de 260 milhões de pessoas pelo mundo consomem altas concentrações de fluoreto e regiões da Índia, China e África são consideradas as regiões mais endêmicas para fluorose óssea (TEKLE-HAIMANOT et al., 1995). O Brasil tem sido considerado um país com baixos níveis de fluoreto na água potável existindo pouco relato de regiões endêmicas para FO (SAMPAIO et al., 1999; SOUZA, 2012). Na Paraíba, região Nordeste do país, através da análise da água potável, pode-se constatar uma cidade com concentrações acima do recomendado (SAMPAIO et al., 2010; SOUZA, 2012) constituindo uma área de risco para o desenvolvimento da doença (SOUZA, 2012).

Porém, um dos problemas encontrados para a realização do diagnóstico dessa patologia é que os sinais pré-clínicos assemelham-se a de outras doenças como artrite (DHAR; BHATNAGAR, 2009). Além disso, informações sobre a doença incluindo as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento são desconhecidos da maioria dos profissionais de saúde.

Levando em consideração a falta de conhecimento desta doença no país, a partir da incidência desta alteração na região do alto sertão paraibano, a utilização da prática baseada em evidências (PBE) suscitou a necessidade de pesquisas mais ampliadas, a fim de capilarizar as informações e o conhecimento desta, envolvendo a sistematização e publicação dos resultados de pesquisa bibliográfica que possam ser úteis na assistência à saúde.

Assim, torna-se necessário à intensificação do conhecimento dessa morbidade, considerada um problema de saúde pública, fato que merece destaque e justifica o desenvolvimento deste trabalho, a fim de compreender como as pesquisas abordam essa problemática. Surge o seguinte questionamento: quais as evidências científicas atuais sobre os aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento da fluorose óssea?

Além disso, é de suma importância lembrar que as populações da região Nordeste, principalmente, uma vez que sofrem com a falta de água, buscam outras fontes para obtenção da mesma, como por exemplo, através de poços profundos e nesses casos a concentração de F

em águas subterrâneas é elevada o que faz com que essa população seja considerada de risco para o desenvolvimento dos efeitos tóxicos do flúor.

Mediante o exposto, o objetivo deste trabalho é levantar informações sobre as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da FO com o intuito de torná-la mais conhecida pelos profissionais da área de saúde tornando a doença menos subdiagnosticada.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Fluoretação da água

Fluoretação é definida como a adição controlada de um composto contendo flúor à água de abastecimento público com a finalidade de elevar a concentração do mesmo a um teor predeterminado, atuando, desta forma, no controle da cárie dentária (RAMIRES; BUZALAF, 2007). Esta ação é considerada uma das principais responsáveis pelo declínio da cárie durante a segunda metade do século 20 (CDC, 1999; EVERETT, 2011), além de representar uma das principais medidas de saúde pública constituindo um elemento essencial da estratégia de promoção da saúde, eixo norteador da Política Nacional de Saúde Bucal no Brasil (BRASIL, 2009).

A partir da hipótese de que a cárie dentária poderia ser prevenida através da utilização do flúor na água, desde que controlasse seus níveis, teve início o programa pioneiro para fluoretação da água ocorrendo na cidade de Grand Rapids, nos Estados Unidos da América (EUA), no ano de 1945 com o intuito de estabelecer uma concentração que provocasse o surgimento das manchas e as concentrações necessárias para prevenção da cárie. Além de Grand Rapids, outras cidades foram selecionadas para o estudo (Newburg (EUA), Brantford (Canadá) e Evanston (EUA)) que ficou conhecido como o “Estudo das 21 cidades”. Cada uma das 21 cidades distribuídas entre os 4 estados possuía uma outra cidade controle sem existir flúor em suas águas (CDC, 1999; NARVAI, 2003; JONES et al., 2005; BLEICHER; FROTA, 2006; RAMIRES; BUZALAF, 2008; FUNASA, 2012).

Com a observação de que comunidades com água naturalmente fluoretadas possuíam menor incidência de cárie, vários países desenvolvidos desenvolveram programas para fluoretação artificial da água (LEMOS et al., 2013). Desde então, o flúor vem sendo utilizado como suplemento no controle da cárie dentária, diminuindo significativamente sua incidência com um custo relativamente baixo, sendo a política de fluoretação da água considerada pelo Centers for Disease Control and Prevention of United States como uma das 10 grandes conquistas de saúde pública do século 20 (DENBESTEN; LI, 2011).

Após oito anos de início dos estudos em Grand Rapids, teve início o primeiro sistema de fluoretação de águas no Brasil realizado pela Fundação Serviços de Saúde Pública (FSESP), hoje conhecida como FUNASA, do Ministério da Saúde, em 31 de outubro de 1953 tendo como primeiro município a cidade de Baixo Guandu no Espírito Santo (NARVAI, 2003; BLEICHER; FROTA, 2006; RAMIRES; BUZALAF, 2007). Vários outros municípios

brasileiros passaram a adotar a fluoretação das águas de abastecimento público: Marília em 1956, Campinas 1961, Araraquara em 1962, Piracicaba e Barretos em 1971, Bauru, Belo Horizonte e Santos em 1975, Paulínia em 1980, Vitória em 1982 (RAMIRES; BUZALAF, 2007). Em 1958, a OMS reconheceu a importância da fluoretação e instituiu um Comitê de Peritos em fluoretação da água dando um parecer favorável à fluoretação, indicando-a como uma medida de saúde pública (FUNASA, 2012).

## 2.2 Legislação da fluoretação no Brasil

No que concerne à legislação, como muitos outros países, o Brasil possui uma legislação que legitima o método de fluoretação das águas. O primeiro movimento de fluoretação das águas de abastecimento público se deu no Rio Grande do Sul, no ano de 1944, resultando posteriormente na aprovação da Lei Estadual nº 3.125, de junho de 1957, que obrigava a fluoretação em todas as localidades operadas pelo estado e que possuíssem estação de tratamento, porém, por razões conjunturais, este programa foi interrompido no início dos anos 70 (FUNASA, 2012).

A partir do ano de 1974, houve a participação da esfera federal do Brasil determinando, através da Lei Federal nº 6.050 de 24 de maio, a fluoretação da água de abastecimento público como obrigatória nos locais que tivessem Estação de Tratamento de Água (ETA). Esta lei foi regulamentada pelo Decreto Federal nº 76.872, de 22 de dezembro de 1975, expressando a obrigatoriedade da fluoretação de águas no país, além de estabelecer a utilização de métodos e processos de fluoretação apropriados nos sistemas onde não existam ETA. Através da Portaria do Ministério da Saúde nº 635/BSB, de 26 de dezembro de 1975, determinam-se normas e padrões para a fluoretação das águas no Brasil, respeitando as concentrações mínimas recomendadas e as máximas permitidas de acordo com as médias das temperaturas máximas anuais de cada região além da concentração natural de flúor já existente, compostos recomendados, métodos de análise e procedimentos para determinação da concentração do mesmo nas águas de abastecimento (BUENDIA, 1983; BLEICHER; FROTA, 2006; RAMIRES; BUZALAF, 2007; BRASIL, 2009; MÁRIO JÚNIOR; NARVAI, 2011; CESA; ABEGG; AERTS, 2011; FUNASA, 2012). A expansão da fluoretação no país se deu de forma gradual, apresentando em 1972 3,3 milhões de beneficiados progredindo para 25,7 milhões em 1982, 60,4 milhões em 1989, 68 milhões em 1996 e em 2003, mais de 70 milhões (RAMIRES; BUZALAF, 2007).

Art 1º Os projetos destinados à construção ou a ampliação de sistemas públicos de abastecimento de água, onde haja estação de tratamento, devem incluir previsões e planos relativos à fluoretação da água, de acordo com os requisitos e para os fins estabelecidos no regulamento desta Lei. (BRASIL, Lei nº 6.050, de 24 de maio de 1974, 1974).

A Portaria BSB nº 56, de 14 de março de 1977, foi à primeira legislação nacional que estabeleceu o padrão de potabilidade brasileira, após assinatura do Decreto Federal nº 79.367, de 9 de março de 1977. Esse Decreto previu a competência do Ministério da Saúde para legislar sobre normas e o padrão de potabilidade da água para consumo humano. A Portaria BSB nº 56/1977 foi revisada em 1990 e resultou na Portaria GM nº 36/1990, seguida da Portaria MS nº 1469 de 29 de dezembro de 2000. Em função do novo ordenamento na estrutura do Ministério da Saúde com a instituição da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), a Portaria MS nº 1469/2000 foi extinta passando a vigorar a Portaria MS nº 518, de 25 de março de 2004 (BRASIL, 2004).

Ainda tratando-se da legislação, encontra-se como dispositivo legal o decreto nº 5.440, de 4 de maio de 2005, que estabelece definições e procedimentos sobre o controle de qualidade da água de sistemas de abastecimento e institui mecanismos e instrumentos para divulgação de informação ao consumidor sobre a qualidade da água para consumo humano (BRASIL, 2005). Em 12 de dezembro de 2011 foi disponibilizada a portaria nº 2.914 que dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. No caso de adição de flúor (fluoretação), os valores recomendados para concentração de íon fluoreto devem observar a Portaria nº 635/GM/MS, de 30 de janeiro de 1976, não podendo ultrapassar o valor máximo permitido (VMP) de 1,5 mg/L de fluoreto expresso na tabela do Anexo VII desta Portaria (BRASIL, 2011).

### 2.3 Flúor: conflitos éticos – custos e benefícios

É importante apontar que a adição de um composto contendo F (geralmente o ácido hexafluorosilícico) na água potável é uma intervenção de saúde pública controversa, que vem gerando debates, desde a sua introdução nos EUA em 1950, sobre seus benefícios e malefícios (PECKAM; AWOFOESO, 2014) uma vez que não permite uma abordagem seletiva para o controle da cárie (RAMIRES; BUZALAF, 2007). Entre os benefícios citados estão a de que a fluoretação da água é o método coletivo mais eficaz de prevenção da cárie, com melhor relação custo-benefício, capaz de atingir segmentos da população independentemente da idade e do nível socioeconômico e cultural o que é muito importante para as famílias que



não tem acesso aos serviços odontológicos regulares (BRANDÃO; VALSECKI JUNIOR, 1998; BLEICHER; FROTA, 2006; RAMIRES; BUZALAF, 2007; DHAR; BHATNAGAR, 2009).

Apesar da eficácia e efetividade do F sobre a cárie dentária, outros questionamentos surgem sobre a segurança, ética e legalidade do uso em água de abastecimento público gerando debates que misturam argumentos científicos, profissionais, sociais e éticos (PECKAM, AWOFOESO, 2014). Em saúde pública, o conceito de ética baseia-se no princípio de utilidade social que entende que o correto é beneficiar o maior número de pessoas (BUZALAF; KOBAYASHI; PHILIPPI, 2008). Entre os que defendem a fluoretação como uma política ética, argumentam que esta reduz as desigualdades na saúde dental, dando maior benefício para as crianças em grupos socioeconômicos mais baixos, reduz a perda dentária, promove a “purificação da água”, ser um método de grande abrangência e com excelente relação custo-benefício. Junto a isso, a narrativa dominante é de que a fluoretação da água é segura e eficaz contando com um forte apoio científico e o endosso de práticas pelos principais organismos de saúde dental e público como prova de sua eficácia (PECKAM; AWOFOESO, 2014; FERREIRA, et al., 2014).

Embora os benefícios do F sejam evidentes, sua ingestão excessiva de forma crônica pode provocar fluorose tanto em áreas com e sem água fluoretada o que sugere que a ingestão de F deva ser o ideal e não excessivo, devendo ser pesado os riscos e benefícios da suplementação de F em crianças com baixo risco de cárie (DOUGLASS; DOUGLASS; SILK, 2004). Além disso, crianças desnutridas expostas ao F podem apresentar um aumento no risco de cárie dentária devido ao esgotamento de cálcio e hipoplasia do esmalte (DENBESTEN; LI, 2011; PECKHAM; AWOFOESO, 2014).

Os resultados dos estudos pioneiros sobre a fluoretação sugeriram benefícios substanciais em termos de redução dos níveis de cárie dentária, porém estudos posteriores demonstraram que as diferenças na concentração de F na superfície do esmalte em dentes permanentes de populações com água fluoretada, e áreas sem ou baixos níveis de F, foram mínimos apoiando a ideia de que a ação do F é quase exclusivamente pós-erupção e tópica. Um estudo europeu concluiu que essa política é uma forma crua e bastante ineficaz de tratamento para prevenir cárie dentária com o uso de flúor sistêmico. A classificação de fluoreto como um poluente do que como um nutriente ou medicamento é um ponto de partida útil para analisar seu efeito adverso. Até então, não há relatos de alguma doença nos seres humanos que seja causada pela deficiência de fluoreto. Um questionamento que surge sobre a fluoretação da água é a incapacidade de controlar a dose de flúor ingerida por um indivíduo o

que põe em dúvida o conceito de “dose ideal”. Numerosos estudos identificaram que adultos e crianças estão expostos a doses superiores de F contribuindo para o aumento da fluorose dentária, o primeiro sinal de toxicidade do flúor (PECKHAM; AWOFOESO, 2014).

Sabendo-se que o efeito do F se dá de forma tópica, apenas produtos com essa forma de uso podem fornecer os melhores benefícios o que torna a noção de “ingestão diária adequada” falha. Em uma revisão recente do Comitê Científico da UE (União Europeia), sobre saúde e riscos ambientais, demonstrou que as crianças são susceptíveis a exceder os limites toleráveis superiores de F em áreas com fluoretação superior a 0,8 ppm e em uso de creme dental com flúor. Em virtude da evidência questionável do benefício, a política de fluoretação da água para prevenção da cárie dentária deve ser abandonada em favor de intervenções mais eficazes direcionadas em saúde bucal (PECKHAM; AWOFOESO, 2014).

Algumas das objeções ao uso do F na água são: a violação do princípio ético da autonomia limitando a escolha dos consumidores, o uso da medicação sem o consentimento e questionamentos sobre a efetividade do método e riscos para o ser humano, o que levanta questões éticas importantes (FERREIRA et al., 2014; PECKAM; AWOFOESO, 2014). O relatório Nuffield Council on Bioethics de ética em Saúde Pública concluiu que essa política apresenta uma série de dificuldades éticas devido à fraca base de evidências, a falta de escolha individual e ao fato de que se trata de uma intervenção universal (PECKAM; AWOFOESO, 2014).

