



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE MATEMÁTICA, ESTATÍSTICA E COMPUTAÇÃO  
CIENTÍFICA

**Estudo para Modelagem e simulações  
numéricas de cânceres ligados à presença de  
flúor no organismo humano.**

Marina de Souza Ripper

Orientador: Prof. Dr. João Frederico da Costa Azevedo Meyer

2020.

## **Conteúdo**

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Variáveis</b>	<b>3</b>
2.1	Flúor e Osteócitos (F e O) . . . . .	3
2.2	Flúor e Osteoclasto (F e C) . . . . .	3
2.3	Flúor e BMSCs (F e B) . . . . .	4
2.4	Osteócitos e Osteoblasto/BMSCs (O e B) . . . . .	4
2.5	Osteócito e Osteoclasto (O e C) . . . . .	4
2.6	Osteoblasto e Osteoclasto (B e C) . . . . .	4
<b>3</b>	<b>Objetivos</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Consumo de Flúor</b>	<b>5</b>
<b>5</b>	<b>Bibliografia</b>	<b>5</b>

## 1 Introdução

Flúor é o decimo terceiro elemento mais abundante na crosta terrestre e ocorre naturalmente em fontes de água na taxa de 0,05 ppm em águas superficiais (lagos, rios, nascentes) [1] e 0,008 ppm na chuva [2]. Quando o flúor foi primeiro implementado artificialmente na água potável, a justificativa era a de uma melhoria na saúde bucal, porém hoje a discussão de que fluoretação da água (prática de adição de flúor industrial na água com o propósito de prevenção de cáries) é a responsável pela melhoria da saúde bucal está em debate, sendo que o uso de antibióticos e melhores hábitos de higiene podem ter sido fortes agentes. Japão, 97% da Europa ocidental, Índia, China e Israel não apoiam a fluoretação da água e dados da OMS mostram que as nações ocidentais que fazem a fluoretação da água e as que não fazem não apresentam diferenças na condição de cáries.

A fluoretação da água tem indicado ser então cada vez mais um método ultrapassado, ineficiente e perigoso de tratamento bucal, sendo eficiente seu uso tópico nos dentes, e sua ingestão desnecessária, porém países como Brasil e EUA continuam a fluoretar a água, e hoje nossas fontes de flúor são inúmeras e acumulam em uma alta concentração diária, provendo não somente da água de beber, mas de alimentos cozinhados na água fluoretada como mostrado em um estudo da Unicamp [3], alimentos industriais, pesticidas a base de flúor, desossamento mecânico de carnes, produtos dentários, etc.

O flúor é uma substância altamente tóxica, sendo os países de clima quente e com população afetadas por deficiências nutricionais os mais propensos à toxicidade do flúor. Dentre as consequências negativas da ingestão ou inalação de flúor estão fluorose dentária e esquelética, comprometimento cognitivo, hipotireoidismo, desordem enzimática e eletrolítica e câncer, mais especificamente osteosarcoma.

Fluorose esquelética consiste em uma doença óssea causada pela exposição prolongada e excessiva ao flúor e que pode ser difícil de distinguir de outras doenças ósseas e articulares como osteoporose por exemplo. Estudos recentes mostram que o consumo de 6mg/dia já podem causar estágios iniciais da doença, estudos da Índia e China já documentaram fluorose esquelética em níveis de flúor de 0,7 a 1,5 ppm, considerados baixos, sendo que no Estado de São Paulo, a Resolução SS-250/95, de 15/08/95, estabelece que as águas dos municípios do referido Estado devem conter 0,7 ppm e define como aceitável uma concentração entre 0,6 e 0,8 mg/L, no teor de flúor. A conexão entre osteosarcoma (câncer ósseo que ocorre principalmente na infância e adolescência) e flúor apesar de ainda incerta, tem plausibilidade biológica dado que:

- O osso é o principal local de acumulação de flúor no corpo, e principalmente durante a fase de crescimento na infância.
- Flúor em concentrações suficientes é mutagênico.
- Flúor estimula a proliferação das células responsáveis pela formação do osso, os osteoblastos, o que pode aumentar o risco das células se tornarem malignas.

Dadas as considerações, o presente estudo tem por objetivo analisar primordialmente o efeito que o flúor tem na dinâmica da formação do osso, por meio da modelagem, com objetivo de ver se a concentração do flúor sobre as células que formam o osso podem ser um precursor das consequências negativas à saúde óssea mencionadas.

