

---

CESAR ANTONIO BIAZIO SANCHES

MÉTODOS PARA EXPRESSAR A EXCREÇÃO URINÁRIA DO FLÚOR COMO  
INDICADOR DE EXPOSIÇÃO

Tese apresentada no Curso de Pós-Graduação em Biologia e Patologia Buco-Dental, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do Grau de MESTRE EM CIÊNCIAS.

Sa55m

13369/BC

Piracicaba - SP

1990

---

*Este resumo foi  
radicalmente corrigido  
e reformado segundo  
Piracicaba, 06 de maio de 1991  
Jaime*

CESAR ANTONIO BIAZIO SANCHES

MÉTODOS PARA EXPRESSAR A EXCREÇÃO URINÁRIA DO FLÚOR COMO  
INDICADOR DE EXPOSIÇÃO

Tese apresentada no Curso de Pós-Graduação em Biologia e Patologia Buco-Dental, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do Grau de MESTRE EM CIÊNCIAS.

Orientador: Prof. Dr. JAIME APARECIDO CURY

*30/19/102539*

Piracicaba - SP

1990

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

Ao meu avô MOISÉS, "in memoriam",  
pela lição de vida.

Aos meus pais, pela vida  
dedicada a formação dos  
filhos.

A minha esposa ANA, sempre dedi\_  
cando o apoio, compreensão e  
amor, necessários à conquista  
dos objetivos, que somemos as  
forças na formação dos nossos  
filhos RODRIGO e BRUNO.

Ao Prof. Dr. JAIME APARECIDO CURY, pela valiosa colaboração para o desenvolvimento deste trabalho e, principalmente para a minha formação científica, meu reconhecimento e gratidão

## AGRADECIMENTOS

A PREVLAB, nas pessoas dos Médicos, Srs. **ALCIONE MOYA APRILANTE**, **SIDNEY ARCIFA** e dos Srs. **CELSO DE ALMEIDA MENDONÇA** e **JOSÉ GERALDO FERREIRA**, por todo apoio, incentivo e estímulo desde o início da minha carreira profissional, e sobretudo, pela amizade.

Ao Dr. **ERLO ROTH**, pela grande oportunidade de minha vida, e sobretudo, pelo estímulo, apoio e amizade.

Ao Prof. Dr. **CELSO PAULINO DA COSTA**, pela contribuição e estímulo à minha formação científica, e sobretudo pela amizade.

Ao Prof. Dr. **PEDRO BERTOLINI**, pela grande contribuição quando ingressei neste curso de Pós-Graduação.

Aos Técnicos do Laboratório de Bioquímica Oral da FOP, Sra. **MARIZA DE JESUS CARLOS SOARES** e Sr. **WALDOMIRO VIEIRA FILHO**, pela inestimável colaboração nas dosagens de flúor.

Aos funcionários do Laboratório de Patologia Clínica PREVLAB, **ANTONIO DE PÁDUA OLIVEIRA**, **CARLOS ALBERTO MENUZZO**, **EDEMARA APARECIDA TREVISAN**, **LEILA AP. DA SILVA CAETANO**, **MARIA ANGÉLICA BIAZIO SANCHES**, **MARIA ELIANA APOLINÁRIO OLIVEIRA**, **NORMA APARECIDA GIUSTI**, **POLINÉRCIO CASARINI DE SOUZA**, **REGINA CLAUDIA E. VIEIRA**, **SUELI MARIA C. BUZO GAVA**, pela valiosa colaboração.

Ao Cirurgião Dentista **ANTONIO LUIZ RODRIGUES JR.**, Professor de Bioestatística e Metodologia Científica da UNESP - Araraquara, pela inestimável colaboração nos estudos estatísticos.

Ao Dr. PAULO SHIGUERU SAIKI, pela colaboração na realização dos gráficos.

Ao Sr. IVES ANTONIO CORAZZA, do Centro de Processamento de Dados, pelo excelente trabalho de digitação.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho.

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO . . . . .	2
REVISÃO DA LITERATURA. . . . .	5
1 - Metabolismo do flúor . . . . .	5
1.1 - Fontes de exposição. . . . .	6
1.2 - Excreção . . . . .	8
2 - Metodos de expressar excreção de substâncias na urina. . . . .	14
2.1 - Geral. . . . .	14
2.2 - Flúor. . . . .	16
MATERIAL E MÉTODOS . . . . .	21
1 - Amostras . . . . .	21
2 - Metodos. . . . .	22
2.1 - Coleta das amostras. . . . .	22
2.2 - Determinação da densidade. . . . .	22
2.3 - Determinação da creatinina na urina. . . . .	23
2.4 - Determinação do íon flúor. . . . .	23
3 - Cálculo da concentração de flúor corrigida pela densidade da urina . . . . .	24
4 - Cálculo da taxa de excreção do flúor expressa por gramo de creatinina. . . . .	24
RESULTADOS . . . . .	26
1 - Grupo P - região de água fluoretada. . . . .	26
2 - Grupo L - região sem água fluoretada . . . . .	29
3 - Grupo E. . . . .	32
DISCUSSÃO. . . . .	36
1 - Grupo P. . . . .	36
2 - Grupo L. . . . .	39
3 - Grupo E. . . . .	40
CONCLUSÕES . . . . .	44
RESUMO . . . . .	46
SUMMARY. . . . .	48
BIBLIOGRAFIA . . . . .	50

## INTRODUÇÃO

## INTRODUÇÃO

O flúor\* tem sido muito empregado na prevenção da cárie dental. No passado, a única fonte significativa para controle de cárie dental era a água fluoretada, entretanto no presente o flúor tem sido também utilizado na forma de dentifrícios fluoretados, bochechos e aplicações tópicas.

Vários pesquisadores discutem a toxicidade deste elemento tanto no uso odontológico como em exposições ambientais naturais ou industriais (KALTREIDER<sup>29</sup> et alii, 1972, SEKI<sup>37</sup> et alii, 1981, BROWN<sup>5</sup>, 1965).

A intoxicação pelo flúor é em geral crônica, causada por absorção de fluoretos além dos limites considerados normais (SEKI<sup>37</sup> et alii, 1981).

O controle biológico de exposição ao flúor é feito através da determinação da concentração urinária em amostra de urina parcial (NIOSH<sup>39</sup>, 1984), por ser a coleta de urina de 24 horas impraticável em trabalhadores industriais. Este método tem sido demonstrado ser também prático para avaliar parâmetros do metabolismo do flúor, pois, observa-se uma relação de 1:1 entre a concentração de íon flúor na água de abastecimento público e a encontrada na urina (HODGE<sup>22</sup> et alii, 1972). Ocorre que as concentrações dos solutos em amostras parciais de urina estão expostas a variações devido a ingestão de líquidos, o que vem a comprometer

---

\*Térmo genérico para definir as formas: iônica (íon flúor, fluoreto) ionizável e não ionizável do elemento flúor.

a interpretação dos resultados (ONG<sup>25</sup> et alii, 1985). Neste sentido procurou-se estabelecer parâmetros com os quais se corrigissem os resultados obtidos nessas amostras. Inicialmente LEVINE & FAHY<sup>28</sup>, 1945, sugeriram que os valores obtidos em amostras parciais fossem corrigidos para a densidade de 1,024, enquanto BUCHWALD<sup>6</sup>, 1964, sugere que se faça a correção para a densidade de 1,016 e HIRANO<sup>21</sup> et alii, 1984 sugerem que a correção seja feita para a densidade de 1,020.

Outra forma de expressar a excreção urinária de uma maneira que haja a compensação das oscilações causadas pela maior ou menor diluição da urina utilizada por alguns pesquisadores é o teor de substância por grama de creatinina.

A creatinina é uma substância produzida a partir da hidrólise da creatina muscular, e que nos indivíduos sadios e em condições normais é excretada em quase 100%, e de uma maneira constante. Se a amostra de urina for concentrada ou diluída, a creatinina irá variar proporcionalmente (DOOLAND & CARR<sup>14</sup>, 1985).

Neste trabalho procuramos avaliar e comparar as taxas de flúor na urina: em mg/l corrigidas para a densidade de 1,024, em mg/g de creatinina e em mg/l (sem correção), como indicadores de exposição em região de água fluoretada, em região sem fluoretação de água e em trabalhadores expostos.

REVISÃO DA LITERATURA

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1 - METABOLISMO DO FLUOR

O metabolismo do flúor tem grande importância em Odontologia. A questão da segurança da fluoretação da água de abastecimento público como medida de saúde pública e o uso de outras fontes desse elemento para reduzir a cárie dental podem ser efetivamente respondidos através do conhecimento da quantidade de flúor ingerida, absorvida, armazenada e excretada.

O flúor está amplamente espalhado pela natureza sendo que a ingestão pela água fluoretada constitui-se na principal fonte de aproveitamento.

A maioria dos fluoretos ingeridos são absorvidos e transportados no organismo e subsequentemente excretados como ion flúor. O flúor é rapidamente absorvido via inalação, ingestão ou através da pele. O excesso de flúor é excretado pelos rins ou incorporado aos ossos, onde há um equilíbrio dinâmico com o flúor plasmático, e continua a acumular com a idade (BROWN<sup>5</sup>, 1985).