Tem-se observado nas últimas décadas um declínio na prevalência de cárie dental tanto em países industrializados como em alguns em desenvolvimento e isso tem sido atribuído ao uso de produtos fluoretados, porém, ao mesmo tempo, tem sido relatado aumento na prevalência da FD nos países industrializados (LIMA; CURY, 2001; JONES et al., 2005). Países em desenvolvimento não apresentam programas de fluoretação em grande escala, o que limita a exposição ao F, sugerindo que este seja um dos motivos por não apresentarem aumento da FD (JONES et al., 2005). Em algumas regiões do Brasil ocorreu um declínio da cárie e isso se deu através da oferta de dentrífcios fluoretados e a fluoretação da água de abastecimento que, sendo um método sistêmico, não exige a cooperação dos moradores, tem baixo custo e reduz a cárie entre 20-60% (SILVEIRA et al., 2010).

A adição do F no leite é mais um exemplo, por parte da saúde bucal, de meio coletivo para fornecer os benefícios do F sem a necessidade dos consumidores assumirem responsabilidades específicas ou mudar seu comportamento (JONES et al., 2005). Suplementos de flúor são recomendados para crianças que vivem em áreas não fluoretadas, sendo a dose diária recomendada baseada na idade e na concentração de fluoreto presente na

água, ou outro veículo de fluoretação sistêmica, como sal ou leite. Alguns estudos mostram que suplementos dietéticos fluoretados constituem um fator de risco para o desenvolvimento de FD, tanto em áreas fluoretadas quanto naquelas que não são, devendo seu uso ser de forma mais conservadora (ALVAREZ et al., 2009), restrito a crianças de alto risco para cáries e com baixa ingestão de F (LA MUELA et al., 2009). Em relação às fórmulas infantis, uma vez que a maioria delas é comercializada na forma de pó, o que constitui o fator de risco mais importante é a água utilizada para o seu preparo. Embora, em sua maioria, as concentrações de fluoreto em alimentos e bebidas infantis seja pequena, muitos estudos têm mostrado que há grande variação dos níveis de F nos mesmos, pois dependem principalmente da concentração de fluoreto presente na água utilizada para sua preparação (BUZALAF; KOBAYASHI; PHILIPPI, 2008).

#### 2.4 Toxicidade do Flúor

Apesar de apresentar efeitos preventivos ou mesmo terapêuticos, quando utilizado de maneira inadequada, tanto por administração crônica quanto aguda, o fluoreto pode causar reações indesejáveis. Tais efeitos se devem ao nível de exposição a essa substância, e não a substância propriamente dita (WHITFORD, 2008).

A água fluoretada é uma importante causa de efeitos adversos do flúor na saúde humana (PECKHAM; AWOFOESO, 2014). Ou seja, o fluoreto em água potável pode ser benéfico ou prejudicial para a saúde, em função da sua concentração (MURUTU et al., 2012).

Estudos sobre os efeitos sistêmicos e tópicos do flúor ingerido, destacando a importante distinção entre o que ocorre com flúor natural (fluoreto de cálcio -  $\text{CaF}_2$ ), encontrado em águas, e compostos com adição de flúor (fluoreto de sódio -  $\text{NaF}$  e ácido fluossilícico -  $\text{H}_2\text{SiF}_6$ ), baseando-se em uma avaliação detalhada do efeito do flúor sobre as funções fisiológicas, conclui-se que existem efeitos nocivos da adição de compostos de flúor artificiais para abastecimento de água. A maioria das avaliações de fluoretação das águas raramente se concentra em análise fisiológica detalhada, porém confia em dados epidemiológicos observacionais para demonstrar eficácia, que raramente são sensíveis o suficiente ou examinam questões potenciais de dano (PECKHAM; AWOFOESO, 2014).

Algumas variáveis influenciam os efeitos tóxicos do flúor, como idade, deficiência de cálcio, magnésio e/ou vitamina C, distúrbios ácido-básico, presença de problemas cardiovasculares ou renais, alterações genéticas, temperatura ambiente, entre outros, fazendo com que algumas pessoas sejam mais sensíveis à utilização desse íon e seus

compostos, uma vez que são fatores que podem agravar ou reduzir os efeitos do flúor (SAMPAIO, 2008; DHAR; BHATNAGAR, 2009; REDDY, 2009).

O osso é um reservatório de fluoreto, e o esqueleto em desenvolvimento, isto é, em crianças e jovens, tem uma pobre organização e compactação dos cristais fazendo com que a área superficial seja maior contribuindo para uma rápida absorção de fluoreto. Portanto, nesses indivíduos ocorre uma maior remoção do fluoreto do sangue, possivelmente reduzindo o risco de toxicidade por diminuir os níveis de flúor no plasma (WHITFORD, 2008; DENBESTEN; LI, 2011).

Nutrição também é importante para controlar o nível sérico de fluoreto, por exemplo, íons como cálcio, magnésio e alumínio podem reduzir a biodisponibilidade do flúor, isto é, o esgotamento dos níveis séricos de cálcio e magnésio, como ocorre na desnutrição, determina altos níveis de flúor livre, contribuindo para a sua toxicidade (DENBESTEN; LI, 2011; CORTINA; FERRERO, 2013). Por outro lado, devido a sua alta negatividade, ele interage com esses íons que são carregados positivamente, formando complexos que precipitam e provocam dor e destruição tecidual (CORTINA; FERRERO, 2013). Estudos recentes sugerem que a presença de certos elementos vestigiais como o estrôncio, sílica e urânio, em alta concentração em água e comida também poderiam influenciar a toxicidade do fluoreto, alguns benéficos e outros prejudiciais (REDDY, 2009).

Situações em que o pH extracelular é mais alto que o intracelular faz com que a concentração extracelular de ácido fluorídrico (HF) seja menor do que no compartimento intracelular, o que estimula a difusão de HF das células em direção aos fluidos extracelulares. Dessa forma, a concentração intracelular de fluoreto é reduzida, o que diminui os seus efeitos nas enzimas intracelulares e nos sistemas de transporte, reduzindo sua toxicidade. Em adição, quanto maior o pH do conteúdo gástrico, menor é a absorção de fluoreto a partir do trato gastrointestinal, enquanto um fluido tubular renal com pH elevado leva a uma maior excreção urinária de fluoreto. Por todas essas razões, os efeitos da toxicidade aguda do fluoreto são reduzidos pelo aumento do pH dos fluidos extracelulares e da urina (WHITFORD, 2008).

Como já exposto, os efeitos sistêmicos do fluoreto estão diretamente relacionados às suas concentrações no plasma e órgãos-alvo, o que depende em grande parte da capacidade de excreção urinária. Portanto, qualquer fator que reduz essas proporções aumenta a severidade dos efeitos da toxicidade do fluoreto, como em casos de insuficiência renal (WHITFORD, 2008).

Outro efeito que influencia a toxicidade do flúor diz respeito à temperatura de cada localidade a qual o indivíduo está exposto, uma vez que em altas temperaturas

atmosféricas (115-116 ° Fahrenheit) os indivíduos são susceptíveis a uma maior ingestão de água. Assim como ocorre em casos de atividade física extenuante, sendo, portanto, o trabalho outra variável da toxicidade do flúor (REDDY, 2009).

## 2.5 Resposta biológica à toxicidade

O efeito tóxico do fluoreto causa a fluorose, um termo cunhado e usado por Cristiani & Gautier em 1925, mencionado pela primeira vez no homem como uma doença profissional por Feil em 1930. É uma patologia decorrente do consumo excessivo de flúor caracterizado em seres humanos, principalmente, por alterações dentárias e esqueléticas, visto que o tecido duro é o maior reservatório corporal desse elemento (PRASAD; REDDY, 1994; REDDY, 2009; IANO, 2012).

Hoje é reconhecido, através de estudos *in vivo* e *in vitro*, que o fluoreto também afeta células em tecidos moles, como células renais, hepáticas, pulmonares, endoteliais, gonadais e neuronais. As mitocôndrias ocupam o centro dos danos intracelulares causados pelo flúor, dessa forma, observou-se que muitas células ricas em mitocôndrias presentes nesses tecidos sofrem alterações decorrentes da presença desse íon. Entretanto, informações acerca dos mecanismos envolvidos nos danos causados pelo fluoreto nas mitocôndrias ainda são escassas (IANO, 2012).

Considerando o efeito prejudicial do consumo de flúor, este pode causar reações adversas tanto crônicas quanto agudas.

### 2.5.1 Toxicidade Aguda

A toxicidade aguda ocorre a partir da ingestão de grande quantidade de fluoreto de uma única vez, ou seja, em um curto período de tempo. A dose aguda de fluoreto que pode causar toxicidade sistêmica grave é de 5mg/kg de massa corpórea (11mg/kg de fluoreto de sódio), esta é conhecida como “dose tóxica provável” (DTP), porém, isso não indica que doses de fluoreto inferiores a esse valor devam ser consideradas inócuas. Obviamente, a água fluoretada considerada ótima, isto é, contendo aproximadamente 1 mg F/L, não pode causar toxicidade aguda, uma vez que seria necessário a ingestão de 5 litros de água para cada quilograma de massa corpórea rapidamente, algo fora do comum. Entretanto, há relatos de fluoretação excessiva da água acidental, que levaram a uma ingestão de fluoreto suficiente para causar toxicidade aguda (WHITFORD, 2008).

A ingestão de uma dose fatal aguda de fluoreto é muito rara. Alguns estudos apontaram valores diferentes para uma dose aguda letal, porém todos estimaram quantidades bem elevadas. Por exemplo, em um estudo, a quantidade considerada letal quando tomado por via oral é de 35-70 mg de flúor por peso corporal, isto é, 5 a 10 gramas de fluoreto de sódio para um adulto de 70 kg e 1 a 2 gramas para uma criança de 15 kg (DHAR; BHATNAGAR, 2009). Essas diferentes estimativas provavelmente eram em grande parte devidas a incertezas a respeito das quantidades de fluoreto realmente ingeridas pelas vítimas.

Os sintomas da intoxicação aguda ocorrem rapidamente e dependem do quanto é ingerido. Como o flúor é absorvido principalmente no estômago, os sintomas vão desde dores abdominais, náuseas e vômito, podendo levar o paciente até mesmo a óbito (SILVEIRA et al., 2010).

O tratamento deve direcionar medidas rápidas que visam reduzir a absorção de flúor através do trato gastrointestinal, aumentar a sua excreção urinária e manter os sinais vitais. Como forma de minimizar a absorção, devem ser iniciadas manobras para indução de vômitos (exceto quando o paciente está inconsciente, para se evitar a aspiração) e administração de grande volume de cálcio, como através da administração oral de cloreto de cálcio ou gluconato de cálcio a 1%, ou mesmo ingestão de leite, uma vez que a alta afinidade do cálcio pelo fluoreto dificulta a absorção. A manipulação rápida do pH urinário por diurese com agente alcalinizante pode contribuir com tais resultados, uma vez que a presença de fluido tubular renal alcalino dificulta a reabsorção de flúor. Um paciente que sobreviver nas primeiras 24 horas, terá um bom prognóstico (WHITFORD, 2008; DHAR; BHATNAGAR, 2009).

### 2.5.2 Toxicidade Crônica

A intoxicação crônica é resultado da ingestão de fluoreto em quantidades consideradas pequenas em relação à dose letal, mas que ultrapassam a quantia recomendada (0,05 mg F/Kg de peso ao dia), sendo recebidas durante períodos relativamente prolongados de tempo. Quanto maior a dose de flúor ingerido, menores são os espaços de tempo necessários para que ocorra a intoxicação crônica. Essa intoxicação é mais preocupante, visto que é maior a sua prevalência e acontece muitas vezes pela utilização de produtos fluoretados de uso domiciliar e, portanto, sem vigilância (SILVEIRA et al., 2010).

A toxicidade crônica do fluoreto inclui basicamente duas anomalias ou condições clínicas de interesse: a fluorose dentária e a fluorose óssea ou esquelética. Esses são os únicos

efeitos adversos cientificamente comprovados e relatados na literatura que estão diretamente relacionados com a ingestão crônica de fluoreto (SAMPAIO, 2008).

É importante destacar que a fluorose dentária só ocorre quando há ingestão excessiva de fluoreto durante o período de formação dentária, ou seja, na primeira e na segunda infância (idade de 1 a 4 anos), estando as crianças acima de 8 anos livres de serem acometidas. Já a fluorose óssea não possui um período específico de suscetibilidade (SAMPAIO, 2008; SILVEIRA et al., 2010).

A fluorose dental é a manifestação mais comum nas comunidades humanas expostas à ingestão de águas com excesso de  $F^-$ , e caracteriza-se pela presença de manchas no esmalte do dente, decadência e até a perda do dente em casos graves. Já a fluorose óssea, também uma importante patologia em termos de aspectos clínicos e epidemiológicos, consiste no aumento da massa óssea, cuja forma mais grave é responsável pela calcificação de ligamentos, imobilidade, emagrecimento e distúrbios neurológicos (ESPOSITO et al., 2013).

### 2.5.3 Consequências da exposição ao flúor

Face aos efeitos colaterais da ingestão crônica do  $F^-$ , que ocorre pela administração de doses excessivas e constantes, leva a consequências e alterações no sistema neurológico, respiratório, cardiovascular, hematopoiético, digestivo, endócrino, reprodutor, esquelético, genética e mecanismos neoplásicos.

Pesquisadores de Harvard School of Public Health e China Medical University, em Shenyang, realizaram uma meta-análise com 27 estudos sobre a neurotoxicidade do flúor, na qual observaram uma grande relação entre a presença de alto teor desse elemento e o desenvolvimento de problemas cognitivos em crianças (PECKHAM; AWOFESO, 2014). Outro forte indício nesse aspecto foi relatado por Mullenix e colaboradores (1995), os quais verificaram que o acúmulo de fluoreto em tecido cerebral causa degeneração dos neurônios (IANO, 2012). Além disso, outros estudos apontam a ocorrência de manifestações neurológicas, como letargia, fraqueza e perda de reflexos profundos em indivíduos portadores de fluorose (CORTINA; FERRERO, 2013).

Curiosamente, um estudo epidemiológico realizado por Still e Kelley (1980) sugeriu a possibilidade de o flúor ter um efeito protetor contra Doença de Alzheimer (DA). Esse estudo analisou o efeito do nível de flúor da água sobre a incidência dessa doença, comparando os casos admitidos em hospitais de DA em três municípios com níveis variados de flúor na água, sendo um com alto teor (4,2 ppm) e dois com baixos níveis (0,49-0,61 ppm),

e foi observado que a taxa de incidência da DA no município com alto teor de flúor foi apenas um quinto do que nos dois municípios com baixa concentração de flúor na água (LI, 2003).

Os trabalhadores da indústria de alumínio apresentam sintomas de asma, e estudos mostram que esse quadro é devido à exposição ao flúor, podendo também ser decorrente do fluoreto de alumínio. É válido destacar que o alumínio (Al) é o metal mais abundante na Terra e está presente em todos os gêneros alimentícios e água potável, sendo, portanto, importante a análise da sua presença e manifestações (LI, 2003).