## 2 Variáveis

Trataremos de 3 tipos de células que corresponderão a 3 variáveis: osteoblastos, que são células responsáveis pela formação do osso e cujas células precursoras são as BMSCs (Bone marrow stromal cells) (B); osteoclastos (C), que são responsáveis pela sua reabsorção, e por fim, osteócitos (O) que regulam a atividade dos osteoblastos e osteoclastos.

A concentração de Flúor é a quarta variável que tem um efeito dúbio de estimular ou inibir tais células.

A fim de entender o efeito do flúor em cada célula como base para a modelagem será usado como referência o estudo de 2019[4].

Para a maior parte, baixas concentrações o estudo mostrou leve efeito anabólico nas 3 células, tanto 0,5 e 4 mg/L de flúor indicaram leve ou significativos efeitos anabólicos sobre as células e demonstraram pouco efeito na taxa de apoptose. Concentrações médias de flúor (8 mg/L) estimularam a viabilidade de células do tipo osteócitos, porém inibiram células do tipo dos osteoclastos e BMSCs. Altas doses de flúor como 16 mg/L reduziam o efeito anabólico absolutamente e aumentavam significativamente a taxa de apoptose nas 3 células, porém sendo mais significativa em osteoclastos e BMSCs. Essas taxas altas mostraram uma redução da viabilidade de células do tipo osteócitos e praticamente um desaparecimento de células dos tipos osteoclastos e BMSCs, implicando que osteócitos são altamente resistentes à toxicidade do flúor.

Definições:

- A viabilidade celular, definida como o número de células saudáveis numa amostra, determina a quantidade de células (independentemente da fase em torno do ciclo celular) que estão vivas ou mortas, com base numa amostra total de células.
- Diferenciação celular é o processo pelo qual uma célula se especializa para executar uma função específica.

### 2.1 Flúor e Osteócitos (F e O)

Recentemente, osteócitos tem sido considerados como papel importante na remodelação do osso, através da produção de fatores de formação do osso e fatores relacionados a reabsorção. A viabilidade de células tipo osteócitos foi reduzida levemente (não significativamente) para 79%, 83% e 85% do nível controle quando expostas a concentração de flúor 0,001, 0,01 e 0,1 mg/L. concentrações de 0,5 a 8 mg/L tiveram baixas (não significativas) ação anabólica em viabilidade celular, enquanto que o tratamento de 16 mg/L levou a redução significativa em viabilidade celular (77% do nível controle). Quanto ao tratamento em 32 mg/L de flúor, a redução foi dramática, resultando a 6% do nível controle.

### 2.2 Flúor e Osteoclasto (F e C)

No tratamento de osteoclasto, 0,01 mg/L teve um efeito significativo na viabilidade dessas células resultando em 65% do nível controle, enquanto 0,1 a 2 mg/L, não teve efeito significativo na viabilidade dessas células. Já 4 mg/L levou a um incremento da viabilidade celular, enquanto 16 a 32 mg/L reduziu dramaticamente a viabilidade celular (fig. 1).

Osteoclastos mostraram-se mais sensíveis às variações de baixas taxas de flúor.

### **2.3 Flúor e BMSCs (F e B)**

Foi observado que, uma faixa estreita de doses de flúor levou a ação anabólica das BMSCs, e, portanto, dos osteoblastos.

As células BMSCs, tratadas com 0,001, 0,01 e 0,05 mg/L de flúor, tiveram uma leve, porém não significativa redução comparada ao grupo controle, enquanto que um aumento leve porém não significativo na viabilidade celular foi observado de 0,5 a 4 mg/L de flúor. Porém, foi observado uma declinação alta da viabilidade celular (50,07% do grupo controle) no tratamento de 8 mg/L de flúor, e praticamente um desaparecimento dessas células sob tratamento de 16 e 32 mg/L de flúor.

Então, por comparação diante da viabilidade de cada célula, demonstra-se que, BMSCs são as mais sensíveis á exposição do flúor, enquanto os osteócitos são os mais resistentes.

### **2.4 Osteócitos e Osteoblasto/BMSCs (O e B)**

- Osteócitos são sinalizadores de osteoblastos na remodelagem ossea, quanto mais eficientes os osteócitos mais eficientes são os osteoblastos.
- Osteócitos derivam de osteoblastos, quanto menor a quantidade de osteoblastos saudáveis ou vivos, menor a quantidade de osteócitos.

### **2.5 Osteócito e Osteoclasto (O e C)**

Osteócitos sinalizam os osteoclastos para que esses exerçam sua função de reabsorção do osso. A diminuição ou aumento de um acarreta o mesmo no outro.

