

Contribuição ao estudo da toxicologia do xilitol e do flúor

José Roberto de Magalhães BASTOS¹

Siegward Dietmar HEINTZE²

Soraia Ushirobira do PRADO³

RESUMO

Palavras-chaves: Xilitol, flúor, toxicologia.

A cárie dentária é uma doença infecto-contagiosa que exige a presença de três elos fundamentais para seu desenvolvimento: um hospedeiro susceptível, uma dieta cariogênica e a presença de microorganismos específicos como o *S. mutans*. Estudo com flúor e xilitol pretendem impedir a colonização bacteriana precoce na cavidade bucal, mas é preciso conhecer bem esses dois elementos, principalmente quanto à sua toxicidade. O xilitol é um substituto não cariogênico do açúcar e encontra-se em frutas e legumes e é também sintetizado pelo próprio organismo humano. O flúor é um elemento químico pertencente à família dos halogênicos e o seu uso é uma importante estratégia para reduzir a cárie, pois a sua presença promove e acelera a remineralização da estrutura dental. Este trabalho tem como objetivo contribuir com o estudo da toxicologia do xilitol e do flúor. Nas conclusões, os autores estabelecem que o uso do xilitol e do flúor só é tóxico quando em doses elevadas.

¹ Professor Titular do Depto. de Odontopediatria, Ortodontia e Saúde Coletiva – FOB/USP, Bauru, SP.

² Pesquisador Liechtenstein.

³ Especialista em Odontologia em Saúde Coletiva pela FOB/USP, Bauru, SP.

OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é contribuir com o estudo da toxicologia do xilitol e do flúor.

XILITOL

O xilitol é um substituto não cariogênico do açúcar, encontrando-se em frutas (morango, ameixa, framboesa) e em legumes (alface, cogumelo, couve-flor). É também sintetizado pelo próprio organismo humano, no qual é um metabólico normal do desvio glucoronato-pentose-fosfato do ciclo de Krebs. É estimado que o organismo humano forma entre cinco e quinze gramas de xilitol por dia (Touster, 1974; Washúttl et al., 1973). Na produção industrial, o xilitol é extraído da bétula e da casca de coco.

O xilitol é utilizado na preparação de alimentos (por exemplo: chiclete, bala, chocolate), em produtos cosméticos e farmacêuticos (por exemplo: comprimidos de vitaminas, balas contra tosse, dentifrícios) em mais de quarenta países, inclusive no Brasil. Já em 1963, o xilitol foi aprovado para o uso em alimentos pela Federação Dental Americana, que concluiu, no seu relatório, que o xilitol não acrescenta nenhum risco significativo à saúde humana e tem um perfil semelhante ao sorbitol, ao manitol e à lactose (Office, 1986). O que impede o uso amplo do xilitol é o alto preço, quase dez vezes mais caro do que o da sacarose.

EFEITOS COLATERAIS DIARRÉIA OSMÓTICA

Como o xilitol é fermentado pela microbiota intestinal, a

ingestão em grandes quantidades pode causar diarreia osmótica e um desconforto abdominal (Newbrun, 1989). Os produtos finais desse metabolismo são o hidrogênio molecular e o metano, que são eliminados através do sangue e dos pulmões durante a respiração. Entretanto, a absorção do xilitol é lenta e incompleta, porém maior do que a do sorbitol ou manitol. Portanto, a diarreia osmótica é menos severa do que no caso do sorbitol. Muitas pessoas, podem se adaptar à ingestão de xilitol até 750mg/kg/dia. A diarreia ou fezes moles têm um relacionamento direto com o consumo elevado de refrigerantes adoçados com xilitol sendo menos provável com produtos sólidos. Nos estudos clássicos de Turku, Finlândia, nos anos 70, os participantes (13 a 55 anos de idade) receberam somente produtos nos quais a sacarose foi substituída pelo xilitol e apenas uma das 52 pessoas teve que sair do estudo durante o período de 2 anos, por causa de diarreia osmótica (Makinen & Scheinin, 1976a). As pessoas ingeriram, em média, 50 gramas de xilitol por dia. A incidência de diarreia temporária ou flatulência foi em média de 1,2 por pessoa, por mês, embora os sintomas diminuíssem durante o estudo, mas não desaparecendo totalmente. A diminuição ocorreu principalmente no primeiro mês. Quando foram comparados os primeiros oito meses com os últimos oito meses do estudo, observou-se que a incidência dos sintomas caiu para um quarto (2,25 para 0,5 por pessoa por mês). Não foi constatada uma correlação óbvia entre a quantidade de xilitol e a frequência da diarreia. Houve pessoas que tomaram 200 gramas