Ingestão crônica de fluoreto é comumente associada com hipercalemia e hipocalcemia, sendo as alterações musculares e cardiovasculares decorrentes desse desequilíbrio eletrolítico, com conseqüente ocorrência de arritmias cardíacas, como a fibrilação ventricular (WHITFORD, 2008; CORTINA; FERRERO, 2013; PECKHAM; AWOFESO, 2014).

O fluoreto pode ter efeitos sobre o microambiente da medula óssea (MO). Tais efeitos variam dependendo da dose de flúor e duração da exposição, e incluem anemia e leucopenia. Lembrando que a MO possui osteoprogenitores, bem como precursores dos osteoclastos, o que pode estar influenciando também na ocorrência de alterações ósseas (EVERETT, 2011).

Estudos envolvendo a utilização de doses excessivas de fluoreto (agudas e crônicas) relatam a ocorrência de danos gastrointestinais, os quais incluem falta de apetite, náusea, dor abdominal, flatulência, constipação e diarreia intermitente (IANO, 2012). Tais efeitos dependem da concentração de ácido fluorídrico (HF) formado e presente na mucosa gástrica, o que não necessariamente depende da dose ingerida. Dessa forma, o primeiro órgão a ser afetado após a ingestão de uma grande quantidade de fluoreto, ou uma quantidade relativamente pequena num volume pequeno (ou seja, uma alta concentração) é o estômago. Essa toxicidade ocorre pela presença de íons fluoreto e hidrogênio dentro da mucosa, os quais podem desestabilizar a estrutura e função do estômago (WHITFORD, 2008).

Em um estudo realizado pelo Conselho Nacional de Pesquisa (NRC), em 2005, na cidade de Nova Delhi, onde o teor de flúor na água é elevado (média de 4,37 ppm), verificou-se que 47% das crianças analisadas apresentam provas de hipotireoidismo clínico atribuível ao flúor. O fluoreto realiza ligação competitiva com iodo, e conseqüente redução da síntese dos hormônios tireoideanos (T3 e T4). Dessa forma, o hipotireoidismo induzido por flúor é provável que seja mais comum em ambientes com deficiência de iodo. Estes mecanismos explicam a utilização de fluoreto no tratamento de hipertireoidismo (PECKHAM; AWOFESO, 2014).



O flúor pela sua capacidade de incorporação em cristais de osso e efeito citotóxico direto nas células de reabsorção óssea (osteoclastos) reduz a disponibilidade de cálcio dos ossos, o que compromete a homeostase do mesmo no sangue. Diante disso, aumento dos níveis de paratormônio (PTH), hormônio da glândula paratireoide, pode ocorrer caracterizando um hiperparatireoidismo secundário na fluorose (REAM et al., 1983). Dessa forma, hiperparatireoidismo contribui para o aumento da reabsorção óssea observado em indivíduos fluoróticos.

Pesquisas realizadas mostraram que níveis elevados de flúor ingerido podem causar efeitos adversos sobre a reprodução, porém as concentrações de fluoreto associadas a esses efeitos são muito mais elevadas (100-200 ppm) do que aquelas a que são expostas as populações humanas. Assim, conclui-se que a ingestão de flúor em níveis encontrados na fluoretação da água da comunidade (0,7-1,2 ppm) não teria efeitos adversos sobre a reprodução humana (DHAR; BHATNAGAR, 2009).

Conforme já apresentado, o excesso de flúor no organismo pode causar fluorose óssea, uma patologia que prejudica a composição e estrutura óssea. Porém, o fluoreto considerado um dos mais fortes agentes anabólicos do osso é utilizado no tratamento de osteoporose, apesar de tal terapêutica ser bastante controversa necessitando de maiores avaliações. Sua ação nesse caso caracteriza-se pela sua capacidade de aumentar a retenção de cálcio em pacientes osteoporóticos, aumentando a densidade óssea. No entanto, uma elevada concentração de flúor acumulada no osso pode ter um efeito inibidor sobre a mineralização e assim reduzir a qualidade mecânica dos cristais do osso. Ou seja, esse aumento da massa óssea não se traduz numa melhoria da força óssea, e doses elevadas de fluoreto podem aumentar o risco de fraturas vertebrais (LI, 2003; PECKHAM; AWOFOESO, 2014).

Cerca de cinquenta estudos de base populacional sobre a relação entre níveis de flúor na água de consumo e ocorrência de câncer em humanos foram relatados na literatura médica, e a maioria não encontrou uma ligação de causa e efeito. No entanto, a Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer, apesar de ao revisar estudos afirmar que o fluoreto não apresenta capacidade de causar ou aumentar a incidência de câncer em humanos, indica que as evidências eram insuficientes para tirar conclusões de uma forma ou outra e, portanto, foram consideradas inadequadas. Em contrapartida, outros estudos sugerem fortemente que a ingestão crônica de flúor é uma possível causa de câncer de útero e de bexiga, podendo haver uma ligação com osteosarcoma (PECKHAM; AWOFOESO, 2014).

Numerosas avaliações foram realizadas buscando possíveis efeitos do flúor em danos cromossômicos. Estes estudos não mostraram nenhuma evidência de efeito do flúor nos

cromossomos de vários tipos celulares, como na medula óssea, células de esperma, células de ovários e células brancas do sangue, mesmo em níveis de flúor 100 vezes maior do que comumente é encontrado na água fluoretada. Dessa forma, os resultados suportam a conclusão de que o flúor não causa lesões cromossômicas e, portanto, não é um risco genético, evidência que foi apoiada pelo Conselho Nacional de Pesquisa (NRC), da Academia Nacional de Ciências de 1993. Em uma declaração que resume sua pesquisa, o NRC afirma que: a genotoxicidade do flúor é limitada principalmente a doses muito mais elevadas do que aquelas a que os seres humanos estão expostos. A menor dose de flúor relatado para causar alterações cromossômicas em células de mamíferos foi de aproximadamente 170 vezes do que normalmente é encontrado em células humanas em áreas onde a água potável é fluoretada, o que indica uma grande margem de segurança (DHAR; BHATNAGAR, 2009).

## 2.6 Principais Doenças Crônicas

### 2.6.1 Fluorose dentária

Fluorose dentária (FD) é um problema de saúde pública que afeta crianças e adolescentes pelo mundo todo (LOYOLA-RODRÍGUEZ et al., 2000). É definida como um distúrbio do processo de formação do esmalte, ou seja, durante a amelogênese, resultante da ingestão excessiva e prolongada de flúor durante o desenvolvimento do dente. Trata-se de um processo irreversível que só ocorre quando há exposição excessiva ao flúor durante o desenvolvimento do esmalte (LIMA; CURY, 2001; FRAZÃO et al., 2004; DHAR; BHATNAGAR, 2009; EVERETT, 2011).

Com o excesso de fluoreto, ocorre o depósito de flúor na estrutura dentária influenciando negativamente a formação do esmalte (LI, 2003; FRAZÃO et al., 2004; EVERETT, 2011). O comprometimento do esmalte pode se dar através de dois mecanismos: sobre a atividade celular dos ameloblastos e na dinâmica de matrizes extracelulares (LI, 2003).

Alguns fatores estão relacionados ao aparecimento da FD, gerando comprometimento estético, e a severidade da mesma, entre eles: tempo de exposição, dose que o paciente é submetido, peso, idade, resposta individual, grau de atividade física, fatores nutritivos e de crescimento do osso (LIMA; CURY, 2001; FRAZÃO et al., 2004; ALVAREZ et al., 2009; EVERETT, 2011). Em comunidades onde a exposição ao F é relativamente

constante, a gravidade da FD na população estará relacionada à variação individual (EVERETT, 2011). Altitude, desnutrição e insuficiência renal podem aumentar a susceptibilidade individual a FD (ALVAREZ et al., 2009). Outro fator importante relacionado ao aparecimento dessa alteração é a utilização de suplementos contendo flúor (DHAR; BHATNAGAR, 2009; ALVAREZ et al., 2009; DENBESTEN; LI, 2011). Estes constituem um fator de risco para o surgimento dessa alteração tanto em regiões com água fluoretada como em não fluoretadas, aumentando o risco de FD em até 4 vezes em regiões fluoretadas (ALVAREZ et al., 2009).

Água fluoretada é responsável, direta ou indiretamente, por 40% desses casos, sendo os 60% restantes atribuídos a outras fontes de flúor. O uso inadequado de substâncias que contenham flúor, ou mesmo a deglutição de cremes dentais, também é responsável pelo seu desenvolvimento. Em casos onde há ingestão de água fluoretada associada ao uso inadequado de substâncias contendo flúor, verifica-se um risco aumentado para o desenvolvimento de FD (ALVAREZ et al., 2009).

Os casos de FD podem variar desde achados leves a graves. Os dentes normais possuem uma coloração translúcida branco-creme e quando afetados apresentam manchas que variam de esbranquiçadas a pontos marrons escuros, ocorrendo perda da translucidez do esmalte e opacidade (LOYOLA-RODRÍGUEZ et al., 2000; DHAR; BHATNAGAR, 2009; DENBESTEN; LI, 2011; EVERETT, 2011).

Os ameloblastos são muito sensíveis ao fluoreto durante a formação dos dentes. Assim, níveis excessivos da ingestão diária de flúor pode afetar o aspecto dos dentes e em doses mais elevadas a estrutura também pode ser prejudicada alterando a superfície, normalmente lisa, levando ao aparecimento de ondulações. A presença de manchas e alterações na estrutura são produzidas apenas quando há uma ingestão excessiva durante o período de formação e calcificação, ou seja, nos primeiros oito anos de vida. Após o dente ter entrado em erupção e cessado o processo de calcificação, o flúor não tem consequências adversas ao dente (DHAR; BHATNAGAR, 2009; DENBESTEN; LI, 2011).

A primeira alteração encontrada nos dentes é uma mudança na cor com opacidades e aparecimento de linhas horizontais brancas finas. Com níveis mais elevados, tais linhas tornam-se mais bem definidas e mais espessas. Com doses superiores, ou exposição prolongada, as camadas mais profundas passam a ser afetadas e o esmalte torna-se menos mineralizado. Mesmo nas formas leves, encontramos um aumento do desgaste do esmalte. Nos casos moderados, o dente apresenta-se opaco devido ao aumento da porosidade.

Casos graves de FD o esmalte apresenta menos mineral e mais proteínas tornando o dente frágil com propensão à erosão (DHAR; BHATNAGAR, 2009; DENBESTEN; LI, 2011).

O excesso de flúor levando a FD pode ser visto tanto em dentes permanentes como em dentição decídua. Alterações encontradas em dentes permanentes de pacientes com FD são mais graves, porém FD torna-se comum e grave em dentes decíduos em áreas com alto teor de flúor na água. A detecção de FD em dentes decíduos é um preditor de fluorose na dentição permanente o que colabora para que mudanças sejam feitas, como por exemplo, diminuição da ingestão de flúor, a fim de evitar que surjam alterações na dentição permanente e tecido ósseo (LOYOLA-RODRÍGUEZ et al., 2000 ;DHAR; BHATNAGAR, 2009).

Em virtude dessa alteração, alternativas tem sido sugeridas no intuito de reduzir o consumo de fluoreto através de: redução na quantidade de pasta de dentes utilizada durante a escovação, desenvolvimento de dentríficos contendo baixas concentrações de flúor, já disponíveis em muitos países (ALVAREZ et al., 2009; DENBESTEN; LI, 2011).

### 2.6.2 Fluorose Óssea

Fluorose óssea é definida como sendo uma doença metabólica crônica causada pela inalação ou ingestão prolongada de quantidades excessivas de fluoreto. Assim como o flúor pode afetar os ameloblastos determinando o aparecimento de FD, as células ósseas (osteoblastos e osteoclastos) também são sensíveis a níveis excessivos de flúor podendo levar ao desenvolvimento de alterações esqueléticas, sendo uma condição clínica bem mais séria que a FD. Caracteriza-se por osteosclerose, calcificações de ligamentos, e muitas vezes é acompanhada de osteoporose, osteomalácia ou osteopenia (SAMPAIO, 2008; REDDY, 2009; EVERETT, 2011; LEMOS et al., 2013; PECKHAM; AWOFOESO, 2014).

As causas mais comuns de FO incluem a inalação de poeiras de fluoreto por trabalhadores de indústrias, o uso de carvão como uma fonte de combustível e o consumo de fluoreto a partir de água potável (SIDDIQUI et al., 2007).

Os osteoblastos são responsáveis pela formação óssea que é composta de uma matriz orgânica resistente, fortalecida por depósitos de sais de cálcio. A matriz orgânica, por sua vez, apresenta 90-95% de fibras colágenas e o restante é formado por um meio gelatinoso homogêneo. São essas fibras colágenas, dispostas principalmente ao longo das linhas de força e tensão, que conferem ao osso resistência à tração. O meio gelatinoso é formado por proteoglicanos, especialmente sulfato de condroitina e ácido hialurônico, que ajudam a controlar a deposição dos sais de cálcio na matriz orgânica, sendo o principal sal conhecido

como hidroxiapatita formado por cálcio e fósforo (GUYTON; HALL, 2011; BERNE; LEVY, 2009).

Fluoreto de sódio é um agente anabólico capaz de aumentar a massa óssea, porém o osso recém-formado parece carecer de estrutura e força normal. É a falta de conectividade trabecular que reduz a qualidade do osso, apesar do aumento da massa óssea. Numerosos estudos demonstraram que o flúor está ligado dentro do osso substituindo grupos hidroxilo, ou bicarbonato normalmente associados com estruturas de hidroxiapatita, com isso aumenta a cristalinidade ou estrutura cristal da apatita. O Fluoreto é responsável por aumentar a estabilidade do osso, porém torna-o mais frágil (DHAR; BHATNAGAR, 2009; EVERETT, 2011).

Como referido, uma vez presente no sangue, o fluoreto é redistribuído para os tecidos duros do organismo, onde se liga reversivelmente. A aparente seletividade do fluoreto aos tecidos ósseo e dentário relaciona-se às interações entre os íons flúor e o mineral ósseo, a hidroxiapatita. Para que ocorra a incorporação de fluoreto pelo osso, primeiramente ocorre a migração do fluoreto para a camada de hidratação dos cristalitos ósseos, posteriormente o  $F^-$  associa-se com a apatita ou incorpora-se à hidroxiapatita formando fluoropatita e fluorhidroxiapatita, respectivamente. A fluoropatita formada diminui a capacidade mecânica do osso, com isso, a estrutura óssea de pacientes com FO é anormal e de má qualidade, o que compromete a resistência e aumenta o risco de fraturas. A apatita fluoretada retorna aos fluidos corporais como resultado do processo de reabsorção óssea. Dessa maneira, o flúor altera a estrutura de cristal do osso e intervém na mineralização óssea (TEOTIA; TEOTIA; SINGH, 2004; EVERETT, 2011).