Os fatores que influenciam a absorção são concentração de fluoretos ingeridos, solubilidade e grau de ionização dos compostos, e outros constituintes dietéticos, como o cálcio, que pode formar sais insolúveis com o flúor.

O flúor é excretado pelos rins, intestinos e através da pele. Fluoretos com baixa solubilidade, e portanto, baixa absor

ção são excretados pelos intestinos. A temperaturas elevadas a excreção pelo suor pode ser considerável.

A principal via de excreção do flúor é o rim, que realiza essa tarefa de modo eficiente. O mecanismo de excreção do flúor pelos rins é pela filtração glomerular e a reabsorção é limitada aos túbulos renais. O clearance renal é dependente do pH da urina ou do fluido tubular (NIKIFORUK<sup>32</sup>, 1985).

### 1.1 - Fontes de exposição

A indústria de alumínio como fator de exposição é descrita por KALTREIDER<sup>23</sup> et alii, 1972.

DAHLGREN<sup>10</sup>, 1979, em seu estudo a respeito da exposição de parturientes a anestesia de metoxifluorano, observou que houve um aumento significativo da excreção de flúor na urina. Uma vez que o flúor é produto do metabolismo desse anestésico, concluiu-se que o anestésico é uma fonte indireta de exposição ao flúor.

CAROLDI & CONFLERO<sup>8</sup>, 1981, citam a indústria de alumínio como fonte de exposição ao flúor. Concluem que o controle biológico feito através da excreção urinária permite uma avaliação real em relação ao tipo de trabalho, ao acúmulo de flúor de cada indivíduo e essa tendência ao longo dos anos.

SEKI<sup>37</sup> et alii, 1981, descreveram como fontes de exposição industrial: indústrias de fertilizantes fosfatados; a obtenção de alumínio por eletrólise; enriquecimento do urânio pelo método de difusão; na síntese de substâncias fluoretadas (freon,

teflon) e na mineração da rocha fosfática (matéria prima para fertilizantes fosfatados). A eletrólise da criolita é descrita como a que oferece o maior risco em relação à fluorose.

BRAUN<sup>4</sup> et alii, 1984, relatam intoxicação em indivíduos que inalaram ácido fluorídrico.

COLLINS & SEGRETTO<sup>9</sup>, 1984, estudaram o nível de excreção urinária de flúor em comunidades com diferentes concentrações de flúor na água. Relatam nesse estudo níveis que variam de 0,2 a 3,4 ppmF.

O fumo de solda expelido por eletrodos básicos é descrito por SJÖGREN<sup>38</sup> et alii, 1984, como uma fonte de exposição a flúor.

LEVI<sup>26</sup> et alii, 1987, avaliando exposição em várias áreas de indústrias químicas, concluíram que o nível de fluoreto na urina depende do tipo de trabalho, revelando que os trabalhadores de manutenção apresentavam os maiores níveis de excreção - até 12 mg/l.

KONO<sup>24</sup> et alii, 1987, relatam que o progresso da indústria eletrônica japonesa fez com que o uso de ácido fluorídrico aumentasse, aumentando também o risco dos trabalhadores desenvolverem intoxicação aguda e crônica por flúor.

DOOLAND & WYLIE<sup>12</sup>, 1988, avaliaram os níveis de fluoreto urinário em crianças de pré-escola com relação ao uso de dentifricio fluoretado, sendo que, tanto no grupo controle como no grupo que usou dentifricio fluoretado, haviam crianças que residiam em regiões com e sem fluoretação de água. Após esse estudo con-

cluíram que o flúor do dentífrício pode contribuir de modo significativo como fonte de ingestão nessas crianças.

## 1.2 - Excreção

A excreção diária do flúor pelas fezes é de aproximadamente 10%. Pelo suor a perda é variável, uma vez que a transpiração excessiva pode elevar essa perda. Altas temperaturas podem elevar a excreção a níveis de 25%, da excreção diária total. Há de se ressaltar que esses resultados foram obtidos em estudo realizado em amostras coletadas durante as 8 horas do dia. A excreção láctea do flúor é praticamente desprezível. Na saliva humana as concentrações de flúor atingem níveis semelhantes aos do plasma, porém, a perda por esta via é insignificante. Com relação a excreção urinária, se considera que é um dos melhores indicadores de ingestão desse íon. Naqueles indivíduos cuja ingestão diária é constante, se estudados ao longo dos meses, a ingestão, a excreção urinária e as concentrações ósseas de flúor tendem a alcançar um estado de equilíbrio. Indivíduos que sofrem uma exposição intensa, porém, a curtos espaços de tempo, se mantêm "relativamente não expostos" no sentido de que seus tecidos ósseos não estão absolutamente "saturados". Nesses indivíduos, nos períodos em que a exposição é anormalmente elevada, os rápidos processos de distribuição e excreção do flúor permitem que: a) deposição de aproximadamente a metade do excesso deste no sistema ósseo e b) eliminação do restante pela urina.

No homem, a concentração de flúor, depende da concentração deste na água potável. Há uma relação estreitamente linear entre as concentrações de flúor na água potável (até 8 ppm) e a encontrada na urina. Uma pessoa normal que ingere água potável com pouco ou nenhum flúor, apresenta uma concentração urinária entre 0,2 e 0,5 ppm. Em uma comunidade abastecida com água fluoretada a razão de 1 ppm, a concentração urinária normal oscila entre 0,5 e 1,5 ppmF. As pessoas que residem muito tempo em comunidades cuja água é fluoretada e as que atingem um balanço equilibrado de flúor, apresentam uma concentração de flúor na urina praticamente igual a que ingerem. Certa proporção da quantidade diária ingerida se armazena nos ossos, porém esta retenção acaba compensada pelo flúor mobilizado dos depósitos do esqueleto. Como a excreção urinária é um índice bastante confiável de exposição global, a valorização do flúor na urina adquiriu suma importância no campo da higiene do trabalho (HODGE<sup>22</sup> et alii, 1972).

McCLURE<sup>29</sup>, 1970, relata que a média das concentrações obtidas em amostras parciais de urina, em região com 1,0 ppm de flúor na água, refletem satisfatoriamente a média das concentrações de flúor do grupo de amostras de 24 horas.

HANHIJARVI<sup>19</sup>, 1975, estudando os níveis de fluoreto no plasma e sua excreção em algumas condições patológicas no homem, observou que a média do clearance renal e as quantidades excretadas diariamente, variou proporcionalmente as concentrações de flúor da água de abastecimento das comunidades em estudo, 0,2 a 1 ppm, e isso ocorreu nos indivíduos com idade até 50 anos, porém,

naqueles com idade mais avançada foi observada uma pequena diminuição. A excreção diária de fluoreto durante a gravidez também foi menor do que nos grupos controle.

Os estudos de KUO & STAMM<sup>25</sup>, 1975, sugerem que em regiões com baixa concentração de fluoreto na água de abastecimento, indivíduos com clearance de creatinina diminuído também apresentam redução do clearance do flúor.

WHITE<sup>43</sup>, 1980, cita como valor normal para flúor urinário, até 5,0 mg/l.

CAROLDI & CONFLERO<sup>8</sup>, 1981, avaliando a exposição em uma indústria de produção de alumínio, concluíram que o controle biológico realizado através da excreção urinária permite uma avaliação real em relação ao tipo de trabalho, ao nível de acúmulo de flúor de cada indivíduo e essa tendência ao longo dos anos. Descreveram como limite de tolerância biológico: 4,0 mg/l.

SEKI<sup>37</sup> et alii, 1981 descrevem os seguintes níveis para as análises de fluoreto de urina: população normal, até 0,8 mg/l; população ocupacionalmente exposta, de 0,8 a 4,0 mg/l, e para população com risco de desenvolver fluorose, valores maiores que 4,0 mg/l.

WHITFORD<sup>44</sup>, 1981, mostrando a relação 1:1 entre os níveis de flúor na água e na urina, ressalva que essa similaridade desaparece quando o nível de flúor na água está abaixo de 0,5 ppm porque a concentração na urina não diminui proporcionalmente. Essa discrepância reflete provavelmente a ingestão de fluoretos de outras fontes, inclusive alimentos sólidos.

SPENCER<sup>40</sup>, 1981, em trabalho de revisão descreve um estudo de balanço de flúor, no qual, a dose ingerida e as excreções: urinária e fecal foram controladas no homem. Esse trabalho mostrou que o fluoreto urinário corresponde a 50-60% do flúor ingerido, o fluoreto fecal corresponde a 6% da dose ingerida, e que aproximadamente 1 mg de fluoreto ficou retido por dia quando a ingestão média foi de 4,3 mg/dia. A dose de flúor ingerida dependeu da quantidade de água fluoretada consumida. Durante a ingestão de dose suplementar, a excreção de flúor aumentou, mas, a taxa de fluor urinária/fecal, foi similar. Após a dose suplementar ter sido descontinuada, observou-se que por muitos dias foram excretadas quantidades muito pequenas do flúor retido.

Estudando em humanos a correlação entre o fluoreto plasmático, a taxa de excreção urinária e a concentração de fluoretos na urina, EKSTRAND & EHRNEBO<sup>14</sup>, 1983, descreveram que os dados encontrados sugerem que a taxa de excreção urinária do flúor pode fornecer um quadro mais correto da exposição ocupacional ao flúor do que a concentração do flúor na urina.