de xilitol por dia e tiveram diarreia em alguns dias, enquanto a mesma quantidade ou mais (até 400 gramas) não causou sintomas de diarreia em outros dias (Makinen & Scheinin, 1976a). Num outro estudo realizado junto com a OMS na Hungria, nos anos de 80, nenhuma das 399 crianças, de 6 a 12 anos de idade, que tomou 14 a 20 gramas de xilitol por dia, teve diarreia durante os três anos de estudo (Banóczy et al., 1985). Até 200 gramas de xilitol por dia pode ser tolerado pelo organismo (Dubach et al., 1969). No estudo com a chupeta terapêutica, serão usados 250mg de xilitol por dia. Segundo os resultados dos estudos mencionados, a incidência do sintoma diarreia causado pelo xilitol foi muito baixa. No estudo piloto com o comprimido Fludent®, que contém 159mg de xilitol, nenhuma das 75 crianças do grupo teste teve diarreia ou fezes moles durante o estudo que demorou 8 meses. Como bebês e pequenas crianças sofrem frequentemente de diarreia causada por outros motivos, principalmente por bactérias ou vírus intestinais, será difícil distinguir a causa original.

CANCEROGENICIDADE

Os estudos do Huntington Research Center na Inglaterra indicaram que ratos que comeram uma dieta que continha 10-20% xilitol apresentaram mais casos de cálculos renais, hiperplasias epiteliais e neoplasmas da bexiga comparados com o grupo controle (Bär & Ritzel, 1985). O xilitol pode ser transformado para oxalato que pode se acumular nos rins e formar cristais de oxalato de cálcio. Mas esses cálculos renais e até neoplasmas da

bexiga nos animais estão relacionados com uma ingestão muito alta do xilitol que provoca grandes perturbações no metabolismo. Nesse contexto, o xilitol não é considerado como uma substância cancerogênica, mas como promotor de tumores. Essas altas concentrações de xilitol não são realísticas para o ser humano. Um adulto de 70kg de peso deveria consumir meio quilo de xilitol por dia substituindo 20% da dieta diária pelo xilitol. Além disso, os seres humanos produzem menos oxalato originado do xilitol do que os animais. As pessoas que consomem quantidades não exageradas de xilitol não estão em risco de desenvolver nem tumores de bexiga (Roe, 1984), nem cálculos renais controle (Bär & Ritzel, 1985). Também não foi comprovado que o xilitol pode provocar atividades mutagênicas (Batzinger et al., 1977).

OUTROS EFEITOS

Nos estudos de Turku, além do grupo do xilitol, havia um grupo que somente recebeu produtos com sacarose e um outro que recebeu produtos com frutose. Quando foram comparados vários parâmetros, não foram encontradas diferenças entre os grupos, com respeito ao

- teor de colesterol e triglicerídios no soro (Huttunen et al., 1976);
- teor de insulina, urato, lactato e piruvato no soro (Huttunen et al., 1976);
- teor de urato na urina (Huttunen et al., 1976);
- teor de cálcio, magnésio, potássio e sódio no soro (Mäkinen & Scheinin, 1976b);
- teor de fosfatases ácidas e inorgânicas, transaminases,

ácidos aminados, lactato- dehidrogenase, bilirubina e ascorbatos no soro (Mäkinen & Scheinin, 1976b);

- peso das pessoas (Mäkinen & Scheinin, 1976b).

FLÚOR

O flúor é um elemento químico pertencente à família dos halogênios, composta por flúor, cloro, bromo e iodo. Seu símbolo é F, tem peso atômico 19,0 e nº atômico 9. No estado natural, é um gás, muito levemente amarelado ou amarelo-esverdeado, porém não existe em estado livre na natureza. Seu ponto de ebulição é -188°C , seu ponto de fusão é de -223°C e possui odor desagradável. Seu derivado inorgânico mais comum é o fluoreto de sódio (NaF) que, quando em solução, é insípido, inodor e incolor.