Em algumas partes da África, China, Oriente Médio, sul da Ásia (Índia, Sri Lanka) e em algumas áreas do Japão e América, foram encontradas altas concentrações de flúor iônico em águas subterrâneas sugerindo que nessas áreas pode haver altos níveis de fluoreto na atmosfera lançados a partir de indústrias, fogos de carvão e atividades vulcânicas (DENBESTEN; LI, 2011).

Estima-se que mais de 260 milhões de pessoas em todo o mundo, com a maioria vivendo em países tropicais, consumam água contendo altas concentrações de  $F^-$ , em níveis maiores que 1 mg  $F^-/L$ . Quatorze países da África, oito na Ásia e no Oriente Médio e seis nas Américas enfrentam problemas com concentrações de  $F^-$  maiores que 1,5 mg  $F^-/L$  na água sofrendo, por isso, com FO endêmica (TEKLE-HAIMANOT et al., 1995). Na Índia, cerca de 100 milhões de pessoas são afetadas e mais de 200 milhões de pessoas estão expostas ao risco do desenvolvimento de fluorose endêmica (TEOTIA; TEOTIA; SINGH, 2004).

Fluorose esquelética é uma condição clínica endêmica em pelo menos 25 países em todo o mundo, sendo prevalente na Índia e em várias outras regiões da Ásia, como a China, além de alguns países da África, constituindo um importante problema de saúde pública. O primeiro relato de FO endêmica foi descrito em uma província no sul da Índia no ano de 1937 onde os níveis de flúor na água potável encontravam-se entre 1-3 ppm (SIDDIQUI et al., 2007; REDDY, 2009; EVERETT, 2011; PECKHAM; AWOFOESO, 2014). No estado de Rajasthan, Índia, quase todos os distritos tem altos níveis de F (até 18 ppm) em suas fontes de água. No sul do mesmo estado, onde populações indígenas são predominantes, concentrações de F entre 0,3 a 10,8 ppm foram relatadas (CHOUBISA, 2001). Estima-se que 62 milhões de pessoas em 17 estados da Índia sejam afetados com FD e FO (REDDY et. al., 2003).

O Brasil tem sido considerado como um país com baixos níveis de fluoreto na água potável, havendo poucos relatos de regiões endêmicas para fluorose, particularmente para as zonas urbanas (SAMPAIO et al., 1999; SOUZA, 2012). O estado da Paraíba destaca-se na epidemiologia da fluorose porque apresenta três áreas de fluorose endêmica devido aos elevados níveis de fluoreto nas águas de consumo (poços artesianos) para a população rural. Em uma análise recente, através do mapeamento de F no município de São João do Rio do Peixe, observou-se que pelo menos cinco comunidades rurais apresentaram concentrações de F acima de 5 ppm (mg/L) o que indica a possibilidade de risco no desenvolvimento de FO. Atualmente, estima-se que cerca de 30 mil indivíduos estão sendo expostos a níveis elevados de flúor no interior da Paraíba sendo 20% destes com risco de FO (SAMPAIO et al., 1999; SOUZA, et al. 2012).

Uma patologia mais prevalente em homens, possivelmente por esse gênero realizar um maior consumo de água do que mulheres, e em pessoas de idade mais avançada, como uma consequência do maior tempo de exposição ao fluoreto, sendo necessária uma ingestão de cerca de 20-80 mg de íon fluoreto diariamente, ou água potável com mais de 4 mg F/L, ao longo de um período de 10 a 20 anos (TEOTIA; TEOTIA; KUNWAR, 1971; TEKLE-HAIMANOT, R. et al., 1995; CHOUBISA, 2001).

Em regiões onde existem altos teores de fluoreto, a doença pode afetar grupos etários mais jovens incluindo crianças. Quanto maior o tempo de exposição ao F<sup>-</sup>, mais elevada será a sua incidência (REDDY; DEME, 2012).

Embora FO seja endêmica em alguns países, no Brasil não existem relatos na literatura de pessoas que sejam acometidas pela doença, no entanto, acredita-se que isso possa ser devido ao pouco conhecimento sobre essa enfermidade e a similaridade com outras

patologias mais comuns. Porém, muitos indivíduos encontram-se em risco de desenvolver a doença, ou mesmo não foi diagnosticado corretamente.

Fatores que podem predispor ao aparecimento de FO são: atividades físicas extenuantes, bem como as altas temperaturas da região conduzindo a um maior consumo de água, exposição continuada ao flúor, nutrição deficiente em calorias e vitamina C, comprometimento da função renal e alta ingestão de flúor através de água e alimentos. Regiões onde os níveis de F são muito elevados, ou quando há ingestão prolongada de 2 ppm ou superior, FO tem sido relatada, bem como entre trabalhadores constantemente expostos ao F em indústrias de alumínio ou fertilizantes. Dessa forma, a ocorrência de fluorose pode variar entre os diferentes locais (REDDY, 2009; EVERETT, 2011; PECKHAM; AWOFESO, 2014).

Elementos como arsênio, alumínio, selênio e estrôncio são reconhecidos por agravar a toxicidade do flúor, enquanto o cálcio e o magnésio tem um papel benéfico. Alguns desses elementos são encontrados na água potável em concentrações anormais em áreas endêmicas para fluorose, podendo ser responsáveis pela gravidade da intoxicação pelo F nessas regiões (REDDY; DEME, 2012).

Além disso, é preciso apontar que dezenas de milhões de pessoas na China e Índia sofrem com graves doenças ósseas incapacitantes originadas da água contendo níveis elevados de F. Exposição ao F excessivo de qualquer fonte pode causar FO, embora algumas vias de exposição apresentem um risco mais elevado e incluem: água fluoretada para pacientes renais, consumo excessivo de chá, ingestão de água de poços profundos e queima de carvão em residências (prática comum na China) (SKELETAL..., 2015).

De acordo com critérios clínicos e radiológicos, a FO pode ser classificada quanto à gravidade em leve, moderada, grave e muito grave (Quadro 1) (TEOTIA; TEOTIA; SINGH, 2004). Pode também ser classificada de acordo com seu nível de severidade em seis estágios: assintomática, sintomática inicial (dores articulares), esquelética estabelecida, fase de complicações, enfraquecimento e incapacitação (SAMPAIO, 2008).

**Quadro 1 – Classificação de Fluorose esquelética**

<b>GRAVIDADE</b>	<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>	<b>CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS</b>
Leve	Ósseas generalizadas e dores articulares	Osteoesclerose
Moderado	Como acima + rigidez e movimentos restritos da coluna e articulações	Como acima + formação de osso periosteal, córtex denso, perda de padrão trabecular, calcificações da membrana interóssea e ligamentos
Grave	Como acima + deformidades de flexão de coluna e articulações (quadril, joelhos, cotovelos, mãos), características da doença óssea metabólica	Como acima + osteofitose, exostoses, calcificação dos anexos musculares, encaixes e cápsulas
Muito Grave	Como acima + deformidades paralisantes, complicações neurológicas (dores radiculares, perda de massa muscular, compressão radiculomielopatia de região lombar e cervical, paraplegia, tetraplegia) e estado acamado	Como acima + doença óssea metabólica (osteomalácia, pseudofraturas, osteoporose, doença óssea hiperparatireóide), calcificação do arco neural e estreitamento de canal espinhal e forame intervertebral

Fonte: TEOTIA; TEOTIA; SINGH, 2004.

Sinais de toxicidade do flúor causando FD são facilmente reconhecidos, já quando há envolvimento esquelético, este não é clinicamente evidente até o estágio avançado da doença, uma vez que os sinais pré-clínicos da FO são similares aos de outras patologias mais comuns, como artrite, dificultando a sua identificação e fazendo com que os pacientes possam ser diagnosticados como portadores de outras patologias (DHAR; BHATNAGAR, 2009).

A única complicação clínica da FD é o impacto psicológico no bem estar, estética, auto-estima e percepção negativa da saúde bucal sendo facilmente identificados; enquanto as da FO inclui complicações mais severas como: radiculomielopatia, quadriparesias e fraturas patológicas do osso (DHAR; BHATNAGAR, 2009; PECKHAM; AWOFOESO, 2014).



No início do quadro de FO, os pacientes queixam-se frequentemente de um vago desconforto e parestesias nos membros e no tronco. As características clínicas mais comuns são a imobilização das articulações e discrepâncias ósseas como geno valgo e exostose do joelho. A presença de dor e rigidez nas costas, especialmente na região lombar, seguido pela região cervical e dorsal também são comuns. Tornando-se grave e crônica, a FO causa deformidades incapacitantes e complicações neurológicas afetando ligamentos da coluna, articulações dos membros, devido ao envolvimento das cápsulas articulares, tendões e membranas interósseas, podendo haver comprometimento vascular e lesão isquêmica da medula espinhal e raízes nervosas (PRASAD; REDDY, 1994; DHAR; BHATNAGAR, 2009; REDDY, 2009; REDDY; DEME, 2012).

Alterações ósseas observadas na fluorose incluem tanto aspectos estruturais quanto funcionais combinando osteoesclerose, osteomalácia, osteoporose e formação de exostose, além de hiperparatireoidismo secundário em uma proporção de pacientes. A coluna vertebral é a parte mais comumente afetada. Em casos graves e crônicos, os ligamentos da coluna vertebral cristalizam-se e esta se torna uma contínua coluna de osso, provocando deformidades incapacitantes e complicações neurológicas que são principalmente de natureza mecânica (PRASAD; REDDY, 1994; DHAR; BHATNAGAR, 2009; REDDY, 2009; REDDY; DEME, 2012).

A ocorrência de sintomas neurológicos decorrentes da FO, manifestando-se geralmente como radiculomiopatia, indica um curso de doença avançada e surge principalmente devido à compressão mecânica do cordão espinhal e raízes nervosas. Entre as características encontradas nos pacientes estão: fraqueza muscular com assimetria e atrofia dos músculos, fasciculação, dor em região das raízes nervosas e parestesias. O comprometimento da medula espinhal caracteriza-se por ter um aparecimento mais abrupto e inclui manifestações como paraplegia espástica ou tetraplegia, hiperreflexia, sinal de Babinski positivo e uma variedade de déficits sensoriais (SIDDIQUI et al., 2007). Estudos na Índia relatam o acometimento do sistema neurológico decorrente da FO em pacientes com idade entre 20-70 anos de idade e predomínio em pacientes do sexo masculino. A região da medula cervical é comumente mais afetada quando comparada à medula da região dorsal. Embora a região da coluna lombar seja o primeiro local a apresentar alterações esqueléticas causadas pela fluorose, a compressão da cauda equina raramente ocorre (REDDY, 2009; REDDY; DEME, 2012).

A progressão do acometimento da coluna cervical leva ao aparecimento, de maneira insidiosa, de radiculomiopatia com manifestações neurológicas com atrofia dos

músculos das mãos, paraparesia espástica ou quadriparesias. Em estágios avançados do acometimento neurológico, o quadro clínico torna-se uniforme levando à incapacidade total do indivíduo, paraparesia espástica grave, ou quadriparesia com incontinência urinária e espasmos flexores. Hiperreflexia, com ausência de reflexos abdominais e respostas dos músculos extensores plantares com ou sem reflexo patelar e aquileu confirmam a região envolvida (TEKLE-HAIMANOT et al., 1995).

Pacientes podem apresentar dificuldade para deambular devido à fraqueza progressiva nos membros inferiores. O comprometimento dos membros superiores pode levar ao aparecimento de complicações neurológicas originadas por alterações nos nervos motores e sensitivos, com predomínio do acometimento dos neurônios motores. Devido à coexistência de deformidades incapacitantes do quadril, joelho e outras articulações, torna-se difícil definir se o comprometimento dos neurônios foi causado por lesões neurológicas ou deformidades esqueléticas (REDDY; DEME, 2012).

A compressão da raiz nervosa leva à atrofia de vários grupos musculares nos membros superiores e inferiores. Os membros superiores são mais afetados do que os inferiores pela radiculopatia devidos às características anatômicas e envolvimento da coluna cervical ser mais comum. Em casos avançados, com a atrofia pelo desuso dos músculos dos membros e troncos, os pacientes podem apresentar-se caquéticos (REDDY; DEME, 2012).

A região craniana não é muito afetada e o comprometimento dos forames dos nervos cranianos só ocorre nos estágios avançados da doença. Entre os nervos cranianos, o mais acometido, em cerca de um quarto dos casos investigados, foi o oitavo par (vestibulococlear). Nos casos em que há acometimento da calota craniana, as alterações causadas pela fluorose são distinguíveis. A ocorrência de surdez progressiva pode ser observada sendo a condução óssea mais afetada do que a aérea. O que poderia explicar o aparecimento da surdez é a compressão do nervo pelo canal auditivo. Neurite óptica quase nunca é observada nesses pacientes, porém a administração de NaF em altas doses para tratamento de osteoporose têm um efeito prejudicial sobre o nervo óptico (REDDY; DEME, 2012).

A formação de exostoses, principalmente em torno do joelho, cotovelo e tornozelo, podem pressionar os nervos mediano, ulnar e poplíteo o que pode levar ao aparecimento de dor, parestesia e fraqueza nos membros (REDDY; DEME, 2012).

Pode ocorrer ainda o envolvimento da circulação vertebrobasilar causada pela compressão da artéria vertebral devido à presença de osteófitos cervicais. Relatos em pacientes com fluorose do aumento das calcificações nos grandes vasos e alterações no

metabolismo dos lipídios pode provocar acidentes vasculares cerebrais. Além disso, outras características neurológicas têm sido relatadas como dores de cabeça, convulsões e distúrbios no eletroencefalograma (REDDY; DEME, 2012).

Para a realização do diagnóstico é necessário avaliar os seguintes pontos: teor de flúor na água potável consumida; endemicidade de fluorose na área; presença de manifestações clínicas; exame físico; avaliação bioquímica, radiológica e histopatológica (TEOTIA; TEOTIA; KUNWAR, 1971).

Alterações urinárias como redução da excreção de cálcio e aumento dos níveis urinários de fluoreto estão presentes na FO (TEOTIA; TEOTIA; KUNWAR, 1971).