COLLINS & SEGRETTO<sup>9</sup>, 1984, citam que embora a excreção urinária de flúor não apresente uma relação tão paralela a quantidade ingerida como nos adultos, é ainda o meio mais conveniente para se estudar o flúor em crianças.

EINWAY & WÜRZBURG<sup>13</sup>, 1984, estudaram a eliminação do fluoreto após administração de 5-30mg de NaF. Os níveis plasmáticos mostraram estreita relação com a dose ingerida e com a porcentagem de flúor que foi excretado pela urina.

NIOSH<sup>39</sup>, 1984, estabelece os seguintes valores normais para exposição industrial a fluoretos: a) antes da jornada de trabalho após ter permanecido 48 horas sem trabalhar: até 4,0 mg/g de creatinina e até 4,0 mg/l corrigido para a densidade de 1,024; b) após a jornada de trabalho: até 7,0 mg/g de creatinina e até 7,0 mg/l corrigidos para a densidade de 1,024.

PATTARIN<sup>36</sup> et alii, 1984, sugerem que o controle de fluoreto urinário realizado no final a jornada de trabalho, no início da jornada de trabalho após 48 horas de descanso e também no início da jornada após 4 dias de trabalho habituais, é útil não somente no caso da concentração ambiental estar consideravelmente abaixo do limite de tolerância, mas também reflete absorção, excreção e retenção do flúor.

SJÖGREN<sup>38</sup> et alii, 1984, avaliaram a relação entre o flúor do ar de ambiente onde se utiliza solda de eletrodos básicos e com a concentração urinária de flúor após a jornada de trabalho. Este estudo mostrou que parece haver uma relação linear entre a concentração de flúor do ar ambiental e a concentração de flúor na urina.

DOOLAND & CARR<sup>41</sup>, 1985, estudando a excreção de flúor em crianças de pré-escola em comunidades com e sem fluoretação de água nos períodos de verão e inverno no sul da Austrália. Observaram que o aumento da taxa de excreção de flúor no período do inverno em ambas as comunidades, foi devido a perda de fluoreto pelo suor no período de verão.

SPAK<sup>30</sup> et alii, 1985, estudando o clearance renal de fluoreto em crianças e adolescentes com taxa de filtração glomerular normal, baixa e acima do normal, mostraram que as crianças tem taxa de clearance de fluoreto menor que os adultos e que uma perda moderada da função renal levaria a um aumento da retenção de fluoreto.

LEVI<sup>27</sup> et alii, 1986, não encontraram diferença entre a concentração de flúor na urina de homens e mulheres de Israel.

Os estudos de BUHLER-MANNER & HEFTI<sup>7</sup>, 1988, sobre a excreção urinária nas 24 horas em 3 grupos: a) consumindo sal fluoretado na concentração de 250 mgF/kg como fonte primária de flúor; b) consumindo água fluoretada (0,8 a 1,0 mgF/l) e c) consumindo sal fluoretado em casa e água fluoretada no ambiente de trabalho, observaram que a excreção de flúor foi menor no grupo que consumiu sal fluoretado (0,50 mgF/dia) que o grupo que consumiu água fluoretada (0,86 mgF/dia) ou com a combinação de ambas as medidas (1,10 mgF/dia,  $p < 0,05$ ). Foi também notada uma variação diurna para a taxa de excreção de flúor no grupo que ingeriu sal fluoretado.

DOOLAND & WYLIE<sup>12</sup>, 1988, mostraram que em crianças de pré-escola usando creme dental fluoretado, os níveis de excreção de flúor na urina são maiores que no grupo que se absteve do uso desse tipo de dentifrício.

## 2 - METODOS DE EXPRESSAR EXCREÇÃO DE SUBSTANCIAS NA URINA

Os resultados das determinações de substâncias em urina estão sujeitos a muitas variáveis, e a principal delas se relaciona à diluição ou concentração dessas substâncias, causada pela maior ou menor ingestão de líquidos. Para se evitar essas interferências, preconiza-se que as análises sejam realizadas em urina coletada durante as 24 horas do dia. O que ocorre com tal procedimento de coleta é o fato de que a amostra não é confiável, uma vez ser muito comum o indivíduo deixar de colher uma determinada micção. Isto também leva a impraticabilidade da realização dessa coleta em trabalhadores expostos à substâncias químicas, em que grande parte do controle biológico faz-se através da análise de substâncias em urina. Diante desses fatos tem sido estabelecido que as análises em urina sejam realizadas em amostras parciais, principalmente com trabalhadores, porque através de procedimentos de coleta de amostras parciais, pode-se obter dados importantes com relação a exposição no ambiente de trabalho (NIOSH<sup>33</sup>, 1984; ONG<sup>35</sup> et alii, 1985).

Várias metodologias tem sido propostas para expressar os resultados das análises dessas amostras parciais.

### 2.1 - Geral

LEVINE & FAHY<sup>28</sup>, 1945, sugeriram que os valores de chumbo obtidos em amostras parciais de urina fossem corrigidos para a

densidade de 1,024.

BUCHWALD<sup>6</sup>, 1964, sugeriu que a correção dos valores das substâncias determinadas em amostras parciais de urina sejam corrigidas para a densidade de 1.016.

VAN DE PUTTE<sup>41</sup> et alii, 1977, demonstraram que a primeira urina da manhã é representativa das amostras de 24 horas em adultos.

Os estudos de ARAKI<sup>1</sup>, 1980, mostraram que a extensão dos efeitos das variações do volume urinário não é a mesma para as diferentes substâncias em estudo.

HERBER<sup>20</sup>, 1980, expressou os resultados de ácido delta-aminolevulinico (ALA-U) em mg/g de creatinina, porém ressalva que as amostras que apresentarem valores de creatinina abaixo de 1,0 g/l, devem ser descartadas devido a pobre precisão causada pelo alto fator de diluição.

OGATA<sup>34</sup>, 1981, relatou que a taxa de excreção de ácido hipúrico é uma medida mais consistente do que a normalização pela densidade. Neste estudo a taxa de excreção de ácido hipúrico foi expressa em mg/minuto.

GRAUL & STANLEY<sup>18</sup>, 1982, em sua revisão questionam a correção dos resultados obtidos em amostras parciais de urina, quer pela densidade quer pela creatinina, pelo fato de ambos não diminuírem o desvio padrão em relação aos resultados não corrigidos. Recomendam que os resultados obtidos em amostras parciais de urina sejam expressos sem correção.

HIRANO<sup>21</sup> et alii, 1984, empregaram a densidade de 1,020 para corrigir as análises do grupo em que foram estudadas as concentrações de ALA-U em trabalhadores expostos ao chumbo.

ONG<sup>35</sup> et alii, 1985, em estudo comparativo realizado entre o teor de chumbo do sangue e a excreção urinária de ALA-U, concluem que a correção pela densidade não é necessária, uma vez que a correlação desses valores não expressou tão bem o índice de exposição como os valores não corrigidos.

BARUFFINI<sup>2</sup>, 1987, em seus estudos expressa os resultados de ALA-U obtidos em amostras parciais de urina sem correção.

WITTING<sup>45</sup> et alii, 1987, expressam os resultados de ALA-U em mg/g de creatinina.

LETOURNEAU<sup>26</sup> et alii, 1988, que avaliaram o nível máximo de excreção de ALA-U em amostras de urina parciais em relação ao nível de chumbo no sangue, estimaram que o valor máximo de ALA-U como fator de triagem é 5,0 mg/g de creatinina.

## 2.2 - Flúor

KALTREIDER<sup>23</sup>, 1972, em seu levantamento em trabalhadores de indústria de alumínio, expressou os resultados de flúor corrigidos para a densidade de 1,024.

DAHLGREN<sup>10</sup>, 1979, estudando a exposição de parturientes a metoxifluorano, expressou os resultados das análises de flúor na urina sem correção.

WHITE<sup>43</sup>, 1980, descrevendo 3 casos de toxicidade crônica em trabalhadores expostos a ácido fluorídrico numa indústria onde o ácido é empregado para remoção do vidro da superfície da platina metálica, expressou os resultados de flúor na urina em mg/l.

CAROLDI & CONFLERO<sup>8</sup>, 1981, expressaram os resultados de flúor em amostras parciais de urina de trabalhadores corrigidos para a densidade de 1,024.

EKSTRAND & EHSTRAND<sup>14</sup>, 1983, estudando a relação entre a concentração de flúor no plasma, a concentração e a taxa de excreção de flúor na urina, concluíram que a taxa de excreção pode fornecer um quadro mais correto da exposição ocupacional do que a concentração de flúor na urina. A taxa de excreção foi expressa em ml/minuto.

BRAUN<sup>4</sup> et alii, 1984, descrevem os limites de tolerância biológica para fluoreto como: 4 mg/g de creatinina antes da jornada de trabalho (após ter permanecido 48 horas sem trabalhar) e 7 mg/g de creatinina após a jornada de trabalho.

EINWAY & WURZBURG<sup>13</sup>, 1984, em seu estudo de excreção de fluoreto, utilizaram amostras de urina de 24 horas.