Quase todos os alimentos contém pelo menos uma pequena quantidade de flúor (Muhler, 1970; Siebert & Trautner, 1985). Algumas plantas e cereais, como inhame, mandioca, soja, arroz, cevada, folhas de chá (preto e verde), podem conter um relativo alto teor de flúor - entre 2 e 400mg F/kg em peso seco - (WHO, 1986) que pode ser também o resultado de uma contaminação por meio de agrotóxicos que contêm flúor (WHO, 1984). Alguns peixes acumulam muito flúor no osso e na pele, logo, se o consumidor os come com osso e pele, como é o caso de sardinhas e camarões, a ingestão de flúor pode ser alta.

O flúor natural encontra-se também em concentrações variáveis em águas minerais, em poços e em outras fontes.

ENVENENAMENTO AGUDO

A dose letal de flúor pode ser resultante de envenenamentos agudos, gerados pela sua ingestão, nas intenções suicidas ou criminosas, ou pelo fato de que o flúor cristalino é confundido com fermento, bicarbonato de sódio, leite em pó ou sal de cozinha. Ano após ano, as centrais de envenenamento americanas registram cerca de 4.000 a 5.000 casos de envenenamento e muitos desses casos estão relacionados com a ingestão de flúor. A quantidade deve ser certamente maior, pois esses centros atendem apenas cerca da metade da população americana. Em 90% dos casos, são afetadas crianças abaixo de seis anos, freqüentemente tendo a ingestão excessiva de comprimidos de flúor como causa. Os sintomas de envenenamento agudo por flúor são: um fluxo salivar aumentado, náusea, vômitos, diarréias, assim como hiperexcitação dos nervos e da musculatura; o centro respiratório é excitado em primeiro lugar e atenuado mais tarde. A morte chega pela paralisação da respiração ou da falha do coração (Estler, 1980).

Segundo a literatura especializada, a dose letal para uso de fluoreto de sódio ingerido, para um adulto com o peso de 70kg, é de 5 gramas (Bhussry et al., 1970). Decorrente do fato de que o fluoreto de sódio é composto por 45,2% de flúor, temos, então, uma quantidade de 32mg F/kg de peso. Com relação a crianças, têm-se que calcular, porém, valores consideravelmente mais baixos. Quanto ao envenenamento por flúor em crianças, uma dose possivelmente letal seria

qualquer número acima de 5mg F/kg de peso (Whitford & Ekstrand, 1988). A dose considerada letal seria 4 vezes maior, ou seja, 20mg F/kg de peso. A dose considerada seguramente tolerada (DST) tem sido descrita por outros autores, entretanto, como 8-16mg F/kg de peso (Heifetz & Horowitz, 1984). A dose certamente letal (DCL) seria, então, quatro vezes maior, da ordem de 32-64mg F/kg de peso.

EFEITOS CRÔNICOS

Muito mais freqüente do que os efeitos agudos é, porém, o surgimento de efeitos crônicos. Se a concentração de flúor nos fluídos teciduais for dez vezes maior do que no soro, o flúor pode agir como inibidor de enzimas (Buddecke, 1981). Através da ligação aos íons metálicos, surge a inibição de uma série de enzimas que dependem dos metais e, principalmente durante a fase de crescimento, tem sido comprovado um efeito nocivo às células.

Cerca de 90% do flúor ingerido são absorvidos no estômago e 10%, no intestino. A retenção de flúor é dependente da idade. Os bebês acumulam mais de 50% de flúor que é introduzido através da alimentação (Ekstrand et al., 1984). Em crianças de 3-4 anos de idade de regiões com água fluoretada, apenas 15% do flúor são assimilados pelo corpo, enquanto, em adultos, a eliminação do flúor equipara-se praticamente à sua assimilação (Maheshwari et al., 1984). Durante a fase de crescimento, relativamente muito flúor é armazenado no osso. Na vida intra-uterina,

no esqueleto de um feto, acumula-se uma quantidade considerável de flúor, mesmo em regiões com baixo teor de flúor na água (0,18ppm) (Schraad et al., 1984). Dentro de condições normais, a metade do flúor assimilado no osso é armazenada, a outra metade é eliminada pela urina (Ekstrand et al., 1978). Ele não se liga irreversivelmente aos ossos, porém, lentamente, mas continuamente, é desmobilizado. Isso pode ser demonstrado em pessoas que se mudaram de uma região com água fluoretada para

uma região com um baixo teor de flúor na água: por um longo tempo, apresentam um alto teor de flúor na urina, que é um indicador sensível de acumulação de flúor no corpo (Hodge et al., 1970).