Sendo uma patologia decorrente do acúmulo de flúor no organismo, a alteração laboratorial mais indicativa depende da estimativa dos níveis desse elemento no soro e urina. Os níveis de flúor no soro considerados elevados e, portanto, sugestivos de fluorose são de 0,4 - 0,9 ppm, sendo normais os valores de 0,19 - 0,4 ppm. Estudos realizados em algumas populações visualizaram que em regiões não endêmicas, os valores normais no sangue variaram entre 0,002 - 0,008 mg/100ml; e em localidades endêmicas, os níveis de fluoreto no sangue em indivíduos normais variaram entre 0,02 - 0,15 mg/100 ml, enquanto em pacientes com fluorose esquelética, eles foram 0,03-0,19 mg/100ml (REDDY; DEME, 2012). Níveis de flúor urinário são os melhores indicadores de ingestão de flúor. Uma vez que a excreção de flúor não é constante ao longo do dia, o exame mais fidedigno consiste em amostra de urina de 24h. Em indivíduos normais, fluoreto urinário varia amplamente entre 0,1 a 2,0 ppm quando o conteúdo de flúor da água potável é de 0,3 ppm. Existe uma relação linear entre níveis de fluoreto urinário e ingestão de flúor (REDDY, 2009).

Em seres humanos a concentração plasmática de fluoreto é de 0,7-2,4 mmol/L. Apesar da existência de fatores fisiológicos que podem influenciar a concentração de fluoreto no plasma, pelo fato de a fração iônica plasmática de fluoreto aumentar proporcionalmente à ingestão, ela é usada como indicador da exposição passada ou recente ao fluoreto. Em geral, o valor numérico da concentração plasmática no jejum de adultos saudáveis, cuja principal fonte de fluoreto é a dieta, corresponde a concentração de fluoreto na água ingerida, desde que a concentração plasmática seja expressa em  $\mu\text{mol/L}$  e a da água em mg/L ou ppm. Desta maneira, concentrações de fluoreto no plasma entre 0,5 e 1,5  $\mu\text{mol/L}$  são típicas entre indivíduos que bebem água com níveis de fluoreto próximos a 1 ppm (52,6  $\mu\text{mol/L}$ ) (CARDOSO; BUZALAF, 2008).

O teor de flúor nos ossos deve ser avaliado juntamente com exames histológicos e de imagem, uma vez que alguns estudos concluíram que há uma falta de correlação entre a

concentração do íon fluoreto nos ossos e o grau de acometimento dessas estruturas esqueléticas, fatores esses que variam conforme o nível de ingestão de F e o tempo de exposição a esse elemento. Quando a ingestão diária de fluoreto é baixa, o esqueleto pode acumular enormes quantidades de fluoreto ao longo de um período prolongado sem manifestar qualquer alteração na sua estrutura ou função. Quando a taxa de ingestão de flúor é elevada, como em áreas endêmicas, a incidência de fluorose é geralmente elevada. Dessa forma, valores elevados de flúor nos ossos não necessariamente indicam ocorrência de fluorose esquelética. Estudos sugerem como hipótese para esse fato que o consumo elevado que ocorre na área de mineralização ativa um aumento local da concentração de fluoreto juntamente com uma elevada atividade biológica, causando as mudanças que levam à fluorose. O osso recém-formado tem um maior teor de fluoreto do que o osso existente antes da ingestão de flúor, devido a esse fator de atividade metabólica (REDDY; DEME, 2012).

As funções dos rins, hipófise, tireóide, supra-renais e gônadas permanecem inalteradas. Já os níveis séricos do hormônio da paratireoide (paratormônio ou PTH) estão elevados como mecanismo compensatório para manter o equilíbrio extracelular de cálcio ionizado e, conseqüente diminuição da solubilidade e reatividade de cristais fluoroapatitas, caracterizando um hiperparatireoidismo secundário (TEOTIA; TEOTIA; SINGH, 2004). Pode ser encontrada ainda uma anemia de grau suave e elevação moderada de proteínas do líquido, além de frequente evidência de insuficiência renal associada (REDDY; DEME, 2012).

As alterações histopatológicas do osso analisadas através de biópsia óssea, principalmente da crista ilíaca, mostram que o sistema de Havers é mal formado e há orientação lamelar desordenada no osso compacto. Tecido osteóide é encontrado no osso esponjoso, sendo esse osso recém-formado imaturo, amorfo e hipomineralizado, e alguns destes depósitos irregulares de tecido osteóide estende-se para os músculos e ligamentos. Dessa forma, em alguns destes casos ocorre calcificação de anexos musculares e ligamentos. Fluorose esquelética envolve principalmente a coluna vertebral, pélvis e ossos longos e raramente afeta os pequenos ossos das mãos e dos pés (TEOTIA; TEOTIA; SINGH, 2004; REDDY; DEME, 2012).

Diferentemente do teor de flúor nos ossos, as alterações radiológicas são equivalentes ao grau da patologia. Em pacientes acometidos por FO, radiografias de coluna vertebral (cervical e lombo-sacra), pelve, tórax, antebraço, punho e membros inferiores podem ser úteis mostrando aumento da massa óssea e densidade, bem como osteoesclerose, exostoses, calcificação de ligamentos e membranas interóssea. Essa alteração da densidade do osso decorre do aumento da matriz não acompanhado do aumento da mineralização. Assim, o

osso continua a ser formado, mas as trabéculas espessadas com fronteiras não calcificadas são resistentes à reabsorção e, dessa forma, engrossam (CHOUBISA, 2001; REDDY; DEME, 2012). Os primeiros achados radiológicos incluem reações periosteal e endosteal, trabeculações axiais grosseiras, osteopenia nas regiões metafisárias, esclerose, modelagens anormais das epífises dos ossos do carpo e outros da mão, mais observado em crianças em crescimento (TEOTIA; TEOTIA; SINGH, 2004).

Mesmo que a avaliação clínica e exame físico não revelem sintomas e/ou sinais de fluorose esquelética nas crianças, as radiografias mostram claramente anormalidades que representam um estágio inicial dessa doença (CAO et al., 2005).

Alterações radiológicas costumam manifestar na puberdade e na idade adulta. Em adultos, os achados radiológicos podem ser categorizados em três fases:

Fase I - Apreciação confinada principalmente ao esqueleto axial, com trabéculas primárias grosseiras devido à esclerose, principalmente nas asas ilíacas e corpos vertebrais toracolombar, enquanto as trabéculas secundárias não são acometidas. E o osso apresenta aparência de vidro moído;

Fase II – A trabécula primária grossa funde-se com a trabécula secundária esclerosada, deixando os ossos de forma densa e homogênea. Os contornos dos ossos tornam-se irregulares devido à aposição óssea subperiosteal. O crânio demonstra alterações mínimas na base. O esqueleto apendicular, no entanto, é menos afetado, mas os ossos longos dos membros pode mostrar invasão de novo osso endosteal nas cavidades medulares. Visualiza-se calcificação dos ligamentos paraespinhoso, sacroespinhoso e sacrotuberal;

Fase III - Ossos do esqueleto axial demonstram as características radiológicas típicas, ou seja, aparecem como giz com um padrão trabecular mal definido, e com a perda da definição cortical e trabecular, o osso aparece lanoso. A região cortical dos ossos longos é densa e espessa devido à nova formação óssea subperiosteal que agora atinge esses ossos. A calcificação é marcada na inserção de músculos e tendões (REDDY, 2009; REDDY; DEME, 2012).

Além da radiografia outros exames de imagem podem contribuir para o diagnóstico dessa doença como a tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintilografia e mielografia.

A tomografia computadorizada (TC) é a melhor modalidade de imagem para visualização de patologia óssea. Esse exame visualiza bem a direção dos osteófitos, uma descoberta que pode ajudar no planejamento cirúrgico, mostrando possíveis estenoses do canal vertebral, recortes do espaço epidural, além de ligamentos calcificados (REDDY, 2009).

A ressonância magnética (RM) é um bom exame para a visualização de estruturas de tecidos moles e alterações na medula espinhal, sendo bastante utilizado para avaliação de toda a coluna vertebral. Por ser não invasivo, evita as dificuldades na realização de mielografia, exame esse que após o advento da RM é raramente usado (REDDY, 2009; REDDY; DEME, 2012).

Outro exame que pode ser utilizado é a cintilografia com radiofármaco tecnécio difosfonato metileno marcado (MDP-99m Tc), o qual analisa o metabolismo ósseo (REDDY, 2009).

Mesmo em sua fase avançada incapacitante, a FO pode ter seu diagnóstico confundido com o de outra doença o que resulta em anos de sofrimento prolongado por parte dos pacientes acometidos pela doença. Podemos citar três fatores que explicam o fracasso no diagnóstico: o primeiro é que os sintomas de dor e rigidez nas articulações pode preceder o desenvolvimento de alterações ósseas detectáveis. Essa fase pré-esquelética da doença é de difícil diagnóstico uma vez que os sintomas não são específicos tornando-se indistinguível das dores nas articulações de outras condições comuns (FAN, 2012).

O segundo fator é que, mesmo com o aparecimento das alterações ósseas, tais lesões podem não se parecer com a forma clássica de FO onde a primeira e mais importante mudança é o aparecimento de osteoesclerose axial com aumento da densidade óssea da coluna vertebral, pélvis e costelas. Alguns pacientes acometidos por FO podem apresentar o aparecimento de osteófitos e calcificações da membrana interóssea no esqueleto periférico sem sinais de osteoesclerose na coluna vertebral. Em outros, as manifestações ósseas podem se dar com o aparecimento de osteomalácia, osteoporose e hiperparatireoidismo secundário. Ou seja, a imagem de radiografia de FO não se apresenta de maneira uniforme, variando entre os indivíduos (FAN, 2012).

Em terceiro lugar, mesmo quando o osso apresentar alterações típicas de FO, tais achados podem simular a aparência de outras doenças como osteoartrite, espondilose, osteodistrofia renal, doença de Paget, osteoporose e metástase óssea. Em virtude desses três fatores, tem-se como certeza que os indivíduos na população geral que tem alguma forma de FO estão sendo diagnosticados como portadores de outras patologias mais comumente conhecidas como osteoartrite e espondilose como pode ser visto em relatos de caso em pacientes dos EUA e outros países ocidentais. Pacientes com FO, na maioria das vezes, foram mal diagnosticados por anos devido a falha de considerar uma intoxicação por F como uma possível causa da doença, além dos anos de tratamento ineficaz e dor vividos pelos pacientes,

uma vez que a única forma conhecida para aliviar os sintomas é interromper a fonte de F em excesso (FAN, 2012).

Em regiões onde FO é endêmica, o diagnóstico da mesma não apresenta um grande problema. Os pacientes portadores da doença queixam-se, nas fases iniciais, de sintomas similares ao da artrite, sendo este um dos diagnósticos diferenciais a ser feito. Além da artrite, espondilite anquilosante, artrite reumatoide e doenças que estão associadas com osteoesclerose também devem fazer parte do diagnóstico diferencial. Em crianças e adultos jovens, a presença de deformidades do geno valgo deve ser diferenciada com geno valgo associado ao raquitismo e às vezes com osteodistrofia. Quando a esclerose da coluna vertebral não está presente, a calcificação da membrana interóssea do antebraço constitui um sinal radiográfico de fluorose, o que sugere o diagnóstico (REDDY, 2009; REDDY; DEME, 2012; FLUORIDE..., 2015).

Na fase de intoxicação pré-esquelética encontramos dificuldades para definir o diagnóstico. Nesta fase, a radiografia de partes ósseas não tem evidências de esclerose ou calcificação de ligamentos, e em amostras de urina não teremos elevações significativas de níveis de fluoreto. Em virtude disso, as queixas apresentadas pelos pacientes podem ser facilmente confundidas com outras doenças como, por exemplo: doenças musculares e neurológicas, e em crianças pode ser confundida com poliomielite. No caso de crianças que moram em regiões endêmicas, os sintomas de FO devem ser diferenciados a partir de raquitismo, e às vezes com osteodistrofias renais e malformações congênitas. Nas fases mais avançadas da FO, a restrição de movimentos da coluna vertebral torna o diagnóstico mais fácil de ser realizado (FLUORIDE..., 2015).

A detecção precoce de fluorose e prevenção constituem o ponto chave do tratamento. Pacientes com FO que apresentam sintomas, o tratamento instituído se dá com a utilização de analgésicos e fisioterapia além de evitar a exposição ao F e melhorar as carências nutricionais e ingestão de cálcio (TEOTIA; TEOTIA; SINGH, 2004). Mesmo após a interrupção da ingestão de flúor, os pacientes continuam a excretar  $F^-$  através da urina e fezes a partir da retirada deste do esqueleto. Esta excreção se dá por um processo lento que pode durar de meses até anos (REDDY, 2009).

Estudos *in vitro* mostraram que serpentina, Dowex e compostos de magnésio podem ser eficazes na redução do teor de fluoreto na água. Em estudos com animais, *in vivo*, sais de cálcio, magnésio e alumínio poderiam reduzir a absorção de  $F^-$ , bem como aumentar sua excreção. Experimentos envolvendo o magnésio demonstrou uma semelhança entre os sintomas de sua deficiência e os encontrados na intoxicação pelo F, o que sugere que um

maior consumo de magnésio pode ser benéfico nos casos onde fluorose é endêmica (REDDY, 2009).

Estudos recentes realizados em Rajasthan mostraram que o uso de vitamina C e D, bem como sais de cálcio, magnésio e alumínio mostraram que a fluorose pode ser revertida, pelo menos em crianças. Substâncias como cálcio, vitamina C e D são de baixo custo e fácil acesso. A presença do cálcio no intestino afeta a absorção de íons de fluoreto e também contribui por aumentar os níveis de cálcio no soro, o que é ideal para a formação óssea adequada. O cálcio reage com o fluoreto formando fluoreto de cálcio (CaF), um sal insolúvel que não é absorvido pelo trato gastrointestinal, sendo, então, excretado através das fezes. Já a vitamina D, em doses baixas, aumenta a absorção e retenção do cálcio sem causar hipercalcemia, portanto afeta diretamente a absorção do F<sup>-</sup>. Além disso, inibe a liberação excessiva do hormônio da paratireoide o que evita a maior ativação dos osteoblastos impedindo osteopenia. O ácido ascórbico (vitamina C) é responsável por controlar a formação do colágeno, manter a estrutura dentária e é essencial na formação do osso (FLUORIDE..., 2015).

A cirurgia para o tratamento dos déficits neurológicos oriundos da FO é de pouca ajuda, mas pacientes que apresentam sintomas iniciais de compressão se limitando a um segmento específico da coluna vertebral poderiam se beneficiar. Porém, até mesmo nos casos iniciais, o procedimento cirúrgico encontra algumas limitações para sua realização, como: dificuldade de intubação durante a anestesia devido à rigidez da coluna cervical, dificuldade no posicionamento da coluna vertebral durante a cirurgia, alto risco de complicações respiratórias devido à restrição dos movimentos da caixa torácica. Mesmo com todas as dificuldades apresentadas, os resultados da descompressão cirúrgica da coluna cervical feita em um grupo seletivo de pacientes foram encorajadores, mas desanimador quando está presente compressão dorsal cuja dificuldade pode estar relacionada com a anatomia da região. Raramente a compressão lombar necessita de descompressão cirúrgica (REDDY, 2009).