NIOSH<sup>33</sup> (National Institute for Occupational Safety and Health), 1984, na metodologia de determinação de flúor em urina determina que os resultados sejam expressos em mgF/g de creatinina urinária.

PATTARIN<sup>36</sup> et alii, 1984, expressaram os resultados de flúor em mg/l corrigidos para a densidade de 1,024.

SJÖGREN<sup>30</sup> et alii, 1984, em seu estudo expressam os resultados de flúor em mg/l corrigidos para a densidade de 1,024.

BROWN<sup>5</sup>, 1985, apesar de ter expressado os resultados de flúor na urina em mg/l corrigidos para a densidade de 1,024, discute esse procedimento e recomenda que ao se realizar o controle biológico em indivíduos expostos a flúor, se estabeleça a densidade média para cada indivíduo, e se faça a correção.

DOOLAND & GARR<sup>11</sup>, 1985, observaram em seu estudo que a concentração expressa em mgF/l (não corrigida) e a concentração expressa em mg/g de creatinina, não estavam normalmente distribuídos. Relata que se a taxa de excreção da creatinina é constante, o indivíduo ingerindo mais ou menos líquido a concentração de creatinina irá variar proporcionalmente.

LEVI<sup>27</sup> et alii, 1986, em seu estudo, corrigiram os resultados de flúor para a densidade de 1,024.

MURRAY<sup>31</sup>, 1986, relata que para minimizar as variações nas concentrações de fluoreto em amostras parciais, alguns pesquisadores determinam os níveis de creatinina em cada amostra, e então calcula-se a taxa de flúor em relação a creatinina. Acrescenta que este procedimento pode ter valor quando estudada a excreção de flúor para cada indivíduo, porém, não parece alterar as conclusões quando estuda grupos de dados.

KONO<sup>24</sup> et alii, 1987, expressaram os resultados de flúor em amostras parciais de urina de trabalhadores expostos a ácido fluorídrico em mg/l corrigidos para a densidade de 1,024.

BUHLER-MANNER & HEFTI<sup>7</sup>, 1988, estudando a excreção de fluoreto em relação ao uso de sal fluoretado, utilizaram amostra de urina de 24 horas.

DOOLAND & WYLIE<sup>12</sup>, 1988, em seu estudo onde avaliaram os níveis de flúor na urina em crianças de pré-escola em relação ao uso de dentifício fluoretado, expressaram os resultados de flúor em mgF/g de creatinina.

## MATERIAL E MÉTODOS

## MATERIAL E MÉTODOS

### 1 - AMOSTRAS

Para esse trabalho foram utilizadas amostras de urina de indivíduos adultos de região de água fluoretada, 0,7 ppm de flúor, de região sem fluoretação de água, 0,07 ppm de flúor e de trabalhadores de uma indústria cerâmica, estes expostos a flúor no ambiente de trabalho. Assim o conjunto de amostras foi dividido:

#### Grupo P

Amostras de 99 indivíduos obtidas em laboratório de análises clínicas na cidade de Piracicaba (0,70 ppmF na água), coletadas no período da manhã.

#### Grupo L

Amostras de 100 indivíduos obtidas em laboratório de análises clínicas na cidade de Limeira (0,07 ppmF na água), coletadas no período da manhã.

## Grupo E

Amostras de 31 trabalhadores expostos, e cada um colheu 3 amostras em diferentes períodos do turno de trabalho, total de 93 amostras.

## 2 - METODOS

### 2.1 - Coleta das amostras

As amostras obtidas em laboratório de análises clínicas após a realização do exame de urina de rotina, foram separadas em dois tubos de polietileno, identificadas e congeladas até o momento das análises de flúor e creatinina.

### 2.2 - Determinação da densidade

As densidades foram determinadas em refratômetro no momento da realização do exame de urina no laboratório de análises clínicas. O controle de qualidade do refratômetro é realizado diariamente, e segue as recomendações do College of American Pathologists.

### 2.3 - Determinação da creatinina na urina

Essa determinação foi realizada com o conjunto de reagentes Labtest, que se fundamenta na reação picrato que em meio alcalino forma um complexo de cor vermelha, que é medido fotometricamente (FAULKNER & KING<sup>16</sup>, 1976).

As reações foram realizadas no aparelho RA-1000 Technicon, em duplicata. O controle de qualidade da reação no equipamento é realizado com amostras-controle em dois níveis: normal e anormal, a cada bateria de análises. Essas amostras são soros controle Monitrol I e II, que fazem parte do QAP (Quality Assurance Program - Baxter).

### 2.4 - Determinação do íon flúor

Utilizou-se o método potenciométrico introduzido por FRANT & ROSS<sup>12</sup>, 1966. As leituras (mV) foram feitas em potenciômetro digital modelo 701 da Orion, utilizando-se um eletrodo específico para íon flúor modelo 96-09. As concentrações de íon flúor na urina, expressas em miligramas por litro (mg/l), foram obtidas por interpolação em curvas de calibração preparadas com TISAB a 50% e cujas concentrações de íon flúor variavam de 0,050 a 0,500  $\mu\text{gF/ml}$ . As análises foram realizadas em duplicatas.

O controle de qualidade dessas análises foi realizado com conjunto de padrões de concentrações conhecidas e o erro máximo permitido é de 5%.

### 3 - CALCULO DA CONCENTRAÇÃO DE FLUOR CORRIGIDA PELA DENSIDADE DA URINA

Para se corrigir a concentração do flúor na urina pela densidade foi utilizada a seguinte fórmula:

$$F^- \text{ corrigido} = F^- \text{ mg/l} \times \frac{\text{densidade estabelecida}}{\text{densidade de amostra}}$$

onde o  $F^-$  observado é a concentração encontrada na amostra de urina; densidade estabelecida é a densidade para a qual quer se corrigir (Ex: 1.024) e a densidade encontrada é a densidade da amostra da urina. Para cálculo, empregam-se os últimos dois dígitos da densidade.

### 4 - CALCULO DA TAXA DE EXCREÇÃO DO FLUOR EXPRESSA POR GRAMA DE CREATININA

Para se calcular a taxa de excreção de flúor por grama de creatinina, utiliza-se a seguinte fórmula:

$$F \text{ mg/g de creatinina} = \frac{F^- \text{ encontrado em mg/l}}{\text{creatinina na amostra em g/l}}$$

RESULTADOS

## RESULTADOS

### 1 - GRUPO P - Região de Água Fluoretada

Os dados das amostras (tabela I) possuem homogeneidade de variâncias ( $F_{max} = 1,342$  com  $\alpha = 0,05$ ). Através de uma análise de variância constatamos que existem evidências de que as médias comparadas diferem (média em mg/l), média expressa em mg/g de creatinina e média em mg/l corrigida para a densidade de 1,024.

Tabela I

Análise de variância para valores de flúor expressos em: mg/l, mg/g de creatinina e mg/l (corrigido pela densidade de 1,024), do grupo P

FONTE	G.L.	SQ	QM	F	PROB>F
TRATAMENTO.	2	3,64338	1,82169	15,19	0,0001
RESIDUO....	294	35,26931	0,11996		
TOTAL .....	296	38,91269			

Podemos afirmar que as médias são diferentes estatisticamente, com uma probabilidade de estarmos errando em tal afirmativa de 0,0001, ou seja, com significância de 0,0001 (0,01%).

Usando o teste de comparações múltiplas de TUKEY<sup>42</sup>, com significância de 0,01 (1%), observamos a tabela II.

Tabela II  
 Quadro de comparações múltiplas de TUKEY (alfa = 0,01)

EXPRESSION DA QUANTIDADE DE FLUOR	MEDIA	N	GRUPO
mg/l (densidade - 1,024)	0,9055	99	a
mg/g de creatinina	0,6712	99	b
mg/l	0,6698	99	b

Grupos com letras iguais são estatisticamente iguais.

A tabela III mostra os valores estatísticos das amostras e a figura 1 ilustra as médias e os intervalos de confiança dos diferentes métodos de expressar a concentração de flúor do GRUPO P.