Um bebê de seis meses, com um peso médio de 6,6kg e que ingere 0,25mg de flúor por dia, teria uma ingestão de 0,038mg de flúor/kg. A retenção de flúor nessa faixa etária é 95% o que significaria que 0,036mg flúor/kg fica no organismo do bebê. Esse número cai para 0,025 mg/kg quando a criança tem um ano de idade (Tabela 1).

Tabela 1 – Ingestão de flúor e sua retenção no organismo

Idade	Peso	Ingestão de Flúor		Retenção	
		mg F	(mg F/kg)	%	(mg F/kg)
6	6,6	0,25	0,038	95	0,036
7	6,9	0,25	0,036	95	0,034
8	7,1	0,25	0,035	94	0,033
9	7,5	0,25	0,033	93	0,031
10	7,9	0,25	0,032	93	0,030
11	8,0	0,25	0,031	92	0,028
12	9,2	0,25	0,027	92	0,025
24	10,2	0,25	0,024	87	0,021
36	10,8	0,25	0,019	82	0,016

No entanto, esses números da tabela devem ser duplicados ou triplicados, porque se tem que levar em consideração a ingestão de flúor que vem da dieta e da água (mesmo água com pouco flúor). Vários autores calcularam o flúor derivado da dieta entre 0,2 e 0,5mg (Bergmann & Bergmann, 1987; Schamschula et al., 1988; Siebert & Trautner, 1985).

FLUOROSE DENTÁRIA

Como os ameloblastos são tidos como muito sensíveis durante a fase de mineralização dos den-

tes, certas enzimas dessas células são danificadas, a síntese diminui, o que leva a uma hipomineralização do esmalte do dente, conhecida com o nome de fluorose dentária. Na etiologia da fluorose, são discutidos também outros efeitos patogênicos, por exemplo, perturbações na regulação do metabolismo do cálcio. Os mecanismos exatos para tal ainda não foram completamente esclarecidos (Fejerskov et al., 1990). Mas essa alteração do esmalte envolve somente um prejuízo estético na aparência dos dentes, principalmente dos anteriores. Esse quadro clínico não tem nada a ver com perturbações

do metabolismo sistêmico do organismo. Como o flúor se encontra hoje em muitos produtos (dentifrício, água fluoretada, alimentos feitos com água fluoretada, sal fluoretado, etc.), a prevalência da fluorose dental de uma população definida chega a estar entre 20 e 40 (Clark, 1994).

FLUOROSE ESQUELÉTICA

Como os dentes, os ossos são muito sensíveis à superdosagem de flúor. A fluorose esquelética foi observada pela primeira vez em trabalhadores que respiravam pó de criolita por um longo período de tempo. Aqui resulta sempre em um aumento da massa óssea (osteosclerose). Casos leves começam com parestesias e dores vagas nas articulações do pé e da mão. Casos complicados de fluorose esquelética foram observados em em uma região endêmica de fluorose na Índia e na África do Sul, nas quais o teor natural de flúor da água potável estava entre 20 a 80mg F/l (Bhussry et al., 1970). Após décadas, tais altos teores permanentes produzem fortes alterações no esqueleto. A cortical endurece e se condensa. Sob certas circunstâncias, as articulações ficam enrijecidas, a coluna vertebral anquilosa, o paciente fica aleijado e, finalmente, não pode mais se movimentar. Além disso, por causa do estreitamento do canal da coluna, os nervos espinhais podem ser prejudicados, o que causa insensibilidade em várias partes do organismo. Uma fluorose esquelética, clinicamente comprovada, surge quando o teor de flúor na água está acima de 8mg F/l. Entre 4 e 8mg F/l, podem-se

comprovar no raio-X surgimentos isolados de fluorose, que se apresentam porém muito leves e de pouco significado. Segundo a fórmula de Calagan & Vermillion, uma criança de seis meses, com 6,6kg, que vive numa comunidade com 4ppm de flúor na água, teria uma ingestão, por dia, de 0,6mg de flúor (0,09mg de flúor/kg), 2,4 vezes mais do que quando a criança ingere 0,25mg de flúor do granulado utilizado em uma chupeta terapêutica (0,038mg de flúor/kg) (Tabela 1).