Em virtude das limitações encontradas para a descompressão cirúrgica, o procedimento cirúrgico varia de otimista a pessimista. Porém, nos últimos anos, com a melhora na localização da compressão por ressonância magnética, a delimitação de sua extensão, o advento da intubação de fibra óptica, uma melhor iluminação e instrumentação durante a cirurgia para a perfuração e remoção do osso, suporte ventilatório e pós-operatório adequado, a cirurgia vem tornando-se mais segura e eficaz no alívio da compressão mecânica da fluorose (REDDY, 2009).



A reversibilidade clínico-radiológica de pacientes com FO, acompanhados durante os anos de 1963-2003, mostrou que a recuperação clínica ocorreu em mais de 85% dos pacientes com leve e moderada severidade dentro de 1-5 anos após a interrupção da exposição ao F e tratamento com cálcio e vitamina D. Em casos graves, a recuperação clínica foi mais lenta levando entre 5-15 anos para uma recuperação satisfatória do quadro com a interrupção da exposição ao F, uso de cálcio, vitamina D e fisioterapia. Com a contínua remodelação do osso trabecular, a reversibilidade radiológica em radiografias da pelve, coluna, tórax e mãos mostrou que a presença de esclerose trabecular foi reduzida lentamente. A espessura cortical, calcificação de ligamentos, tendões, cápsulas articulares e membrana interóssea permaneceram inalterados. A melhora clínica ocorre em todos os pacientes dentro de 12-20 semanas e mais de 85% deles são capazes de retomar suas atividades ocupacionais dentro de 1-5 anos após cessado a exposição ao F e nutrição com cálcio e vitamina D (TEOTIA; TEOTIA; SINGH, 2004).

A medida primordial para a prevenção de uma patologia consiste em tornar a população ciente da existência e agravos da mesma. Portanto, políticas de educação em saúde são necessárias, mostrando a extensão mais grave da doença de forma a motivar ações preventivas e, até mesmo, terapêuticas depois de adequado diagnóstico (FLUORIDE..., 2015).

Outra medida comunitária e economicamente viável é o controle de flúor na água potável buscando uma concentração de flúor abaixo de 1mg/L (TEOTIA; TEOTIA; SINGH, 2004).

A realização de métodos de desfluoretação da água visa trazer os níveis de F para os padrões da OMS. Um fato que prejudica a realização desta técnica é o custo para a realização da mesma, o que sugere que esse processo seja realizado apenas para a água de beber, ou que seja instituído a desfluoretação doméstica (FLUORIDE..., 2015).

A desfluoretação da água potável isoladamente não irá trazer os níveis de F para limites seguros, porém mudanças na dieta e hábitos alimentares podem ajudar a diminuir os efeitos tóxicos do F<sup>-</sup> através de outras fontes. Um dos objetivos é reduzir o uso de alimentos ricos em flúor, evitar o uso de cosméticos ricos em F, utilizar alimentos com alto teor de cálcio, vitamina C e proteínas. Além do excesso de F atingir os seres humanos, animais também podem ser afetados, por isso estes devem consumir água com baixos níveis de F. Uma vez que a desfluoretação da água potável para os animais é demasiado caro e não viável, uma alternativa seria a utilização da água da chuva como fonte para os animais (TEOTIA; TEOTIA; SINGH, 2004; FLUORIDE..., 2015).

### 3 MÉTODO

#### 3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo de revisão integrativa de literatura que se caracteriza por permitir a reunião de múltiplos estudos publicados possibilitando a síntese do estado do conhecimento e conclusões gerais da temática proposta, de modo a responder a seguinte questão norteadora: qual a evidência científica atual sobre os aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento da fluorose óssea. Esse método de pesquisa é um dos utilizados na PBE que permite a incorporação de evidências na prática clínica com a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um tema delineado, de uma maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento sobre o tema investigado (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Quando na seleção de literatura científica disponível, foram cumpridas as seguintes etapas: formulação da pergunta, localização dos estudos e avaliação crítica, coleta de dados, análise e apresentação, interpretação dos dados e aprimoramento e atualização da revisão (ROTHER, 2007).

#### 3.2 Critérios utilizados para a realização da revisão integrativa

A revisão integrativa é um método específico que consiste na construção de uma análise ampla da literatura através da avaliação crítica dos critérios e métodos empregados sobre o tema determinando se os trabalhos selecionados são válidos metodologicamente, resultando na síntese de vários estudos já publicados, permitindo a geração de novos conhecimentos. Com isso, contribui para a formulação de discussões sobre métodos e resultados de pesquisas e com reflexões sobre a realização de futuras pesquisas contribuindo com um profundo entendimento de um determinado assunto a partir de estudos anteriores. O processo para elaboração da revisão integrativa percorre seis etapas distintas: (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008; BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

#### **1ª Etapa: Identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa**

O início do processo de elaboração da revisão integrativa se deu com a definição do problema, vivenciado na prática clínica, e a formulação de uma hipótese de pesquisa

relevante para a saúde. Essa primeira etapa fora responsável por conduzir a revisão integrativa bem elaborada. A escolha do tema proposto pelo trabalho se deu pelo fato de tratar-se de um assunto pouco abordado na literatura, sendo a problemática uma doença desconhecida por muitos, e, sobretudo no alto sertão paraibano que é considerado uma área endêmica no estado da Paraíba de acordo com SOUZA, 2012, o qual merece destaque a sua investigação. Dessa forma, o presente trabalho tentou levantar informações que dizem respeito às manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da fluorose óssea com o objetivo de trazer mais esclarecimentos acerca dessa doença.

## **2ª Etapa: estabelecimento de critérios para seleção da amostra**

O levantamento da busca de artigos que tratassem do tema proposto foi realizado através de pesquisas nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS): LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), base de dados internacional PUBMED (Medical Published – service of the U.S. National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). Os descritores utilizados para a estratégia de busca, de acordo com o dicionário em ciências da saúde (DECS), foram: fluorosis skeletal, bone fluorosis, chronic fluorosis, systemic fluoride, fluorose esquelética, fluorose óssea, fluorose crônica e fluoreto sistêmico.

A palavra chave fluorose óssea (bone fluorosis) serviu como combinação para todas as palavras chaves, para evitar temáticas afins, que não seriam interessantes para o trabalho. Para refinar a pesquisa, posteriormente foi adicionado o operador booleano AND entre os descritores na base de dados PubMed, visto que essa base foi a única que apresentou artigos relacionados a pergunta norteadora do estudo.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: artigos publicados e indexados durante o período de 01 de fevereiro de 1990 a 01 de fevereiro de 2015, nos idiomas português, inglês e espanhol. A busca pelos artigos nas bases de dados foi adaptada, uma vez que cada uma delas apresentavam características específicas. Porém, manteve-se a busca pela pergunta que norteava o estudo com os critérios de inclusão e exclusão, mantendo coerência na seleção dos artigos a fim de evitar possíveis vieses.

Os manuscritos foram selecionados por dois pesquisadores, de forma independente e cega, segundo critérios de seleção pelo título e resumo. Posteriormente, foram analisados na íntegra para uma completa apreciação do material encontrado na literatura. Os

artigos selecionados foram analisados e apresentados seguindo o roteiro estruturado: título do artigo, autor e ano de publicação.

Como critério de exclusão, estabeleceu-se que os artigos repetidos, na mesma base de dados e em base de dados diferentes, seriam excluídos da pesquisa, além de trabalhos realizados em animais, artigos sem acesso ao texto completo e aqueles que não continham informações referentes à pergunta do trabalho.

### **3ª Etapa: identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados**

Nesta etapa foi realizada, inicialmente, a leitura criteriosa dos artigos selecionados de forma minuciosa e verificando a adequação aos critérios de inclusão e exclusão conforme a importância para responder ao tema proposto. Após a leitura dos artigos nas bases de dados indexados nos referidos bancos de dados nos últimos 15 anos, foram selecionados os periódicos para o desenvolvimento do trabalho. Após essa etapa, teve o fechamento catalográfico do material bibliográfico.

Um total de 109 artigos foram obtidos na busca das bases de dados com os descritores estabelecidos. Os filtros foram selecionados a partir das opções propostas em cada base de dados, obedecendo ao período de publicação.

Na base de dados PubMed, com e sem o uso do operador booleano AND, os filtros propostos foram os mesmos: Artigo de revisão; Publicações de textos completos com acesso gratuito; Publicados no período de 01/02/1990 a 01/02/2015; Trabalhos realizados com humanos. Nesta base, obteve-se como resultado 20 artigos sem o uso do operador booleano e 18 artigos utilizando a ferramenta operador booleano AND, não sendo encontrada nenhuma publicação utilizando descritores em português. Dessa pesquisa foram excluídos 21 artigos por serem repetidos nessa mesma base de dados, totalizando 17 artigos a serem utilizados para leitura na íntegra.

Posteriormente, na base de dados LILACS, utilizando-se os mesmos descritores, 34 artigos foram encontrados, sendo 23 artigos com uso de descritores em português. Desse total, foram excluídos 10 artigos, por serem repetidos e/ou não apresentarem acesso ao texto completo, totalizando 24 artigos a serem utilizados para leitura na íntegra, dentre os quais 19 artigos foram obtidos pelo uso de descritores em português e 5 artigos adquiridos através da pesquisa com descritores em inglês. Os filtros utilizados foram: Texto completo disponível; Coleções base de dados internacionais; Base de dados Lilacs; Todos os índices (título, resumo, assunto).

Na base de dados SciELO, a busca foi feita usando os descritores já referidos, sendo realizada pesquisas dos artigos utilizando a opção método integrada em saúde pública e filtros selecionados nas seleções de saúde pública e idiomas inglês, espanhol e português, sendo os resultados, após filtro, demonstrando publicações entre o período de 1996 a 2010. Além dessa pesquisa, foi realizada uma nova busca, utilizando os mesmos filtros, porém alterando a opção de método integrada em saúde pública para método integrada regional. Após essa nova pesquisa, os dados mostraram publicações entre o período de 1996 a 2013. Assim, a busca nesta base de dados resultou em 37 artigos, sendo apenas 3 artigos encontrados utilizando descritores em português. Desse total, foram excluídos 21 artigos, por pelo menos um dos motivos já citados, dentre os quais estão os artigos encontrados com a pesquisa usando descritores em português, totalizando 16 artigos a serem utilizados para leitura.

Portanto, 57 artigos, dentre eles 17 artigos obtidos através da base de dados PubMed, 24 na base de dados Lilacs e 16 na base Scielo, foram pré-selecionados para leitura e análise do texto completo. A busca de publicações utilizando descritores em português resultou em menor porcentagem entre esses artigos pré-selecionados.

Assim, 57 artigos foram lidos na íntegra obtendo-se um grande número de temas desnecessários, não atendendo ao objetivo proposto do trabalho, sendo apenas 5 artigos selecionados para o estudo por preencher os critérios de inclusão e exclusão. A base de dados onde se encontravam os artigos selecionados foi a PubMed, não tendo sido selecionado nenhum artigo nas bases Lilacs e SciELO. Não houve artigo publicado no ano de 2015 que se enquadrasse nos critérios de seleção.

#### **4ª Etapa: categorização dos estudos**

Nesta fase de categorização dos artigos, verifica-se que essa etapa se assemelha à coleta dos dados da pesquisa convencional, sendo realizada análise dos estudos selecionados de maneira detalhada a fim de sumarizar e documentar os artigos encontrados de forma individualizada. Para a coleta dos dados dos artigos selecionados para a revisão integrativa, utilizou-se uma ferramenta, adaptada, de extração e organização dos dados, que representa a matriz de síntese validado por URSI (2005), contendo os seguintes itens: identificação do artigo original, características metodológicas do estudo, avaliação do rigor metodológico, intervenções mensuradas e resultados encontrados (ANEXO).

A partir da coleta dos dados foi possível realizar uma avaliação de cada estudo incluído, refletindo um melhor detalhamento dos mesmos e a facilitação no entendimento das características de cada um.

### **5ª Etapa: análise e interpretação dos resultados**

Foi utilizado um quadro sinóptico (APÊNDICE) a partir da análise dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão, contemplando os seguintes aspectos, considerados pertinentes: nome da pesquisa, nome dos autores, fatores relacionados às manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento dos indivíduos acometidos por fluorose óssea.

### **6ª Etapa: apresentação da síntese do conhecimento**

Ao término da confecção do trabalho, reunindo todas as informações pertinentes ao tema, definimos o objetivo que o estudo se propôs, ratificando a relevância do trabalho.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 Especificações dos artigos selecionados

O quadro 2 mostra os autores, títulos, periódicos e anos relativos a cada artigo selecionado nas bases de dados após uso dos critérios de exclusão. Os dados referem-se à pesquisa na base de dados PubMed, uma vez que foi a única base que apresentou trabalhos referentes ao tema, sem o uso do operador booleano e com o operador booleano AND acrescido na pesquisa. No que se refere ao ano de publicação, destacam-se: 1994 com 1 (um) artigo; 2000 com 1 (um) artigo; 2009 com 2 (dois) artigos; 2011 com 1 (um) artigo.

Nos artigos analisados, três deles (A3, A4 e A5) tratava-se de pesquisas envolvendo seres humanos com diagnóstico confirmado, ou suspeito de FO, e seus achados. Os outros dois trabalhos (A1 e A2) traziam informações gerais sobre a toxicidade do flúor envolvendo o aparecimento de doenças crônicas. Em relação ao idioma encontrado, todos estavam na língua inglesa.

Todos os artigos selecionados para pesquisa tinha como seu país de origem a Índia, mostrando o caráter endêmico da doença na região. Os periódicos onde se encontravam os trabalhos foram: Indian Journal of Dental Research (1 artigo), Neurology India (2 artigos), Spinal Cord (1 artigo) e Indian Journal of Public Health (1 artigo).