Tabela III  
 Tabela de valores estatísticos das amostras do Grupo P

	F <sup>-</sup> mg/l(d=1,024)	F <sup>-</sup> mg/g de creat.	F <sup>-</sup> mg/l(conc.)
MEDIA .....	0,90545	0,67121	0,66980
DESVIO PADRÃO ..	0,38469	0,31881	0,33206
ERRO PADRÃO ....	0,03866	0,03204	0,03337
COEFICIENTE DE VARIACÃO ....	42,486	47,497	49,576
INT. CONFIANÇA ..	0,805-1,005	0,588-0,754	0,583-0,756

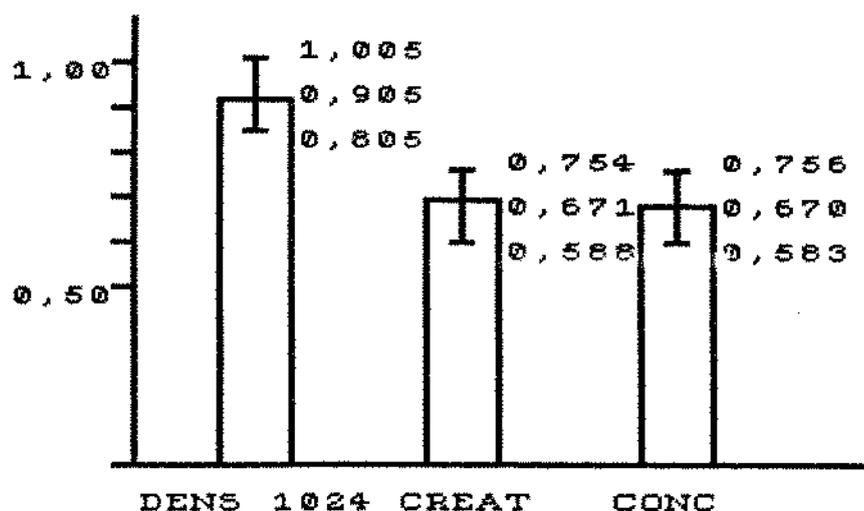


Figura 1

Ilustra as concentrações médias de íon flúor na urina corrigidos para a densidade 1.024, expressos em mg/g de creatinina, em mg/l e os respectivos intervalos de confiança do GRUPO P.

Pode-se notar pelos resultados da tabela III que os resultados expressos em mg/g de creatinina não diferem dos resultados em mg/l apesar da média tender a valores sugestivamente maiores (não estatisticamente diferentes) e mais precisos (erro padrão menor).

A tabela IV mostra o valor da média das densidades das médias das concentrações de creatinina e a concentração média corrigida para a densidade de 1.018, que é a densidade correspondente a densidade média das amostras, e os valores máximo e mínimo, respectivamente.

**Tabela IV**

Quadro das médias de: densidade, creatinina e concentração corrigida para a densidade de 1,018, e os valores máximos e mínimos respectivamente - das amostras do Grupo P

	MEDIA	MINIMO	MAXIMO
DENSIDADE .....	1,01787	1,006	1,033
CREATININA - g/l ...	1,14	0,26	3,22
CONCENTRAÇÃO F COR- RIGIDA PARA A DEN- SIDADE DE 1,018 ...	0,68	0,09	1,83

Podemos observar através da tabela IV que a concentração média de flúor das amostras corrigidas para a densidade média apresentou valor semelhante as médias das concentrações de flúor em mg/l e expressos em mg/g de creatinina.

## 2 - GRUPO L - Região sem Água Fluoretada

A tabela V a seguir, mostra os valores estatísticos do GRUPO L.

**Tabela V**

Tabela dos valores estatísticos do grupo L

	mg/l	mg/g de creat.
MÉDIA .....	0,27224	0,24439
DESVIO PADRÃO ..	0,20659	0,19096
ERRO PADRÃO ....	0,02087	0,01929
COEFICIENTE DE VARIAÇÃO (%) ..	72,885	78,137
INT.CONFIANÇA ..	0,218-0,327	0,194-0,295

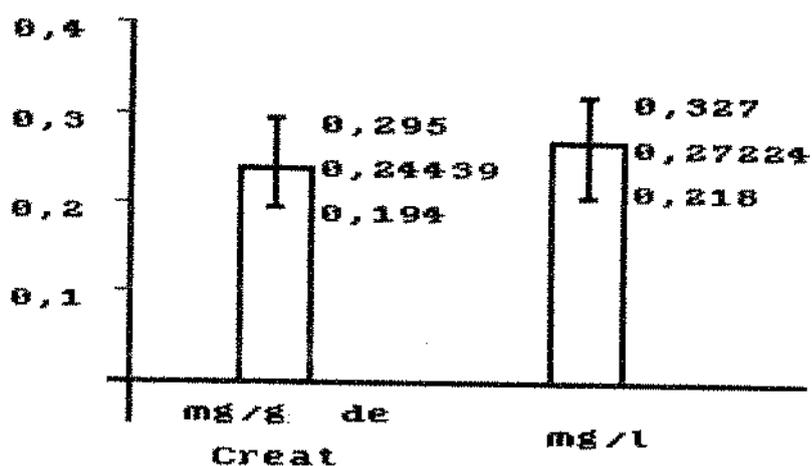


Figura 2

Ilustra as concentrações médias de íon de flúor na urina expressos em mg/g de creatinina e em mg/l, e os respectivos intervalos de confiança dos dados do GRUPO L.

Os dados do GRUPO L, apresentam homogeneidade de variância ( $F = 1,17$ ) e indicam que não existem evidências de que as médias diferem entre si (diferença mínima significante = 0,05605 com alfa = 0,05).

A figura a seguir ilustra a comparação dos dados dos grupos P e L.

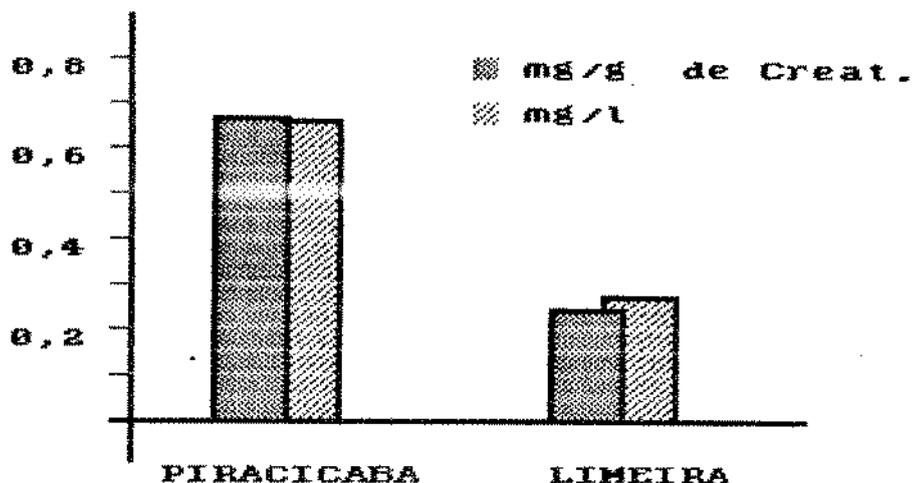


Figura 3

Figura do Gráfico de Barras comparando valores obtidos em mg/l e expressos em mg/g de creatinina dos Grupos P e L

Fazendo a comparação dos valores em mg/l para os GRUPOS P e L, através do teste t, obtemos o valor  $t = 10,80$ , que é significativo a menos de 0,5% ( $t$  tabelado alfa = 0,005 e 196 g.l. = 2,576) podemos afirmar que as médias são diferentes, com uma probabilidade de erro de 0,5%.

Comparando os valores expressos em mg/g de creatinina, obtemos o valor  $t = 11,41$ , que é significativo a menos de 0,5% ( $t$  tabelado alfa = 0,005 e 195 g.l. = 2,576). Pode-se afirmar que as médias diferem.

### 3 - GRUPO E

Observando a variância de cada amostra, constatamos que não há homogeneidade de variâncias (homocedasticidade) necessária às condições de comparação entre as médias através do teste F ( $F = 4,32$ ). Isto implica que deveríamos utilizar métodos não paramétricos para tentarmos estabilizar as variâncias das amostras, sendo optado o último método.

Utilizando o método preconizado por BOX & COX, encontramos a melhor transformação para os dados:  $X = Y^{0,14606}$  Y representa o dado original. Procedendo o teste para a variância, temos  $F = 0,456$  significativo a menos de 1%.

A comparação das médias indica que existem evidências estatísticas que são diferentes, obtidas através do teste t (ao nível de 1%), tendo como diferença mínima significativa o valor de 0,0148.

A tabela VI, a seguir, mostra os valores transformados e não transformados dos intervalos de confiança da excreção urinária do flúor expressa em mg/l e mg/g de creatinina.

Tabela VI  
Quadro das transformações dos valores originais empregando a relação  $x = y^{0,14606}$

VALOR ORIGINAL	VALOR TRANSFORMADO
1,014	1,002
1,049	1,007
1,078	1,011
1,589	1,070
1,641	1,075
1,694	1,080

A tabela VII, a seguir, mostra os valores estatísticos para os dados transformados, estando em parênteses os originais.

Tabela VII  
Tabela dos valores estatísticos para valores transformados

	mg/g de creatinina	mg/l
MEDIA .....	1,007 (1,049)	1,075 (1,641)
DESVIO PADRÃO .	0,056	0,064
ERRO PADRÃO ...	0,010	0,011
COEFICIENTE DE VARIAÇÃO (%) .	5,531	5,948
INT.CONFIANÇA .	1,002-1,011 (1,014-1,078)	1,070-1,080 (1,589-1,694)

A figura 4 a seguir, ilustra a média e respectivo intervalo de confiança para os valores transformados.