EFEITO CARCINOGENICO

Em muitos estudos epidemiológicos nos quais foram investigadas as relações entre a frequência de qualquer tipo de câncer (inclusive câncer de estômago) e a ingestão de flúor, realizados no mundo inteiro e que abrangem alguns milhões de pessoas, nenhum indício entre a ingestão de flúor e o câncer foi encontrado (Chilvers, 1982; Chilvers, 1983; Cook-Monzaffari et al., 1981; Erickson, 1978; Kinlen, 1975; Kinlen et al., 1980; Richards & Ford, 1979; Strubelt, 1985).

EFEITO MUTAGÊNICO

Possíveis efeitos do flúor que poderiam mudar o sistema genético foram investigados com métodos distintos. Experimentos com animais, com os quais foi utilizada uma concentração de flúor de 50 até 100ppm acima de um período de seis semanas, assim como pesquisas em diferentes cepas de salmonelas não indicaram nenhuma mudança mutagênica (Martin et al., 1979). Estudos "in vitro" em linfócitos e fibroblastos humanos assim como em células de ovo de hamsters

demonstraram, ao contrário, um resultado positivo, ou seja, uma mudança mutagênica (Aardema et al., 1989). As doses de flúor oscilaram, porém, entre 20 e 2.000mg/l; a concentração normal de flúor no plasma constava, ao contrário, apenas entre 0,02 e 0,06mg/l. Como para os seres humanos a concentração letal de flúor no plasma está entre 6,6 e 16mg/l, a dose letal é alcançada antes de se constatar efeitos tóxicos para os genes. Outros estudos atribuem ao flúor até um efeito antimutagênico (Obe & Slacik-Erben, 1973).

OUTROS EFEITOS

Algumas pesquisas relatam que o flúor é potencialmente alergênico. Todas as alergias surgem, porém, apenas quando há concentrações altas (15mg NaF) e apenas em casos isolados; interações psicogênicas devem ser excluídas (Schkesinger, 1970).

Outras doenças, mesmo em regiões com alto teor de flúor, não foram mais altas do que em regiões sem fluoretação da água: artroses/artrites, síndrome de Down, hipertensão sanguínea, catarata, doenças da tireóide, doenças cardiovasculares, doenças do ouvido, fraturas ósseas, cálculos renais, cálculos da vesícula, mudanças de elementos sanguíneos (hemoglobina, hematócrito, eritrócitos, leucócitos, cálcio do sangue, etc.) albuminúria e glicosúria.

CONCLUSÕES

XILITOL:

1. O xilitol não acrescenta risco significativo à saúde humana.
2. O xilitol tem um perfil seme-

lhante ao sorbitol, ao manitol e à lactose.

3. O xilitol, em grandes quantidades, pode causar diarreia osmótica, só que é menos severa que no caso do sorbitol.

4. Não foi constada uma correlação óbvia entre a quantidade de xilitol e a frequência da diarreia.

FLÚOR:

5. Nos envenenamentos agudos por flúor, 90% dos casos pertencem às crianças abaixo de seis anos, sendo a causa a ingestão excessiva de comprimidos de flúor.

6. A dose letal para adulto com peso de 70kg é de cinco gramas.

7. A dose possivelmente letal para crianças é acima de 5mg de íon flúor/kg de peso

8. Efeitos crônicos são mais frequentes do que efeitos agudos.

9. Se a concentração de flúor nos fluidos teciduais for dez vezes maior do que no soro, o flúor pode agir como inibidor de enzimas.

10. Nenhum indício entre a ingestão de flúor e o câncer foi encontrado.

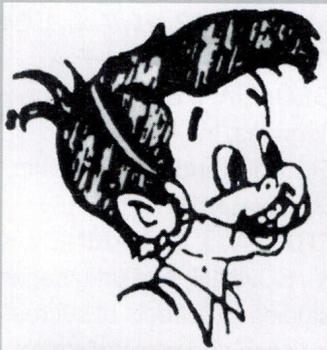
11. Os estudos realizados não indicaram nenhuma mudança mutagênica.