**Quadro 2 – Caracterização das publicações de acordo com autor(es), títulos, periódicos, volume, ano, no período de 01/02/1990 a 01/02/2015**

Artigos	Autores	Título do artigo	Periódico	Mês/ano
A1	Dhar, V.; Bhatnagar, M.	Physiology and toxicity of fluoride.	Indian Journal of Dental Research	v. 20, n. 3, p. 350-355, jul/set 2009
A2	Reddy, D. R.	Neurology of endemic skeletal fluorosis	Neurology India	v. 57, n. 1, p. 7-12, jan/fev 2009
A3	Prasad, V. S.; Reddy, D. R.	Posttraumatic pseudomenigocele of cervical spine in a patient with skeletal fluorosis. Case report.	Spinal Cord	v. 32, n. 9, p. 627-630, set. 1994
A4	Majumdar, K. K.	Health impact of supplying safe drinking water containing fluoride below permissible level on fluorosis patients in a	Indian Journal of Public Health	v. 55, n. 4, p. 303-308, out/dez 2011

A5	Sesikeran, B. et al.	fluoride-endemic rural area of West Bengal  Studies on skeletal muscle biopsies in endemic skeletal fluorosis	Neurology India	v. 48, n. 2, p. 187- 188, jun. 2000
----	-------------------------	--	--------------------	--

Fonte: Elaborado pelos autores (2015)

#### 4.2 Evidências acerca das manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da fluorose óssea

Segundo Dhar; Bhatnagar, 2009, devido à toxicidade crônica causada pela ingestão excessiva do fluoreto, os pacientes acometidos por FO desenvolvem como manifestações clínicas o enrijecimento e dores nas articulações. Com o avançar da doença, pode haver calcificação dos ligamentos, perda de massa muscular e defeitos neurológicos. Destaca também que a severidade dos sintomas está diretamente relacionada com o nível de flúor ingerido e o tempo de exposição ao mesmo. As alterações ósseas ainda podem incluir uma combinação de osteoesclerose, osteomalácia, osteoporose, formação de exostose e hiperparatireoidismo secundário em uma proporção de pacientes. Em relação ao diagnóstico e tratamento da doença, o referido artigo não trazia nenhuma evidência científica.

Para Reddy, 2009, as manifestações clínicas incluem deformidades incapacitantes com restrição dos movimentos da coluna e complicações neurológicas, como, por exemplo, radiculomiopatia, causada a partir da compressão mecânica de estruturas nervosas devido à formação de osteófitos, esclerose da coluna vertebral e calcificação de ligamentos. Além disso, com a progressão da doença pode haver comprometimento vascular e lesão isquêmica da medula espinhal e raízes nervosas. Vale salientar ainda que o acometimento da cauda equina é rara assim como alterações envolvendo os nervos cranianos. Quanto ao diagnóstico, medidas de fluoreto urinário são os melhores indicadores de ingestão de flúor e medidas do teor de fluoreto no osso e estudos histológicos demonstra ser um complemento para o diagnóstico da comorbidade. Exames de imagem como cintilografia óssea, pode demonstrar anormalidades articulares, e em radiografias verifica-se um aumento da matriz óssea sem haver aumento da mineralização deixando o osso com aspecto de vidro moído, contornos irregulares e presença de calcificação de ligamentos paraespinhoso, sacroespinoso e sacrotuberal. Como melhor método de imagem, a tomografia computadorizada fornece detalhes mais precisos sobre o acometimento da doença com melhor visualização de osteófitos, calcificação dos ligamentos e extensão do problema, o que pode ajudar no



planejamento cirúrgico. A ressonância magnética também delinea estruturas de tecidos moles e alterações na medula espinhal e demonstra anomalias associadas, como pseudomeningocele. Uma vez que as manifestações neurológicas são de caráter mecânico, a realização de procedimento cirúrgico descompressivo denominado laminectomia tem sido realizado como forma de tratamento. Alterações na dieta com aumento da ingestão de cálcio e vitaminas é responsável por reduzir a toxicidade do flúor e o uso de Dowex, serpentina e compostos de magnésio são responsáveis por reduzir o teor de fluoreto na água. A prevenção é a melhor abordagem para enfrentar o problema.

Segundo Prasad; Reddy, 1994, as manifestações neurológicas decorrentes de FO são de natureza mecânica e nos casos mais avançados pode haver acometimento vascular além da calcificação de ligamentos tornando a coluna espinhal uma contínua coluna de osso. Como forma de diagnóstico, a realização de tomografia computadorizada e ressonância magnética contribuem por delimitar a doença. A abordagem cirúrgica através de laminectomia é descrita como tratamento para as compressões neurológicas.

Segundo Majumdar, 2011, pacientes com FO apresentam limitações de movimentos como: incapacidade de tocar o queixo no peito, curvar a coluna para tocar os dedos dos pés e incapacidade de esticar o braço para tocar parte de trás da cabeça. A confirmação do diagnóstico de fluorose se dá através da medição do F no soro, água potável e urina. A retirada da fonte causadora do problema, a utilização de filtros domésticos e comunitários, como forma de reduzir os níveis de F na água, além de alterações na dieta com aumento do consumo de vegetais de folhas verdes e peixes ricos em antioxidantes e proteínas são responsáveis por prevenir a doença.

Segundo Sesikeran, 2000, as manifestações neurológicas, quadriparesias e paraparesia, são secundárias a compressão mecânica. Cita ainda o aparecimento de atrofia muscular como manifestação clínica. Em relação ao diagnóstico e tratamento, o referido trabalho não traz nenhuma evidência. .

O quadro 3 sumariza as informações detalhadas por artigo de acordo com a pergunta norteadora do trabalho: quais as evidências atuais sobre as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da fluorose óssea.

**Quadro 3 – Detalhamento acerca das manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento com base nos artigos selecionados.**

<b>Artigo</b>	<b>Manifestações clínicas</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Tratamento</b>
A1	Enrijecimento e dor cônica nas articulações, manifestações neurológicas, perda de massa muscular e hiperparatireoidismo secundário	Sem evidências	Sem evidências
A2	Deformidades incapacitantes e manifestações neurológicas como radiculomielopatia. Calcificação de ligamentos, esclerose da coluna vertebral com restrição de movimentos da coluna. Dor e rigidez articular. Pode haver comprometimento vascular e lesão isquêmica nos estágios avançados. Acometimento cerebral e nervos cranianos é raro	Níveis de fluoreto urinário, medidas de detecção do conteúdo de flúor no osso e estudos histológico. Tomografia computadorizada como melhor método de imagem para visualização da doença. Realização de exames como cintilografia óssea, radiografias e ressonância magnética	A prevenção é uma das melhores abordagens. Cirurgia para redução das manifestações neurológicas compressiva (Laminectomia). Alteração na dieta com ingestão de cálcio e vitaminas. Uso de dowex, serpentina e compostos de magnésio
A3	Calcificação de ligamentos, esclerose da coluna vertebral, radiculomielopatia. Comprometimento vascular nos casos avançados	Exames de imagem como tomografia computadorizada, ressonância magnética	Realização de procedimento cirúrgico (Laminectomia)
A4	Restrição de movimentos com incapacidade de tocar o queixo no peito, curvar coluna para tocar dedos dos pés e incapacidade de esticar o braço para tocar a parte de trás da cabeça	Estimativa do flúor no soro do pacientes, na água potável e urina	Retirada da fonte de flúor, utilização de filtros domésticos e comunitários para reduzir os níveis de flúor na água. Alterações na dieta com aumento no consumo de vegetais de folhas verdes e peixes ricos em antioxidantes e proteínas ajudam a prevenir a doença
A5	Sintomas neurológicos decorrentes da compressão mecânica como quadriparesias e paraparesia. Atrofia muscular	Sem evidências	Sem evidências

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora seja uma doença endêmica, e com caráter incapacitante, em países como a Índia, no Brasil não existem relatos na literatura sobre casos de FO, porém sabemos que populações que sofrem com a falta de água necessitando utilizar água de poços profundos contendo altos teores de F, com dietas pobres em cálcio e vitamina D e que vivem em regiões de altas temperaturas como é o caso do nordeste brasileiro, apresentam um elevado risco de ter a doença.

Por isso, a proposta do trabalho foi reunir evidências na literatura, tanto brasileira como estrangeira, sobre as características da doença proporcionando um maior conhecimento sobre o assunto ajudando no diagnóstico com o intuito de evitar maiores consequências e poder proporcionar melhoria na qualidade de vida de pacientes acometidos.

A base para a realização do trabalho se deu na busca e análise por meio de revisão integrativa de pesquisas já realizadas sobre a temática. Segundo os critérios propostos, totalizaram 5 publicações encontradas na base de dados eletrônica do PubMed. Sendo todas de origem estrangeira, o que comprova a escassez de dados publicados no âmbito nacional.

Em relação aos dados epidemiológicos, os artigos confirmaram que a FO é endêmica na região da Índia o que torna a realização do diagnóstico mais fácil nessa região, uma vez que os profissionais de saúde já conhecem a problemática. Além disso, mostrou que é difícil quantificar a dose diária de ingestão de F que a população está submetida e os níveis ideais para a fluoretação da água, uma vez que além do uso da água fluoretada para consumo, outras variáveis interferem na concentração diária.

O que observamos com essa pesquisa foi que os dados referentes às características clínicas da doença ainda limita-se a publicações estrangeiras, ficando as publicações brasileiras voltadas mais a características da fluorose dentária. Por isso, pesquisas envolvendo pacientes com sintomas semelhantes ao de FO e publicações sobre as características da doença devem ser realizadas a fim de torná-la mais conhecida pelos profissionais de saúde e com isso evitar o sofrimento de pacientes.

## Referências

- AHMAD, M. et. al. Clinical investigations of Skeletal Fluorosis in children of Manga Mandi in Pakistan. **Pakistan Journal of Phramaceutical Sciences**, v. 16, n. 2. p. 9-11, jul. 2003. Disponível em: <[http://www.researchgate.net/publication/7356926\\_Clinical\\_investigations\\_of\\_skeletal\\_fluorosis\\_in\\_children\\_of\\_Manga\\_Mandi\\_in\\_Pakistan](http://www.researchgate.net/publication/7356926_Clinical_investigations_of_skeletal_fluorosis_in_children_of_Manga_Mandi_in_Pakistan)>. Acesso em: 10 jun. 2015.
- ALVAREZ, J. A. et al. Dental fluorosis: Exposure, prevention and management. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 14, n. 2, p. 103-107, fev. 2009. Disponível em: <[http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv14\\_i2\\_p103.pdf](http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv14_i2_p103.pdf)>. Acesso em: 20 fev. 2015.
- BERNE, R. B.; LEVY, M. N. Regulação endócrina do metabolismo do Cálcio e Fosfato. **Fisiologia**, 6 ed. Elsevier, 2009, cap. 42, p. 845-870.
- BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M.O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011. Disponível em: <<http://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/view/1220/906>>. Acesso em: 08 jun. 2015.
- BLEICHER, L.; FROTA, F. H. S. Fluoretação da água: uma questão de política pública - o caso do Estado do Ceará. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 11, p.71-78, mar. 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s1413-81232006000100014](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1413-81232006000100014)>. Acesso em: 15 maio 15.
- BRANDÃO, I. M. G.; VALSECKI JUNIOR, A. Análise da concentração de flúor em águas minerais na região de Araraquara, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 4, n. 4, p. 238-242, out. 1998. Disponível em: <[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-49891998001000003&lang=pt](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49891998001000003&lang=pt)>. Acesso em: 21 fev. 2015.
- BRASIL. Lei nº 6.050, de 24 de maio de 1974. Dispõe sobre a obrigatoriedade da fluoretação das águas em sistemas de abastecimento. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 24 maio 1974.
- \_\_\_\_\_. Portaria nº 2.914 de 12 de dezembro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 12 dezembro 2011.

\_\_\_\_\_. Decreto nº 5.440, de 4 de maio de 2005. Estabelece definições e procedimentos sobre o controle de qualidade da água de sistemas de abastecimento e institui mecanismos e instrumentos para divulgação de informação ao consumidor sobre a qualidade da água para consumo humano. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 04 maio 2005.

\_\_\_\_\_. Portaria nº 518, de 25 de março de 2004. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 25 março 2004.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Normas e Manuais Técnicos. **Guia de recomendações para o uso de fluoretos no Brasil**; Série A. Brasília (DF); 2009. Disponível em: <[http://cfo.org.br/wp-content/uploads/2010/02/livro\\_guia\\_fluoretos.pdf](http://cfo.org.br/wp-content/uploads/2010/02/livro_guia_fluoretos.pdf)>. Acesso em: 17 de mar. 2015.

BUENDIA, O. C. Situação atual da fluoretação de águas de abastecimento público no Estado de São Paulo – Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 17, n. 3, p.226-232, jun. 1983. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89101983000300005](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101983000300005)>. Acesso em: 15 maio 15.

BUZALAF, M. A. R.; KOBAYASHI, C. A. N.; PHILIPPI, S. T. Fontes de Ingestão de Fluoretos. In: BUZALAF, Marília Afonso Rabelo. **Fluoretos e Saúde Bucal**. São Paulo: Santos, 2008. Cap. 2. p. 11-44.

CAO, J. et. al. Dental and early-stage Skeletal Fluorosis in children induced by Fluoride in brick-tea. **Fluoride**, v. 38, n. 1, p. 44-47, 2005. Disponível em: <<http://www.fluoridresearch.org/381/files/38144-47.pdf>>. Acesso em: 08 jun. 2015.

CARDOSO, V. E. S.; BUZALAF, M. A. R. Destinos do Fluoreto no Organismo. In: BUZALAF, Marília Afonso Rabelo. **Fluoretos e Saúde Bucal**. São Paulo: Santos, 2008. Cap. 3. p. 45-67.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), **Achievements in Public health, 1900-1999: Fluoridation of Drinking Water to Prevent Dental Caries**, 2001. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4841a1.htm>>. Acesso em: 15 de março de 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), **Recommendations for Using Fluoride to Prevent and Control Dental Caries in the United States**, 1999. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5014a1.htm>>. Acesso em: 12 de março de 2015.

CESA, K.; ABEGG, C.; AERTS, D. A vigilância da fluoretação de águas nas capitais brasileiras. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 4, p. 547-555, dez. 2011.

Disponível em: <[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742011000400014&script=sci\\_arttext](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742011000400014&script=sci_arttext)> . Acesso em: 22 fev. 2015.

CHOUBISA, S. L. Endemic fluorosis in southern Rajasthan-India. **Fluoride**, v. 34 n. 1, p. 61–70, 2001. Disponível em: <<http://www.fluoridealert.org/wp-content/uploads/choubisa-2001.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2015.

CORTINA, T. J.; FERRERO, H. A. Intoxicación por ácido fluorhídrico: Presentación de un caso clínico. **Archivos Argentines de Pediatría**, v. 111, n. 1, p. 17-20, fev. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752013000100016](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752013000100016)>. Acesso em: 22 fev. 2015.