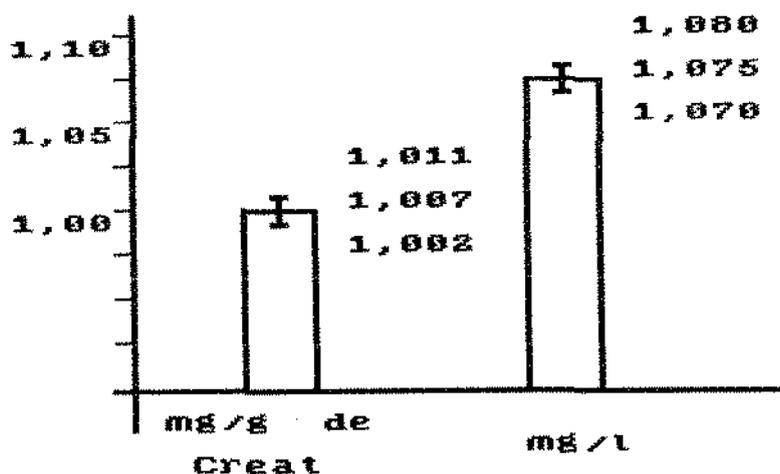


Figura 4  
Gráfico de barras para a média e intervalo de confiança, com coeficiente de confiança de 90%, para valores transformados

A figura 5, a seguir, ilustra a dispersão dos valores das taxas de excreção urinária de flúor expressas em mg/l e mg/g de creatinina.

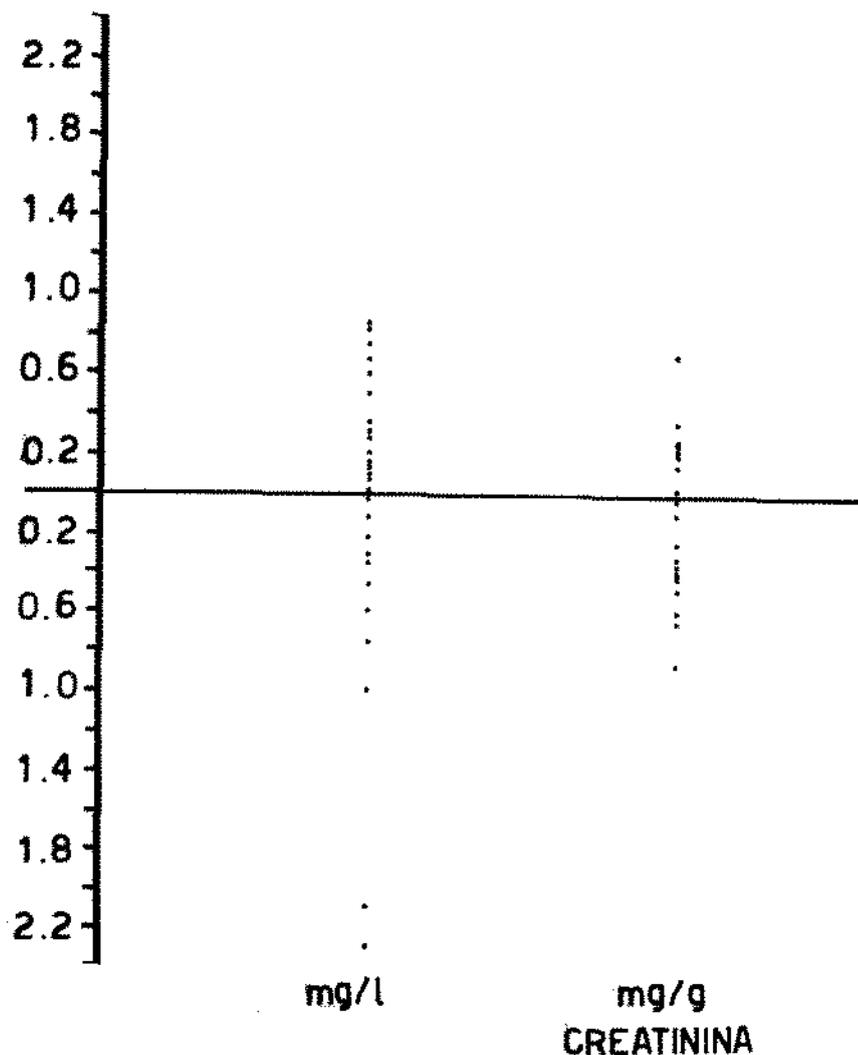


Figura 5  
Gráfico da dispersão dos valores expressos em mg/l e mg/g de creatinina

Como o teste F para variâncias foi estatisticamente diferente, podemos assumir que há uma maior precisão para os valores expressos em mg/g de creatinina do que em mg/l.

DISCUSSÃO

## DISCUSSÃO

A maneira de se expressar os resultados das concentrações dos solutos obtidos em amostras parciais de urina, tem sido frequentemente discutidas (ARAKI<sup>1</sup>, 1980; OGATA<sup>34</sup>, 1981; GRAUL & STANLEY<sup>18</sup>, 1982; EKSTRAND & EHRNEBO<sup>14</sup>, 1983; ONG et al<sup>35</sup>, 1985; BROWN<sup>5</sup>, 1985; DOOLAND<sup>11</sup>, 1985).

Muitos pesquisadores tem empregado a densidade para corrigir os resultados das concentrações de substâncias tóxicas e/ou metabólitos destes, em amostras parciais de urina (LEVINE & FAHY<sup>28</sup>, 1945; BUCHWALD<sup>6</sup>, 1964; KALTREIDER<sup>23</sup>, 1972; CAROLDI & CLONFERO<sup>8</sup>, 1981; HIRANO et alii<sup>21</sup>, 1984; PATTARIN et alii<sup>36</sup>, 1986; SJOGREN et alii<sup>38</sup>, 1984; BROWN<sup>5</sup>, 1985; LEVI et alii<sup>27</sup>, 1986; KONO et alii<sup>24</sup>, 1987). Outros tem expressado a concentração em mg/g de creatinina urinária (HERBER<sup>20</sup>, 1980; WITTING et alii<sup>45</sup>, 1987; LETOURNEAU et alii<sup>26</sup>, 1938; BRAUN et alii<sup>9</sup>, 1984; NIOSH<sup>33</sup>, 1984; DOOLAND & CARR<sup>11</sup>, 1985; DOOLAND & WYLIE<sup>12</sup>, 1988). No presente trabalho isto foi avaliado em três condições que serão discutidos isoladamente e confrontados.

### GRUPO P

Neste trabalho, para este grupo, comparamos três métodos de expressar a excreção de flúor em amostras parciais de urina: concentração em mg/l, concentração em mg/l corrigida para a densidade de 1,024 e concentração expressa em mg/g de creatinina.

As amostras deste grupo foram amostras de urina de indivíduos adultos em região de água fluoretada (0,7 ppmF).

A análise estatística das amostras (Tabela III) demonstrou que as médias das concentrações em mg/l e expressas em mg/g de creatinina são semelhantes, porém, diferentes daquela corrigida para a densidade de 1,024. Se confrontarmos as médias com o resultado esperado, uma vez que está demonstrado uma relação de 1:1 entre a quantidade de flúor excretada pela urina e a quantidade de flúor na água (HODGE et alii, 1972), observamos que as médias expressas em mg/l e em mg/g de creatinina, 0,669 e 0,671, respectivamente, se aproximam bastante do teor de flúor na água, 0,7 ppm, porém, a média corrigida para a densidade de 1,024 (0,905), foge do esperado. Através dessa última relação podemos suspeitar que o método de correção pela densidade de 1,024 superestima a concentração urinária de flúor.

Ainda com relação ao método de correção para a densidade determinamos a média das densidades das amostras em estudo (1,01787) e aplicamos esse valor para corrigir as concentrações obtidas nessas amostras, obtendo assim o valor médio de 0,68 mg/l que se aproxima do valor esperado (0,7).

Não podemos com isso concluir que para se corrigir o resultado da excreção urinária do flúor, basta fazê-lo através da média das densidades das amostras, pois, neste estudo as amostras eram da mesma região, e esse fato pode ter levado a um resultado semelhante ao esperado.

Cabe aqui aprofundarmos a discussão sobre o método de correção pela densidade, uma vez que no Brasil essa metodologia,

vem sendo empregada para expressar as concentrações de todas as substâncias determinadas em urina para controle biológico de exposição ocupacional de trabalhadores. Não somente no estudo em questão, como também nos primeiros resultados obtidos em outro estudo (BIAZIO SANCHES<sup>3</sup> et alii) se avalia a metodologia para expressar a concentração de ácido delta-aminolevulínico (ALA-U) em urina de trabalhadores expostos a chumbo, em que a concentração de ALA-U expressa nos diferentes métodos é confrontada com o teor de chumbo no sangue, foram obtidos resultados nos quais o método de correção para a densidade de 1,024, também superestima os níveis de excreção de ALA-U, levando a não concordância com o nível de chumbo no sangue. Quando neste estudo empregou-se a correção para a média das densidades das amostras de urina (1,02115), a concentração de ALA-U (4,67) foi semelhante a concentração média sem correção (4,7), porém, ambos diferentes da concentração média expressa em mg/g de creatinina (3,04), e dessas três expressões a que se comportou de modo mais coerente em relação aos níveis de chumbo no sangue (17,01), foi aquela expressa em mg/g de creatinina.