12. O flúor é potencialmente alergênico surgindo apenas quando há concentrações altas (15mg NaF).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 AARDEMA, M. J., LEBOEUF, R. A., GIBSON, D. P. Sodium fluoride-induced chromosome aberrations in different stages of the cell cycle : a proposed mechanism. **Mutat. Res.**, n. 223, p.191-203, 1989.
- 02 BÁNÓCZY, J. et al. Collaborative WHO xylitol fiels studies in Hungary. II. general background and control od the dietary regimen. **Acta Odontol. Scand.**, v. 43, p. 349-357, 1985.
- 03 BÄR, A. RITZEL, G. Xylitol and oxalate : metabolic studies in animals and man. **Int. J. Vit. Nutrit. Res.**, v. 55, p. 1-152, 1985. Suppl. 28.
- 04 BATZINGER, R. P., SYL, BUEDING, E. Saccharin and other sweeteners. **Science**, v. 198, p. 988-989, 1977.
- 05 BERGMANN, K. E., BERGMANN, R. L. Fluorid als ein Nahrungsfaktor. **Zahnärztl Mitt**, v. 77, p. 2544-2551, 1987.
- 06 BHUSSRY, B. R. et al. Toxic effects of larger doses of fluoride. In: **WHO** (Ed.). Fluorides and human health. Geneva, 1970. p. 225-271.
- 07 BUDDECKE, E. **Biochemische Grundlagen der Zahnmedizin**. Berlin : W. de Gruyter, 1981.
- 08 CHILVERS, C. Cancer mortality by side and fluoridation of water supplies. **J. Epid. Comm. Hlth.**, v. 36, p. 237, 1982.
- 09 CHILVERS, C. Cancer mortality and fluoridation of water supplies in 35 US cities. **In J. Epid.**, v. 12, p.397-404, 1983.
- 10 CLARK, D. C. Trends in prevalence of dental fluorosis in North America. **Comm. Dent. Oral Epidemiol.**, v. 22, p. 148-152, 1994.
- 11 COOK-MOZAFFARI, P., BULUSU, C., DOLL, R. Fluoridation of water supplies and cancer mortality II : a search for an effect for an effect in the U.K. on risk of death from cancer. **J. Epid. Comm. Hlth.**, v. 35, p. 227-232, 1981.
- 12 DUBACH, U.C., FEINER, E., FORGÓ, I. Orale Verträglichkeit von Xylit be stoffwechselgesunden Probanden. **Schweiz. Med. Wschr.**, v. 99, p.190-194, 1969.
- 13 EKSTRAND, J., EHRNEBO, M., BORÉUS, L. O. Fluoride bioavailability after intravenous and oral administration : importance of renal clearance and urine flow. **Clin. Pharmacol. The.**, v. 23, p. 329-337, 1978.
- 14 EKSTRAND, J., HARDELL, L. I., SPAK, C. J. Fluoride balance studies on infants in a 1-ppm-water-fluoride area. **Caries Res.**, v. 18, p. 87-92, 1984.
- 15 ERICKSON, J. D. Mortality in selected cities with fluoridated and non-fluoridated water supplies. **New Engl. J. Med.**, p. 1112-1126, 1978.
- 16 ESTLER, C. J. **Pharmakologie für Zahnmediziner**. Stuttgart : Schattauer, 1980.
- 17 FEJERSKOV, O., MANJI, F., BAEUM, V. The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. **J. Dent. Res.**, v. 69, p. 692-700, 1990. Spec. Iss.
- 18 GALAGAN, D.J., VERMILLION, J. R. Determining optimum fluoride concentrations. **Publ Health Rep.**, v.72, p. 491-493, 1957.
- 19 HEIFETZ, S. B., HOROWITZ, H. S. The amounts of fluoride in current fluoride therapies : safety considerations for children. **J. Dent. Children**, v. 51, p. 257-269, July/Aug. 1984.
- 20 HODGE, H. C., SMITH, F. A., GEDALIA, I. Excretion of fluorides. In : **WHO** (Ed.): Fluorides and human health. Geneva, 1970. p. 141-161.
- 21 HUTTUNEN, J. K., MÄKINEN, K. K., SCHNIN, A.. Turku sugar studies XI. Effects of sucrose, fructose and xylitol diets on