DENBESTEN, P.; LI, W. Chronic Fluoride Toxicity: Dental Fluorosis. **Monographs in Oral Science**, v. 22, p. 81-96, jun. 2011. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3433161/>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

DHAR, V.; BHATNAGAR, M. Physiology and toxicity of fluoride. **Indian Journal of Dental Research**, v. 20, n. 3, p. 350-355, jul./set. 2009. Disponível em:

<<http://www.ijdr.in/article.asp?issn=0970-9290;year=2009;volume=20;issue=3;spage=350;epage=355;aulast=Dhar>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

DOUGLASS, J. M.; DOUGLASS, A. B.; SILK, H. J. A practical guide to infant oral health.

**American Family Physician**, v. 70, n. 11, p. 2113-2120, dez. 2004. Disponível em:

<<http://www.aafp.org/afp/2004/1201/p2113.html>>. Acesso em: 21 fev. 2015.

ESPOSITO, M. E., et. al. High fluorine and other associated trace elements in waters from the south of the Pampean plain. **Revista Internacional de Botânica Experimental - Phytón (B. Aires)**, v. 82, n. 1, p. 35-44, jun. 2013. Disponível em:

<[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-56572013000100006&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-56572013000100006&lng=es&nrm=iso)>. Acesso em: 22 fev. 2015.

EVERETT, E.T. Fluoride's Effects on the Formation of Teeth and Bones, and the Influence of Genetics. **Journal of Dental Research**, v. 90, n. 5, p. 552-560, Mai. 2011. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3144112/>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

FERREIRA, R. G. L. A., et. al. Fluoretação das águas de abastecimento público no Brasil: o olhar de lideranças de saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 9. P. 1884-1890, set.

2014. Disponível em: <[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2014001001884&lang=pt](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014001001884&lang=pt)>. Acesso em: 19 mar. 2015.

FLUORIDE ACTION NETWORK (FAN), **Skeletal Fluorosis: the misdiagnosis problem**, 2012. Disponível em: <[http://fluoridealert.org/studies/skeletal\\_fluorosis01/](http://fluoridealert.org/studies/skeletal_fluorosis01/)> Acesso em: 04 de junho de 2015.

FLUORIDE and fluorosis. Disponível em: <<http://www.krassindia.com/doc/Monograph.pdf>>. Acesso em: 04 de junho de 2015.

FRAZÃO, P. et al. Fluorose dentária: comparação de dois estudos de prevalência. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 4, p. 1050-1058, jul./ago. 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2004000400020&lang=pt](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2004000400020&lang=pt)>. Acesso em: 21 fev. 2015.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (FUNASA). **Manual de fluoretação da água para consumo humano**, Brasília, Ed. 1, 2012. Disponível em: <[http://www.funasa.gov.br/site/wp-content/files\\_mf/mnl\\_fluoretacao\\_2.pdf](http://www.funasa.gov.br/site/wp-content/files_mf/mnl_fluoretacao_2.pdf)>. Acesso em: 22 fev. 2015.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Paratormônio, calcitonina, metabolism de cálcio e fosfato, vitamina D, ossos e dentes. **Tratado de Fisiologia Médica**, 12 ed., Elsevier, cap. 79, p. 1005-1023.

IANO, F. G. **Efeito da ingestão crônica do fluoreto sobre o sistema oxidante/antioxidante de ratos**. 2012. 166 f. Tese (Doutorado em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, São Paulo.

JONES, S. et al. The effective use of fluorides in public health. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 83, n. 9, p. 670-676, set. 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0042-96862005000900012&lang=pt](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862005000900012&lang=pt)>. Acesso em: 21 fev. 2015.

LA MUELA, J. M G. C. de et al. Absorción sistémica de flúor en niños secundaria al cepillado con dentífrico fluorado. **Revista Española de Salud Pública**, v. 83, n. 3, p. 415-425, mai./jun. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272009000300007&lang=pt](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272009000300007&lang=pt)>. Acesso em: 21 fev. 2015.

LEMOS, G. C. et al. Desempenho ponderal de bovinos Nelore suplementados com fontes alternativas de fósforo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 2, p. 188-192, fev. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-736X2013000200009&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2013000200009&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 22 fev. 2015.

LI, L. The biochemistry and physiology of metallic fluoride: action, mechanism, and implications. **Critical Reviews in Oral Biology e Medicina**, v. 14, n. 2, p. 100-114, mar. 2003. Disponível em: <<http://cro.sagepub.com/content/14/2/100.long>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

LIMA, Y. B. O.; CURY, J. A. Ingestão de flúor por crianças pela água e dentifício. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, n. 6, p. 576-581, dez. 2001. Disponível em: <[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102001000600012&lang=pt](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102001000600012&lang=pt)>. Acesso em: 21 fev. 2015.

LOYOLA-RODRÍGUEZ, J. P. et al. Fluorosis en dentición temporal en un área con hidrofluorosis endémica. **Salud Pública de México**, v. 42, n. 3, p. 194-200, mai./jun. 2000. Disponível em: <[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342000000300005&lang=pt](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342000000300005&lang=pt)>. Acesso em: 21 fev. 2015.

MAJUMDAR, K. K. Health impact of supplying safe drinking water containing fluoride below permissible level on fluorosis patients in a fluoride-endemic rural area of West Bengal. **Indian Journal of Public Health**, v. 55, n. 4, p. 303-308, 2011. Disponível em: <<http://www.ijph.in/article.asp?issn=0019-557X;year=2011;volume=55;issue=4;epage=303;epage=308;aulast=Majumdar>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

MÁRIO JÚNIOR, R. J.; NARVAI, P. C. Aspectos históricos e perspectivas da fluoretação de águas de abastecimento público no estado de São Paulo. **Bepa. Boletim Epidemiológico Paulista (online)**, São Paulo, v. 8, n. 90, p.24-29, jun. 2011. Disponível em: <[http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-42722011000600004&lng=pt&nrm=iso](http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-42722011000600004&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 15 maio 15.

MENDES, K. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem**. Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072008000400018](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018)>. Acesso em: 28 maio 2015.

MURUTU, C. et al. Fluoride removal performance of phosphoric acid treated lime: breakthrough analysis and point-of-use system performance. **Water SA**, Pretoria, v. 38, n. 2, p. 279-286, Jan. 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1816-79502012000200014&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-79502012000200014&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 20 fev. 2015.

NARVAI, P. C. Fluoretação da água: 50 anos. **Jornal Odonto**, n. 74, out. 2003. Disponível em: <<http://www.jornaldosite.com.br/arquivo/anteriores/capel/artcapel74.htm>>. Acesso em: 15 mai. 15.



NEMOTO, F. K. G. **Acidentes provocados por serpentes do gênero Bothrops: aspectos clínicos na abordagem terapêutica**. 2014. 37f. Monografia (Trabalho de conclusão de curso em graduação de Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande Cajazeiras.

PECKHAM, S.; AWOFOESO, N. Water fluoridation: a critical review of the physiological effects of ingested fluoride as a public health intervention. **The Scientific World Journal**, v. 2014, p. 1-10, fev. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956646/>>. Acesso em: 21 fev. 2015.

PRASAD, V. S.; REDDY, D. R. Posttraumatic pseudomenigocoele of cervical spine in a patient with skeletal fluorosis. Case report. **Spinal Cord**, v. 32, n. 9, p. 627-630, set. 1994. Disponível em: <<http://www.nature.com/sc/journal/v32/n9/abs/sc1994100a.html>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

RAMIRES, I.; BUZALAF, M. A. R. A fluoretação da água de abastecimento público e seus benefícios no controle da cárie dentária – cinquenta anos no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, p.1057-1065, ago. 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S1413-81232007000400027&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S1413-81232007000400027&script=sci_arttext)>. Acesso em: 15 mar. 2015.

RAMIRES, I.; BUZALAF, M. A. R. Histórico do Uso de Fluoretos em Saúde Bucal. In: BUZALAF, Marília Afonso Rabelo. **Fluoretos e Saúde Bucal**. São Paulo: Santos, 2008. Cap. 1. p. 1-10.

REAM, J. L. et al. Fluoride ingestion during multiple pregnancies and lactations: microscopic observations on bone of the rat. **Virchows Arch B: Cell Pathology Including Molecular Pathology**, v. 44, n. 1, p. 35-44, 1983. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6138892>>. Acesso em: 17 mai. 2015.

REDDY, D. R. Neurology of endemic skeletal fluorosis. **Neurology India**, v. 57, n. 1, p.7-12, jan./fev. 2009. Disponível em: <<http://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2009;volume=57;issue=1;spage=7;epage=12;aulast=Reddy>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

REDDY, D. R.; DEME, S. R. Skeletal Fluorosis. In: TANDON, Prakash Narain; RAMAMURTHI, Ravi. **Textbook of Neurosurgery**. 3. ed. New Delhi: Jaypee, 2012. Cap. 117. p. 1312-1332. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=ppO0ye8tUYoC&printsec=frontcover&hl=pt-BR#v=onepage&q&f=false>>. Acesso em: 10 jun. 2015.

REDDY, G. B. et al. Antioxidant Defense System and Lipid Peroxidation in Patients with Skeletal Fluorosis and in Fluoride-Intoxicated Rabbits. **Toxicological Sciences**, v. 72, n. 2, p. 363-368, jan. 2003. Disponível em: <<http://toxsci.oxfordjournals.org/content/72/2/363.full.pdf+html>>. Acesso em: 08 jun. 2015.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática x revisão sistêmica. *Acta paul. enferm. São Paulo*, v. 20, n. 2. jun. 2007.

SAMPAIO, F. C. Toxicidade Crônica dos Fluoretos. In: BUZALAF, Marília Afonso Rabelo. **Fluoretos e Saúde Bucal**. São Paulo: Santos, 2008. Cap. 5. p. 87-109.

SAMPAIO, F. C. et al. Natural fluoride levels in the drinking water, water fluoridation and estimated risk for dental fluorosis in a tropical region of Brazil. **Oral Health & Preventive Dentistry**, v. 8, n. 1, p. 71–75, 2010.

SAMPAIO, F. et al. Dental fluorosis and nutritional status of 6 to 11 year old children living in rural areas of Paraíba, Brazil. **Caries Research**, v. 33, n. 1, p. 66–73, 1999.

SESIKERAN, B. et al. Studies on skeletal muscle biopsies in endemic skeletal fluorosis. **Neurology India**, v. 48, n. 2, p. 187-188, 2000. Disponível em: <<http://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2000;volume=48;issue=2;spage=187;epage=8;aulast=Sesikeran>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

SIDDIQUI, M. et al. Fluorosis: a rare cause of spinal Cord compression. **Pakistan Journal of Neurological Sciences**. v. 2, n. 4, p. 217-219, 2007. Disponível em: <[http://www.researchgate.net/publication/237508838\\_FLUOROSIS\\_A\\_RARE\\_CAUSE\\_OF\\_SPINAL\\_CORD\\_COMPRESSION](http://www.researchgate.net/publication/237508838_FLUOROSIS_A_RARE_CAUSE_OF_SPINAL_CORD_COMPRESSION)>. Acesso em: 10 jun. 2015.

SILVEIRA, E. G. da et al. Nível de conhecimento dos alunos do curso de Odontologia da Univali sobre o uso profilático e terapêutico do flúor. **Revista sul-brasileira de Odontologia**, v. 7, n. 2, p. 131-137, jun. 2010. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-550987>>. Acesso em: 22 fev. 2015.

SOUZA, C. F. M. et al. Assesment of groundwater quality in a region of endemic fluorosis in the northeast of Brazil. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 184, n. 11, p. 1-11, nov. 2012.

SKELETAL Fluorosis. Disponível em: <[http://fluoridealert.org/issues/health/skeletal\\_fluorosis/](http://fluoridealert.org/issues/health/skeletal_fluorosis/)> Acesso em: 04 de junho de 2015.

TEKLE-HAIMANOT, R. et al. Fluoride levels in water and endemic fluorosis in Ethiopian Rift Valley. In: International Workshop on Fluorosis and Defluoridation of Water, 1, 1995, Ngurdoto. **Workshop**. Tanzania: ISFR, 1995. p 12-16. Disponível em: <<http://www.de-fluoride.net/1stproceedings/12-16.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2015.

TEOTIA, M.; TEOTIA, S. P. S.; KUNWAR, K. B. Endemic Skeletal Fluorosis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 46, n. 249, p. 686-691, out. 1971. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1647839/pdf/archdisch00877-0122.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2015.

TEOTIA, S. P. S.; TEOTIA, M.; SINGH, K. P. Highlights of Forty Years of Research on Endemic Skeletal Fluorosis in India. In: International Workshop on Fluorosis and Defluoridation of Water, 4, 2004, Colombo. **Workshop**. Sri Lanka: ISFR, 2004. p 107-125. Disponível em: <<http://www.de-fluoride.net/4thproceedings/107-125.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2015.

URSI, S. E. **Prevenção de lesões na pele no perioperatório**: revisão integrativa de literatura. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

VILLENA, R. S.; BORGES, D. G.; CURY, J. A. Avaliação da concentração de flúor em águas minerais comercializadas no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 30, n. 6, p. 512-518, dez. 1996. Disponível em: <[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89101996000600004&lang=pt](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101996000600004&lang=pt)>. Acesso em: 21 fev. 2015.

WHITFORD, G. M. Toxicidade Aguda do Fluoreto. In: BUZALAF, Marília Afonso Rabelo. **Fluoretos e Saúde Bucal**. São Paulo: Santos, 2008. Cap. 4. p. 69-86.

**ANEXO**  
**INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS (URSI, 2005)**

<b>IDENTIFICAÇÃO</b>	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome _____ Local de trabalho _____ Graduação _____
País	
Idioma	
Ano de publicação	
<b>INSTITUIÇÃO SEDE DE ENSINO</b>	
<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Centro de pesquisa <input type="checkbox"/> Instituição única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições <input type="checkbox"/> Não identifica o local	
<b>TIPO DE PUBLICAÇÃO</b>	
<input type="checkbox"/> Publicação de enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área de saúde Qual?	
<b>CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO</b>	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa 1.2 Não pesquisa <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra _____ 3.2 Tamanho (n) <input type="checkbox"/> Inicial _____ <input type="checkbox"/> Final _____ 3.3 Características Idade _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos
4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não 5.4 Instrumento de medida: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não 5.5 Duração do estudo _____

	5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados _____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores _____
9. Nível de evidência	
<b>AValiação DO RIGOR METODOLÓGICO</b>	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	

**APÊNDICE**  
**SÍNTESE DO ARTIGO DA REVISÃO INTEGRATIVA**

Autores	Nome da pesquisa	Periódico de publicação	Ano de publicação, edição, volume, páginas	Detalhamento amostral
<b>Intervenção estudada</b>	<b>Resultados</b>		<b>Recomendações/conclusões</b>	

Fonte: adaptado de NEMOTO, 2014