A correção para a densidade de 1,024, parece não ser o parâmetro ideal de correção para expressar a concentração dessas substâncias em amostras parciais de urina. Em seu estudo, LEVINE & FAHY<sup>2B</sup>, 1945, descrevem essa metodologia como um parâmetro "grosseiro" para efetuar correção das determinações realizadas em amostras parciais de urina. O fato da densidade não ser parâmetro de correção individual, deve comprometer esse método. Os dados descritos anteriormente quanto a média das densidades das amos-

tras do Grupo P e do Grupo em que se estuda a correlação do nível de chumbo no sangue e o nível de ALA-U, demonstra que para diferentes grupos, não necessariamente teremos a mesma média de densidades. Concordamos com **BROWN**<sup>5</sup>, 1985, quando em seu estudo recomenda que ao empregar o método de correção pela densidade nas determinações urinárias de flúor em trabalhadores expostos, seja determinada a média da densidade urinária para cada indivíduo, corrigindo então os valores para a média de cada um.

#### GRUPO L

Neste grupo, comparamos as concentrações em mg/l e expressas em mg/g de creatinina. As amostras deste grupo foram de urina de indivíduos adultos em região sem fluoretação de água (0,07 ppmF).

Como podemos observar na tabela IV, as médias das concentrações expressas em mg/l e em mg/g de creatinina são semelhantes. Neste caso a taxa de excreção de flúor na urina se mostrou concordante aos estudos de **WHITFORD**<sup>44</sup>, 1981, onde ressalva que nos casos em que a concentração de flúor na água for menor que 0,5 ppm, a relação de 1:1 desaparece, porque a concentração de flúor na urina não diminui proporcionalmente, talvez pela ingestão de fluoretos provenientes de outras fontes. Os níveis de excreção encontrados nesse grupo estão compatíveis com aqueles descritos por **HODGE et alii**<sup>22</sup>, 1972 (0,2 a 0,5 ppm).

A comparação dos níveis encontrados nos grupos P e L, mostra que o aumento do nível de excreção do flúor na amostra do

Grupo P deve-se exclusivamente a ingestão de água fluoretada e a taxa encontrada está dentro dos níveis estabelecidos como normais - até 0,8 mg/l (SEKI et alii<sup>97</sup>, 1981) e entre 0,5 a 1,5 mg/l (HODGE et alii<sup>22</sup>, 1972).

#### GRUPO E

Um dos meios para se fazer a avaliação toxicológica neste caso, em que se trata de avaliar a aplicação das metodologias para expressar a excreção de flúor em trabalhadores expostos, seria o confronto das taxas de excreção com o nível de flúor no ambiente, uma vez ter sido demonstrado haver uma relação linear entre a concentração de flúor excretada pela urina e a concentração de flúor no ambiente de trabalho (SJOGREN et alii<sup>98</sup>, 1984), porém, isto não nos foi possível.

Para controle biológico de trabalhadores expostos a agentes tóxicos, há uma portaria do Ministério do Trabalho de 1983, que descreve os L.T.B. (Limites de Tolerância Biológica) para as diferentes substâncias, e que deve ser seguido pela Medicina do Trabalho, quando na avaliação desses parâmetros. No caso do flúor, o L.T.B. descrito por essa portaria é até 3,0 mg/l, enquanto que o NIOSH<sup>99</sup> (National Institute for Occupational Safety and Health) define os seguintes níveis: até 4,0 mg/g de creatinina (antes da jornada de trabalho, após 48 horas de descanso) e até 7,0 mg/g de creatinina (no final da jornada de trabalho); ou até 4,0 mg/l e até 7,0 mg/l (ambos se for empregado o método da correção para a densidade de 1,024).

No nosso caso utilizaremos nesta discussão o L.T.B. definido pelo **MINISTERIO DO TRABALHO**<sup>30</sup>, 1983, por ser o parâmetro utilizado para a avaliação do controle biológico das substâncias tóxicas em nosso país.

A comparação dos valores flúor obtidos nas amostras de urina desse grupo, expressas em mg/l, com a L.T.B. que é até 3,0 mg/l, nos mostra que 7 dos 31 trabalhadores, apresentaram níveis de excreção, acima do L.T.B., enquanto que pelos resultados expressos em mg/g de creatinina, nenhum trabalhador apresentou valores acima do L.T.B. Os valores máximos obtidos foram 5,80 e 2,37, expressos em mg/l e em mg/g de creatinina, respectivamente.

Na figura 5, que mostra a dispersão dos valores expressos em mg/l e em mg/g de creatinina, podemos observar que os valores obtidos naqueles resultados expressos em mg/l, se apresentam mais dispersos. Uma vez que o teste F para variâncias foi estatisticamente diferente, podemos assumir que os valores de excreção em mg/g de creatinina, foram mais precisos na expressão da exposição dos trabalhadores.

O confronto dos valores médios expressos em mg/g de creatinina e mg/l, 1,049 e 1,641 das amostras dos trabalhadores, com os do Grupo P, 0,671 e 0,669, sugere que os primeiros estão expostos a uma outra fonte de flúor além da água, neste caso, o ambiente de trabalho. A comparação das médias expressas em mg/l, dos trabalhadores e do Grupo P, 1,641 e 0,669, sugere um índice de exposição muito maior, do que em mg/g de creatinina.

Quanto a afirmação de **GRAUL & STANLEY**<sup>16</sup>, 1982, em sua revisão, de que a expressão dos valores obtidos em amostras par-

ciais de urina não torna os resultados mais precisos, nossos resultados se mostraram discordantes em relação ao flúor, porque embora os valores expressos em mg/l e em mg/g de creatinina obtidos no Grupo P se assemelham, no Grupo E nos leva a conclusões muito distintas.

CONCLUSÕES

## CONCLUSÕES

- O nível de exposição de uma população que consome água fluoretada pode ser caracterizado pela excreção urinária de flúor em mg/l ou mg/g de creatinina, definida em amostras parciais.

- Os valores corrigidos para a densidade de 1,024 não expressaram o nível de exposição a flúor para a região de água fluoretada em estudo.

- Os resultados obtidos na região sem fluoretação de água sugerem que para avaliação da excreção urinária como indicador de ingestão de flúor pela cadeia alimentar não há necessidade de expressar os resultados em mg/g de creatinina.

- Para controle biológico de exposição ocupacional, a excreção urinária de flúor expressa em mg/g de creatinina parece ser uma medida mais precisa.

RESUMO

## RESUMO

Tendo em vista o fato de que o ion flúor é excretado pela urina, esta pode ser utilizada como um indicador de exposição. Parâmetros de normalidade tem sido estabelecidos, existindo, entretanto, dúvidas a respeito de como expressar a concentração de flúor excretado quando se considera diferentes fontes de exposição.

Assim, as taxas de excreção urinária de flúor foram avaliadas em amostras de população vivendo <sup>em</sup> região de água fluoreta (Grupo L), fluoretada na concentração ótima (Grupo P) e a de trabalhadores em exposição industrial (Grupo E). As concentrações de ion flúor, determinadas em amostras parciais de urina de indivíduos adultos, foram expressas em mg/l, mg/g creatinina e para o grupo P corrigidas para a densidade de 1,024.

Os resultados mostraram que para os Grupos L e P a excreção urinária pode ser expressa indiferentemente na forma de mg/l (médias de 0,27 e 0,67) ou mg/g de creatinina (médias de 0,24 e 0,67), refletindo a fonte de exposição, enquanto que a correção pela densidade superestima a concentração ( $P = 0,90$ ). Por outro lado, para o Grupo E foi observada diferença quando os resultados foram expressos em mg/l (1,64) ou por grama de creatinina (1,05), sugerindo ser o último um indicador mais preciso.

SUMMARY

## SUMMARY

Urinary fluoride can be used as an index of exposure because fluoride is excreted by the kidney into the urine. Biological threshold limit value has been recommended, but there are no agreement about which method to use in order to express urinary fluoride concentration since the sources of exposure can be different.

Spot urine samples were collected from adult subjects living in a non-fluoridated water area (L Group), optimal fluoridated water area (P Group) and from exposed workers (E Group). The urinary fluoride concentration were expressed as mg/l, mg/g creatinine and also adjusted to specific gravity of 1.024 (P Group).

The averages from L and P groups showed that urinary fluoride can be express by both mg/l (0.27 and 0.67) or mg/g creatinine (0.24 and 0.67), because anyone can define water or food as a primary source of fluoride exposure. However, the average from results adjusted to specific gravity of 1.024, suggests a higher concentration. In the E Group we found differences between the two averages: mg/l (1.64) and mg/g creatinine (1.05), and the statistical analysis suggest that the last one is more accurate.

## BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - ARAKI, S. Effects of urinary volume on urinary concentrations of lead, delta-aminolevulinic acid, coproporphyrin, creatinine and total solutes. Brit. J. Ind. Med., 37: 50-54, 1980.
- 2 - BARUFFINI, A.; PISATI, G.; RATTI, R.; CIRLA, A.M. & ZEDDA, S. Funzione glomerulare renale e indicator: biologici per il piombo in operai trafiletti com pegresso assorbimento del tossico. Med. Lav., 78(2): 117-123, 1987.
- 3 - BIAZIO SANCHES, C.A.; ARCIFA, S.; VIEIRA, R.C.V. e SOUZA, P. C. Avaliação dos métodos para expressar a excreção urinária de ácido delta-aminolevulinico comparados com os níveis de chumbo no sangue. Laboratório Prevlab. Departamento de Toxicologia, 1990. Trabalho em andamento.
- 4 - BRAUN, J.; STOB, H. & ZOBBER, A. Intoxication following the inhalation of hydrogen fluoride. Arch. Toxicol, 56: 50-54, 1984.
- 5 - BROWN, M.G. Fluoride exposure from hydrofluoric acid in a motor gasoline alkylation unit. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 46(11): 662-669, 1985.
- 6 - BUCHWALD, H. The expression of urine analysis results observations on the use of specific gravity correction. Ann. Occ. Hygiene, 7: 125-136, 1964. Apud Graul, R.J. & Stanley, R.L., op. cit. ref. 17.