- glucose, lipid and urate metabolism. **Acta Odontol. Scand.**, v. 34, p. 345-351, 1976.
- 22 KINLEN, L. Cancer incidence in relation to fluoride level in water supplies. **Br. Dent. J.**, v. 138, p. 221-241, 1975.
- 23 KINLEN, L., CLARK, C. A., DOLL, R. Fluoridation and cancer. **Lancet**, v. 26, p. 119, July 1980.
- 24 LEHMANN, R. R. **Ökologie der Mundhöhle**. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 1991.
- 25 MAHESHWARI, U. R. et al. Relation of serum and urinary fluoride levels to fluoride intake in healthy men. **Proc. West Pharmacol. Soc.**, v. 27, p. 469-473, 1984.
- 26 MÄKINEN, K. K., SCHEININ, A. Turku sugar studies VI. The administration of the trial and the control of the dietary regimen. **Acta Odontol. Scand.**, v. 34, p. 217-239, 1976a.
- 27 MÄKINEN, K. K., SCHEININ, A. Turku sugar studies XIII. Effect of diet on certain clinico-chemical values of serum. **Acta Odontol. Scand.**, v. 34, 1976b.
- 28 MARTIN, G. R. et al. Lack of cytogenetic effects in mice or mutations in salmonelle receiving sodium fluoride. **Mutat. Res.**, v. 66, p. 159-167, 1979.
- 29 MUHLER, J. C. Ingestion from foods. In: **WHO** (Ed.). Fluorides and human health. Geneva, 1970. p. 32-40.
- 30 NEWBRUN, E. **Cariology**. Chicago : Quintessence, 1989.
- 31 OBE, G., SLACIK-ERBEN, R. Suppressive activity by fluoride on the induction of chromosome aberrations in human cells with alkylating agents in vitro. **Mutat. Res.**, v. 19, p. 369-371, 1973.
- 32 OFFICE, L. S. R. Health aspects of sugar alcohols and lactose. [S.l. : s.n.], 1986.
- 33 RICHARDS, G. A., FORD, J. M. Cancer mortality in selected New South Wales localities with fluoridated and non-fluoridated water supplies. **Med. J. Austr.**, v. 2, p. 521-523, 1979.
- 34 ROE, F. J. C. Perspective in carbohydrate toxicology with special reference to carcinogenicity. **Swed Dent. J.**, v. 8, p. 99-111, 1984.
- 35 SCHAMSCHULA, R. G. et al. The fluoride content of selected foods in relation to the fluoride concentration of water. **Acta Physiol. Hung.**, v. 72, p. 217-227, 1988.
- 36 SCHKESINGER, E. R. Health studies in areas of the USA with controlled water fluoridation. In: **WHO** (Ed.). Fluorides and human health. Geneva, 1970. p. 305-310.
- 37 SCHRAAD, F. J. et al. Die Accretion von Fluorid im Skelett während der Foetalperiode. **Dtsch Zahnärztl Z.**, v. 39, p. 965-967, 1984.
- 38 SIEBERT, G., TRAUTNER, K. Fluoride content of selected human food, pet food and related materials. **Zeitschrift für Ernährungswissenschaft.**, v. 24, p. 53-66, 1985.
- 39 STRUBELT, O. Die Toxizität der Fluoride. **Dtsch Med Wschr.**, v. 110, p. 730-736, 1985.
- 40 TOUSTER, O. The metabolism of polyols. In: SIPPLE, H. L., McNutt, K. W. (Ed.). **Sugars in nutrition**. New York : Academic Press, 1974. p. 229-239.
- 41 WASHÜTTL, J., RIEDERER, P., BANCHER, E. A qualitative and quantitative study of sugar-alcohols in several foods. **J. Food Sci.**, v. 38, p. 1262-1263, 1973.
- 42 WHITFORD, G. M., EKSTRAND, J. Fluoride toxicity. In: EKSTRAND, J., FEJERSKOV, O., SILVERSTONE, L. M. (Ed.). **Fluoride in dentistry**. Copenhagen : Munksgaard, 1988. p.171-189.
- 43 WHO. **Fluoride and fluorides**. Geneva, 1984.
- 44 WHO. **Appropriate use of fluorides for human health**. Geneva, 1986.



ORTODONTIA E ORTOPEDIA FACIAL

Dra Denise M. K. de Souza Campos

CRO 916 - Ortodontia

Profª da UFES - Mestrado Ortodontia - UNICAMP

Membro da Sociedade dos Ortonodontistas - ES (SOES)

Av. Nossa Senhora da Penha, 570, s/806 - Ed. Centro da Praia
Praia do Canto - Vitória - ES - CEP 29055-130 Tel.: (27) 225-0488 / 225-0236