### **2.6 Osteoblasto e Osteoclasto (B e C)**

Os osteoblastos secretam um fator estimulador de osteoclastos, a fim de realizar o processo mecânico de crescimento e consumo do osso, então o aumento/diminuição de um acarreta o aumento/diminuição do outro.

Porém, se sabe que a relação osteócito/osteoclasto é maior comparada a de osteoblasto/osteoclasto devido à sinalização dos osteócitos e osteoblastos ser mais rápida e eficiente, dada a localização dos osteócitos.

## **3 Objetivos**

O próximo passo desse estudo será modelar matematicamente e simular o comportamento dessas variáveis em um sistema não linear de equações de derivadas parciais.

## 4 Consumo de Flúor

segundo a tese [3] sabemos que:

$$\begin{aligned} A: 600\text{g} & \text{ Arroz contém } 0,8 \text{ mgF} \\ F: 400\text{g} & \text{ Arroz contém } 1,1 \text{ mgF} \\ C: 450\text{g} & \text{ Carne e Legumes contém } 0,2 \text{ mgF} \end{aligned}$$

Considerando um consumo medio de: 307,4 g/refeição e que 42% dessa é arroz, 32% feijão e 26% carne e legumes, temos:

$$\begin{aligned} & 307,4 \text{ g/refeição:} \\ & 42\% A = 129,108 \text{ g} \\ & 32\% F = 98,368 \text{ g} \\ & 26\% C = 79,924 \text{ g} \end{aligned}$$

Então:

$$\begin{aligned} A & : \frac{0,8 \cdot 129,108}{600} = 0,172144 \text{ mgF} \\ F & : \frac{1,1 \cdot 98,368}{400} = 0,2705 \text{ mgF} \\ C & : \frac{0,2 \cdot 79,924}{450} = 0,035521 \text{ mgF} \end{aligned}$$

Então por refeição o grupo de estudo consumia em média:

$$A + F + C = 0,48 \text{ mgF}/307,4\text{g}$$

Considerando o fluor no alimento, segundo a OMS 30-60% do fluor no alimento é absorvido, enquanto que da agua de beber 90% do flúor é absorvido e segundo Cerklewski[9], desse 52.6–72.7% é excretado na urina, e quando depositado nos tecidos 99% está contido no osso e dentes, porém o flúor não está irreversivelmente ligado ao osso e é mobilizado do osso através da remodelação óssea. Assumindo um consumo diário de 2L de água e a concentração de 0,6 a 0,8 mg/L mencionada anteriormente, o consumo diário seria de 1,2 a 1,6 mg/L, então só com 2 refeições e quantidade de água consumida diariamente, o consumo de fluor seria de 2,16 a 2,56 mg/L.

## 5 Bibliografia

- [1] Mahadevan TN, Meenaksy V, Mishra UC. (1986). Fluoride Cycling in Nature Through Precipitation. *Atmospheric Environment*. 20(9): 1745-1749.
- [2] Environment Canada. (1993). Inorganic Fluorides: Priority Substances List Assessment Report. Government of Canada, Ottawa.
- [3] LIMA, C. V. Alimentos Cozidos com Água ou Sal Fluoretado como Fonte de Fluoreto para Saliva e Biofilme Dental. Tese (Doutorado em Odontologia)-Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

[4] Jiang, Ningning; Guo, Fengyang; Sun, Boyao; Zhang, Xiuyun; Xu, Hui. Different Effects of Fluoride Exposure on the Three Major Bone Cell Types. *Biological Trace Element Research*, 193(1):226-233, 13 Mar 2019.

[5] Fluoride Action Network. Fluoride Action Network (FAN), c2020. Página inicial. Disponível em: <http://fluoridealert.org/> .*Acessoem* : 2020.

[6] P. Fratzl; P. Roschger; J. Eschberger; B. Abendroth and K. Klaushofer. Abnormal Bone Mineralization After Fluoride Treatment in Osteoporosis: A Small-Angle X-ray-Scattering Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 9:1541-1549, 1994.

[7] P. CHAVASSIEUX. Bone Effects of Fluoride in Animal Models In Vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*, 5:S95-S99, 1990.

[8] Everett E. T. Fluoride's effects on the formation of teeth and bones, and the influence of genetics. *J. Dent. Res.* 2011, 90, 552–560. 10.1177/0022034510384626.

[9] Florian L. Cerklewski. Fluoride bioavailability — Nutritional and clinical aspects. *Nutrition Research* 17(5):907-929, Maio 1997.