- 7 - BUHLER-MANNER, U. & HEFTI, A.F. 24 hour urinary fluoride excretion following introduction of table salt fluoridation with 250 mgF/kg adults. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed., 96(8): 836-840, 1988.
- 8 - CAROLDI, S. & CLONFERO, E. Valotazione dell'esposizione a fluoro in una industria produttrice di alluminio. Med. Lav., 4: 330-334, 1981.
- 9 - COLLINS, E.M. & SEGRETO, V. A. Urinary fluoride levels of children residing in communities with naturally occurring fluorides in the drinking water. J. Dent. Child., Sept-Oct., 352-355, 1984.
- 10 - DAHLGREN, B.E. Fluoride concentrations in urine of delivery ward personnell following exposure to low concentrations of methoxyflurane. J. O. M., 21(9): 624-626, 1979.
- 11 - DOOLAND, M.B. & CARR, S.M. Urinary fluoride levels in South Australian pre-school children in summer and winter. Aust. Dent. J., 30(6): 410-413, 1985.
- 12 - DOOLAND, M.B. & WYLIE, A. Urinary fluoride levels en pre-school children in relation to the use of fluoride toothpaste. Aust. Dent. J., 33(2): 101-103, 1988.
- 13 - EINWAY, J. & WURZBURG, K.T. Fluoridkonzentration im serum und fluoridausscheidung im urin nach oraler aufnahme von 5-30 mg fluoride aus NaF - Losung. Dentsche.Zahnarzthiche Zeitschrift, 39: 669-704, 1984.
- 14 - EKSTRAND, J. & EHRNEBO, M. The relationship between plasma fluoride, urinary excretion rate and urine fluoride concentration in man. J. O. M., 25(10): 745-748, 1983.

- 15 - EKSTRAND, J.; HARDELL, L. & SPAK, C.J. Fluoride balance studies in infants in a 1 ppm-water-fluoride-area. Caries Res., 18: 87-92, 1984.
- 16 - FAULKNER, W.R. & KING, J.W. Renal function. In: TIETZ, N. 2. ed. Fundamentals of Clinical Chemistry, Philadelphia, 1976, cap. 17, p. 994-998.
- 17 - FRANT, M.S. & ROSS, J.W. Electrode for sensing fluoride ion activity in solution. Science NY., 154: 1553, 1966.
- 18 - GRAUL, R.J. & STANLEY, R.L. Specific Gravity Adjustments of urine analysis results. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 43(11): 863, 1982.
- 19 - HANHIJARVI, H. Inorganic plasma fluoride concentrations and it's renal excretion in certain physiological and pathological conditions in man. Fluoride, 8(4): 198-207, 1975.
- 20 - HERBER, R.F.M. Estimation of blood lead values from blood porphyrin and urinary 5-aminolevulinic acid levels in workers. Int. Arch. Occup. Environmental Health., 45: 169-179, 1980.
- 21 - HIRANO, H.; OHMACHI, M.; HANAZAWA, K.; ISHIKAWA, K.; HIRASIMA, N.; USUI, S. & YOSHIO, K. Adjustment of urinary delta-aminolevulinic acid concentrations in workers exposed to lead and heat. Jpn. J. Ind. Health, 26: 205-210, 1984.
- 22 - HODGE, H.C.; SMITH, F.A. & GEDALIA, I. Excrecion de los fluoruros. In: O.M.S., serie de monografias. Fluoruros y Salud, 59, 1972, cap. 5, p. 143-164.

- 23 - KALTREIDER, W.L.; ELDER, M.D.; CRALLEY, L.V. & COLWELL, M.D. Health surbery of aluminum workers with special reference to fluoride exposure. J. O. M., 14(7): 531-541, 1972.
- 24 - KONO, K.; YOSHIDA, Y.; YAMAGATA, F.; WATANABE, M.; SHIBUYA, Y. & DOI, K. Urinary fluoride monitoring of industrial hydrofluoric acid exposure. Env. Res., 42: 415-420, 1987.
- 25 - KUO, H.C. & STANM, J.W. The relationship of creatinine clearence to serum fluoride concentration an urinary fluoride excretion in man. Archs. oral Biol., 20: 235-238, 1975.
- 26 - LETOURNEAU, G.G.; PLANTE, R. & WEBER, P. Blood lead and maximal urinary excretion of delta-aminolevulinic acid. Am. J. Hyg. Assoc. J., 49(7): 342-345, 1988.
- 27 - LEVI, S.; ZILBERMAN, L.; FRUMIN, A. & FRYDMAN, M. Exposure to fluoride in the chemical industry. Am. J. Ind. Med., 9: 153-158, 1986.
- 28 - LEVINE, P. & FAHY, J.P. Evaluation of urinary lead determinations. I. The significance of the specific gravity. J. Ind. Hyg. Toxicology, 7: 217, 1945.
- 29 - McCLURE, F.J. Alternative uses of fluoride. In: Water Fluoridation. U.S. Department of Health Education and Welfare, Public Health Service, National Institute of Health, Washington, D.C., 1970, cap. 12, p. 203.
- 30 - MINISTERIO DO TRABALHO. Portaria n° 12, de 6 de junho de 1983, artigo 10. Alteração da Norma Regulamentadora n° 7, -anexo II. Diário Oficial da União, 14 de junho de 1983, p. 10291.

- 31 - MURRAY, J.J. Occurrence and metabolism of fluorides. In: Appropriate use of fluorides for human health, World Health Organization, Geneva, 1986, cap. 1, p. 3-32.
- 32 - NIKIFORUK, G. Metabolism of fluoride. In: Understanding dental caries, New York, Karger, 1985, cap. 6, p. 113-141.
- 33 - NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). Fluoride in urine. In: Manual of Analytical Methods, 3. ed., U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Cincinnati, Ohio, 1984, p. 8308-1 - 8308-3.
- 34 - OGATA, M. Quantitative determination of urinary metabolites in subjects exposed to organic solvents. Review, Acta Medica Okayama, 35(6): 385-394, 1981.
- 35 - ONG, C.N.; LEE, B.L.; FOO, S.C.; ONG, N.Y. & CHUA, L.H. Specific gravity adjustment for urinary analysis of delta-aminolevulinic acid. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 46: B-10 e B-12, 1985.
- 36 - PATTARIN, R.; VILA, L. & RUGGERI, R. Monitoraggio biológico di lavoratori addetti alla produzione de flussi per saldatura con esposizione ambientale ao fluoro inferiore al VLP. Med. Lav., 75(5): 368-375, 1984.
- 37 - SEKI, C.T.; BUSCHINELLI, J.T.P.; FERREIRA, L.L.; MATALLO, M.R.V. & MORITA, S.M. Comunicação sobre fluorose. (Apresentado ao Congresso da Associação Nacional de Medicina do Trabalho, 2., Belo Horizonte, 1981).

- 38 - SJOGREN, B.; HEDSTROM, L. & LINDSTED, G. Urinary fluoride concentration as an estimator of welding fume exposure from basic electrodes. Brit. J. Ind. Med., 41: 192-196, 1984.
- 39 - SPAK, C.J.; BERG, V. & EKSTRAND, J. Renal clearance of fluoride in children and adolescents. Pediatrics, 25(30): 575-579, 1985.
- 40 - SPENCER, H.; OSIS, D. & LENDER, M. Studies of fluorid metabolism in man. A review and report of original data. The Science of the Total Environment., 17: 1-12, 1981.
- 41 - VAN DE PUTTE, M.; DE COCK, J.; DRYON, L. et alii. A contribution to the study of fluoride excretion. Clin. Chim. Acta, 75: 205-212, 1977. Apud DOOLAND, M.B. & WYLIE, A., op. cit. ref. 11.
- 42 - VIEIRA, S. Introdução à Bioestatística. Rio de Janeiro, Campus, 1981, cap. 6 e 14, p. 91-111 e 23-245.
- 43 - WHITE, D.A. Hydrofluoric Acid - a chronic poisoning effect. J. Soc. Occup. Med., 30: 12-14, 1980.
- 44 - WHITFORD, G.M. Fluorides: Mechanisms of action, efficacy and safety. In: HOROWITZ, A.M. & THOMAS, S.A., Dental caries prevention in public health. Proceedings of a conference. Bethesda, Maryland, U.S.A., NIH publication no. 81-2235, Aug. 1981, p. 5-23.
- 45 - WITTING, U.; BINDING, N. & MULLER, G. Evaluation of a new specific analysis of urinary delta-aminolevulinic acid in man. Int. Arch. of Occupational and Environmental Health., 59: 375-383, 1987.